

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**FACULTAD DE MEDICINA
GRADO EN MEDICINA**



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

**RIESGO CARDIOVASCULAR Y
ESONDILITIS, MÁS ALLÁ DE LOS
ANTIINFLAMATORIOS**

**CARDIOVASCULAR RISK AND SPONDYLITIS, BEYOND
ANTI-INFLAMMATORY DRUGS**

Autor:

JOSÉ LUIS VÍLCHEZ FERNÁNDEZ

Tutora:

DRA. RUTH LÓPEZ GONZÁLEZ

SALAMANCA, 2025

A mis padres, por estar siempre a mi lado, creer en mí y brindarme un apoyo incondicional.

A mis hermanos, por su confianza, acompañamiento y resiliencia.

A mis abuelos, por alegrarse de cada logro y preocuparse por mi evolución.

A mis amigos, por sus palabras de ánimo, consejos, comprensión, y muchas veces simplemente su presencia.

A mi tutora la Dra. Ruth López González por su constante apoyo, dedicación y orientación a lo largo de todo este proyecto. Su compromiso, sus valiosas sugerencias constructivas y su paciencia han sido fundamentales para que este trabajo pudiera desarrollarse de la mejor manera posible.

Este trabajo es el reflejo no solo de mi esfuerzo, sino también del acompañamiento y la fuerza que he recibido de cada uno de vosotros.

ÍNDICE

1. LISTA DE ACRÓNIMOS.....	3
2. RESUMEN.....	5
3. ABSTRACT.....	7
4. INTRODUCCIÓN.....	9
4.1. ESPONDILOARTRITIS.....	9
4.2. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.....	9
4.3. COMORBILIDADES DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.....	11
5. JUSTIFICACIÓN.....	13
6. OBJETIVOS.....	14
7. MATERIAL Y MÉTODO.....	15
8. RESULTADOS.....	16
8.1. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	17
8.2. RIESGO CARDIOVASCULAR EN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS.....	17
8.3. RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA ESPONDILITIS.....	18
8.3.1. PECULIARIDADES DE LA ESPONDILITIS.....	18
8.3.2. MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR.....	18
8.3.3. PROCESO DE ATEROESCLEROSIS ACELERADA.....	19
8.3.4. FACTORES IMPLICADOS.....	20
8.3.4.1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS..	20
• HIPERTENSIÓN.....	20
• HIPERLIPIDEMIA/DISLIPEMIA.....	21
• DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	21
• OBESIDAD.....	21
• SÍNDROME METABÓLICO.....	21
• TABAQUISMO.....	21
8.3.4.2. PROCESO INFLAMATORIO.....	22
8.3.4.3. FACTORES ESPECIFICOS DE LA ENFERMEDAD.....	22
8.3.4.4. TRATAMIENTOS RECIBIDOS.....	23
• AINES.....	25
• FAME SINTÉTICOS DIRIGIDOS.....	25
• FAME BIOLÓGICOS.....	25
8.4. EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON EA.....	26
9. DISCUSIÓN.....	27
10. CONCLUSIONES.....	30
11. BIBLOGRAFÍA.....	31

1. LISTA DE ACRÓNIMOS

ACV: Accidente Cerebrovascular

ADMA: Dimetilarginina Asimétrica

AINEs: Antiinflamatorios No Esteroideos

ANA: Anticuerpos Antinucleares

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society

ASDAS: Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Function Index

CIMT: Grosor de la Íntima-Media de la Carótida

COX2: Ciclooxigenasa 2

CV: Cardiovascular

DMF: Dilatación Mediada por Flujo

DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2

EA: Espondilitis Anquilosante

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

EspA: Espondiloartritis

Esp-AX: Espondiloartritis Axial

FAMEb: Fármacos Modificadores de la Enfermedad Sintéticos Biológicos

FAMEsd: Fármacos Modificadores de la Enfermedad Sintéticos Dirigidos

HDL-C: Colesterol asociado a Lipoproteínas de Alta Densidad

IA: Índice de aumento de la presión arterial central (Augmentation Index)

IC: Insuficiencia Cardíaca

IL: Interleucina

IMC: Índice de Masa Corporal

JAK: Janus Quinasas

MACE: Evento Cardiovascular Mayor Adverso

PCR: Proteína C Reactiva

PWV: Velocidad de la Onda de Pulso

RCV: Riesgo Cardiovascular

RFA: Reactantes de Fase Aguda

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation

SRR: Score de Riesgo de Reynolds

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa

US: Ultrasonografía

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

2. RESUMEN

Introducción: La Espondilitis Anquilosante (EA) es una enfermedad reumática con una prevalencia de un 0.3% de la población, afectando principalmente a pacientes jóvenes. Aun no siendo una enfermedad cuyo curso patológico derive en grandes complicaciones, sí que se observa un aumento de la mortalidad respecto a la población general, así como una mayor prevalencia de comorbilidades, ya que la presencia de inflamación sistémica crónica afecta a diferentes sistemas y órganos, aumentando los factores de riesgo cardiovascular. Todo esto lleva, teniendo en cuenta el perfil típico de los pacientes, a que derive en una mala calidad de vida de los pacientes junto con una gran repercusión tanto económica como social.

Objetivo: El objetivo principal es la revisión de la evidencia existente que permita explicar y relacionar el aumento de la mortalidad y las afecciones cardiovasculares con sus causas, para así permitir un mejor control y evaluación en estos pacientes.

Material y métodos: Búsqueda bibliográfica principalmente en la fuente de datos de PubMed, que tras aplicar criterios de exclusión y de inclusión, se obtienen los artículos. Tras su lectura completa se hace la revisión. También se emplean libros de texto, así como la base de datos UpToDate.

Resultados: Los pacientes que padecen Espondilitis evidencian tener un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular manifestada como cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y accidente cerebrovascular (ACV), debido al desarrollo de una alteración de aterogénesis acelerada. Asimismo, presentan una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos como hipertensión arterial, hiperlipidemia, Diabetes Mellitus Tipo 2, y síndrome metabólico.

Esto se debe en parte al curso propio de la enfermedad y sus manifestaciones extraarticulares, y al proceso inflamatorio propio de la enfermedad, que degenera en una enfermedad aterosclerótica subclínica, que no solo provoca por sí misma el aumento del riesgo cardiovascular, sino que empeora el curso propio de la Espondilitis, asociando con mayor frecuencia comorbilidades, que aumentan el RCV, así como una larvada disminución en la calidad de vida de los pacientes.

Conclusiones: Se evidencia que los pacientes con EA tienen un riesgo cardiovascular mayor que la población general, así como una mayor prevalencia de comorbilidades y

factores clásicos asociados a esta. Por ello es imprescindible un adecuado diagnóstico y seguimiento de los pacientes, con el fin de identificar a los sujetos de alto riesgo y hacer un control exhaustivo de ellos, impidiendo así que ello finalice en un aumento de la mortalidad, en pacientes con una patología que por su propio curso clínico no debería tener un mal desenlace.

Palabras clave: “Espondilitis Anquilosante”, “Riesgo Cardiovascular”, “Factores de Riesgo Cardiovascular”, “Aterogénesis Acelerada” y “Enfermedad Aterosclerótica Subclínica”.

3. ABSTRACT

Introduction: *Ankylosing Spondylitis is a rheumatic disease with a 0.3% of prevalence, primarily affecting young patients. Although it is not a disease whose pathological course leads to major complications, there is an observed increase in mortality compared to the general population, as well as a higher prevalence of comorbidities. This is due to the presence of chronic systemic inflammation that affects various systems and organs, thereby increasing cardiovascular risk factors. All of this results in a poor quality of life for patients, has significant economic and social repercussions, considering the typical profile.*

Objective: *The main objective is to review the existing evidence that explains and links the increase in mortality and cardiovascular conditions with their underlying causes, in order to enable better control and evaluation of these patients.*

Material and Methods: *A literature search was conducted primarily using the PubMed database, from which articles were selected based on inclusion and exclusion criteria. After a full reading, a review was made. Textbooks and the UpToDate database were also used.*

Results: *Patients with Ankylosing Spondylitis demonstrate a higher risk of cardiovascular disease, manifested as ischemic heart disease, peripheral artery disease, and cerebrovascular accident, due to the development of accelerated atherogenesis. Additionally, they have a higher prevalence of classic cardiovascular risk factors such as hypertension, hyperlipidemia, Type 2 Diabetes Mellitus, and metabolic syndrome.*

This is partly due to the disease's natural course and its extra-articular manifestations, as well as the inflammatory process inherent to the disease, which leads to subclinical atherosclerotic disease. This not only increases cardiovascular risk by itself but also worsens the course of the spondylitis, frequently associated with comorbidities that further elevate cardiovascular risk, while subtly decreasing the patients' quality of life.

Conclusions: *It is evident that patients with Ankylosing Spondylitis have a higher cardiovascular risk than the general population, along with a greater prevalence of comorbidities and classical risk factors associated with it. Therefore, appropriate diagnosis and follow-up of patients are essential in order to identify those at high risk*

and implement thorough monitoring, preventing an increase in mortality for patients with a disease that, by its clinical course, should not result in a poor outcome.

Keywords: *"Ankylosing Spondylitis," "Cardiovascular Risk," "Cardiovascular Risk Factors," "Accelerated Atherogenesis," and "Subclinical Atherosclerotic Disease."*

4. INTRODUCCIÓN

4.1. ESPONDILOARTRITIS

Las Espondiloartritis (EspA) son un grupo de enfermedades que aunque manifiestan fenotipos diferentes, se encuentran relacionadas al presentar características similares en común: la afectación axial, el predominio de artritis en extremidades inferiores, la entesitis, la afectación ocular y la relación con el antígeno de histocompatibilidad HLA B27 (1).

Dentro de este grupo de enfermedades se encuentran las siguientes entidades: Espondilitis Anquilosante (EA), Artritis reactiva, Artropatía psoriásica, Artritis asociada a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), Espondiloartritis indiferenciada, y Artritis crónica juvenil (2). Se clasifican a su vez en función de si tienen predominio periférico o axial. Dentro de las Espondiloartritis predominantemente axiales, encontramos dos entidades: la Espondilitis anquilosante o anquilopoyética y la Espondiloartritis predominantemente Axial sin afectación radiológica.

4.2. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Se trata de una enfermedad reumática inflamatoria de carácter crónico, autolimitada a medio o largo plazo, con afectación del esqueleto axial, de las entesis y frecuentemente de grandes articulaciones periféricas. Se caracteriza por lumbalgia inflamatoria crónica, sacroileitis radiográfica y manifestaciones extraarticulares (3,4).

De etiología desconocida con base genética determinada por HLA B27, y marcada agregación familiar. Su prevalencia se encuentra entre el 0,2 y 0,3% de la población, afectando predominantemente a varones jóvenes (5).

La anatomía patológica de la EA la caracteriza la inflamación de la entesis, sobre todo en articulaciones sacroilíacas.

La clínica suele estar determinada por un síndrome pélvico; en fases iniciales por dolor en región glútea o lumbar baja, que se agrava por la noche y mejora con la actividad física, rigidez matutina, pérdida de la movilidad de la columna, normalidad a la exploración neurológica y entesitis. Pueden presentar artritis oligoarticular asimétrica, insuficiencia valvular aórtica y uveítis anterior aguda (5).

Para el diagnóstico de la EA se recomiendan los criterios ASAS (6) del grupo *The Assessment of SpondyloArthritis international Society*, recogidos en la tabla 1, indicados en pacientes menores de 45 años con dolor lumbar de al menos 3 meses de duración. Se dividen en dos secciones:

<ul style="list-style-type: none">• Sección clínica: el paciente debe ser HLA B27 positivo y tener al menos 2 rasgos de EspA, que se detallan a continuación, aunque la sacroileítis radiológica no tiene que ser obligatoria:<ul style="list-style-type: none">○ Dolor inflamatorio en región lumbar baja○ Artritis○ Entesitis○ Uveítis○ Dactilitis○ Psoriasis○ Crohn/colitis○ Buena respuesta a AINE○ Historia familiar de espondiloartropatía○ HLA B27○ Proteína C Reactiva (PCR) elevada
<ul style="list-style-type: none">• Sección radiológica: debe ponerse de manifiesto una sacroileítis mediante radiografía simple o RM. Además, debe presentar al menos una de las características de EspA detalladas anteriormente. El diagnóstico radiológico de la sacroileítis se hace mediante:<ul style="list-style-type: none">○ Inflamación activa (aguda) en RM altamente sugestiva de sacroileítis asociada a EspA.○ Sacroileítis radiológica definida acorde con los criterios de Nueva York (grado > 2 bilateral o grado 3-4 unilateral).

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de EA

En pruebas de laboratorio no existe una prueba definitiva. Suelen presentar elevación de los niveles de PCR y VSG (velocidad de sedimentación globular). 80-90% tienen HLA B27 positivos (+) y Factor reumatoideo y Anticuerpos Antinucleares (ANA) negativos (-) (5).

Los pacientes con EA suelen mostrar una serie de comorbilidades como alteraciones psicosociales (depresión); fibromialgia; osteopenia, siendo la osteoporosis y la reducción de masa ósea la comorbilidad más frecuentemente identificada; enfermedades cardiovasculares y enfermedades pulmonares (5).

La enfermedad tiene una evolución muy variable, desde pacientes con rigidez, hasta casos más graves con fusión total de vértebras y anquilosis bilateral de sacroilíacas. Habitualmente tiene un curso más leve en pacientes femeninas. El dolor puede ser continuo durante las primeras fases de la enfermedad y al avanzar, en forma de brotes. Acostumbra a ser compatible con una vida normal o sin secuelas importantes. A pesar de ser una enfermedad crónica, no suele acortar la supervivencia, salvo que asocie complicaciones neurológicas o afectación cardiovascular (3,4). Para el seguimiento de estos pacientes, por lo general se emplea la versión española del Bath Ankylosing Spondylitis Function Index (BASFI) (7).

El tratamiento va dirigido a la disminución del dolor y la inflamación; y se basa en la asociación de medidas posturales y ejercicio físico, junto a fármacos. Para decidir el tratamiento se dispone de escalas o cuestionarios específicos como: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), BASFI y Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score (ASDAS). Los fármacos principalmente usados son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), infiltraciones de corticoides, Fármacos Modificadores de la Enfermedad Sintéticos Dirigidos (FAMEsd), y Fármacos Modificadores de la Enfermedad Sintéticos Biológicos (FAMEb) (8).

4.3. COMORBILIDADES DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

El riesgo puede venir derivado tanto de los tratamientos usados para controlar los cuadros como de otros factores como el síndrome metabólico o la inflamación sistémica (9–11). Se produce un aumento de la mortalidad y de riesgo cardiovascular, así como de complicaciones derivadas de estados osteoporóticos (12,13). Conocerlos es importante con el fin de mantener una actitud preventiva y de detección precoz.

Anna Moltó et al. (14) trabajan estas comorbilidades en el estudio transversal internacional, ASAS-COMOSPA con centros de 22 países diferentes, y 3984 pacientes con EspA. La comorbilidad más frecuente es la osteoporosis, seguida de la úlcera gastroduodenal y las infecciones. Las enfermedades cardiovasculares son las cuartas en frecuencia, similar a la población general. Concluyendo que la incidencia de los factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular tiene una prevalencia mayor, lo que implica una diana óptima sobre la que actuar para minimizar las enfermedades derivadas de ellos. La hipertensión es el factor de riesgo más observado, seguido del consumo de

tabaco y de la hipercolesterolemia. El 50% de los pacientes estudiados no habían sido monitorizados según las recomendaciones existentes. Esto refuerza la idea de que una evaluación sistemática y un screening de comorbilidades y factores de riesgo puede ayudar a una detección precoz, mejorando sus resultados (14).

Más allá de las afecciones físicas, se observa una relación directa entre el número de comorbilidades y un peor estado funcional, independientemente de la actividad de la enfermedad (15,16).

Para poder abordar la gestión de estas alteraciones asociadas, se han llevado a cabo proyectos con el fin de elaborar recomendaciones y *checklists*. González C et al. (17), tras una revisión sistemática, y basándose principalmente en el estudio ASAS-COMOSPA, se elaboran dos listas de comprobación, una para el personal sanitario y otra para pacientes, en las que se incluyen los distintos factores de riesgo, así como la forma adecuada de recoger cada ítem. Con ello, los autores pretenden aportar recomendaciones basadas en la evidencia disponible, sobre cómo hacer el correcto seguimiento de las morbilidades añadidas minimizando la variabilidad en su manejo.

5. JUSTIFICACIÓN

La EA es una enfermedad inflamatoria con afectación sistémica, y por ello, los pacientes que la padecen suelen recibir tratamientos que actúan sobre todo el organismo durante largos periodos de tiempo. Estos fármacos son cada vez más numerosos, pues la oferta ha ido creciendo al identificarse nuevas dianas posibles de acción. No obstante pueden presentar riesgos.

La detección precoz de comorbilidades supone un punto esencial en el manejo de estos pacientes, ya que suelen aumentar la actividad de la enfermedad, así como su carga, generando una disminución de la esperanza y calidad de vida, modificaciones en la respuesta y adherencia al tratamiento, y la posibilidad de presentar efectos secundarios.

La aterosclerosis acelerada deriva en riesgo de afecciones añadidas, especialmente aquellas relacionadas con el sistema cardiovascular, aunque a diferencia de otras entidades, en la EA no está lo suficientemente demostrada su existencia.

Existen limitaciones a la hora de estratificar el riesgo cardiovascular en pacientes con EA, al no existir estrategias específicas para esta entidad, basándose en aquellas diseñadas para población general, que suelen infraestimar el riesgo.

6. OBJETIVOS

- Objetivo principal: realizar una revisión bibliográfica de la evidencia existente acerca de la patología cardiovascular en pacientes con EA, sus principales causas, los factores de riesgo que colaboran en su desarrollo, y elementos farmacológicos que intervienen.
- Objetivos secundarios:
 - Analizar la evidencia existente acerca de la existencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con EA.
 - Valorar factores relacionados con dicha enfermedad aterosclerótica.
 - Observar la evidencia actual existente acerca de los fármacos más empleados en el tratamiento de la EA y su posibilidad de desarrollo de patología cardiovascular.
 - Guiar hacia el tratamiento disponible que mejor se adapte a la comorbilidad de cada paciente.
 - Revisar la validez de diferentes herramientas presentes en la práctica clínica diaria para evidenciar el riesgo cardiovascular en los pacientes.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión sistemática de la literatura en la base de datos de PubMed, dos libros publicados en 2010 y 2014 y un artículo de 2024 procedente de la fuente de datos UpToDate. Se ha utilizado la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica 2024 de la Sociedad Española de Reumatología (SER).

Para realizar la búsqueda en PubMed, se hace uso del esquema recogido en la tabla 2.

Términos Mesh y Major Topics	Espondilitis, Enfermedad Cardiovascular y Riesgo Cardiovascular
Combinación de booleanos	(ankylosing spondylitis[MeSH Major Topic]) AND (cardiovascular disease [MeSH Major Topic]) OR (cardiovascular risk factor [MeSH Major Topic]).
Uso de filtros para criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de artículo: ensayos clínicos, metaanálisis, estudios observacionales y revisiones sistemáticas - Fecha de publicación: últimos 20 años - Artículos de libre acceso - Idioma: español, inglés - Artículos publicados sobre especie humana
Metodología PICO para una correcta estrategia de búsqueda	<ul style="list-style-type: none"> - Participantes: pacientes con espondilitis. - Intervenciones: factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. - Comparación: la población general, y pacientes con otro tipo de enfermedades inflamatorias y reumáticas. - Resultados: se observa la relación respecto a la mortalidad, las comorbilidades y los eventos cardiovasculares.

Tabla 2. Esquema de búsqueda en PubMed

Para una correcta selección de artículos, se hace lectura exhaustiva de todas las publicaciones llevando a la exclusión de aquellos que no se ajustaban a los objetivos de la búsqueda. Se excluyen aquellos que no se ajustan:

- Criterios PRISMA en revisiones sistemáticas y metaanálisis
- Criterios CONSORT para los ensayos clínicos aleatorizados

Finalmente, se incluyen en la revisión 77 artículos.

8. RESULTADOS

Se ha analizado como la prevalencia de comorbilidades en pacientes con EA es ligeramente superior que en la población general, particularmente alteraciones relacionadas con la enfermedad cardiovascular pero también otras entidades como la fibromialgia y la osteoporosis. La presencia de estas afecciones se encuentra asociada a peor calidad de vida, niveles de mortalidad incrementados, elevados costes sanitarios y una mayor actividad de la enfermedad (14,18,19).

En la revisión de Zhao SS et al. (18), se examinan más de 40 estudios para considerar la prevalencia de las alteraciones asociadas en estos pacientes. Con 119.427 sujetos se concluye que las cinco comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión (prevalencia del 22%); la infección (18,3%); la hiperlipidemia (17%); la obesidad (13,5%); y la enfermedad cardiovascular sin especificar (12,3%), como se muestra en la figura 1. Se observa un aumento del 80% del riesgo de depresión. Los pacientes notifican una disminución de productividad laboral y respuesta al tratamiento.

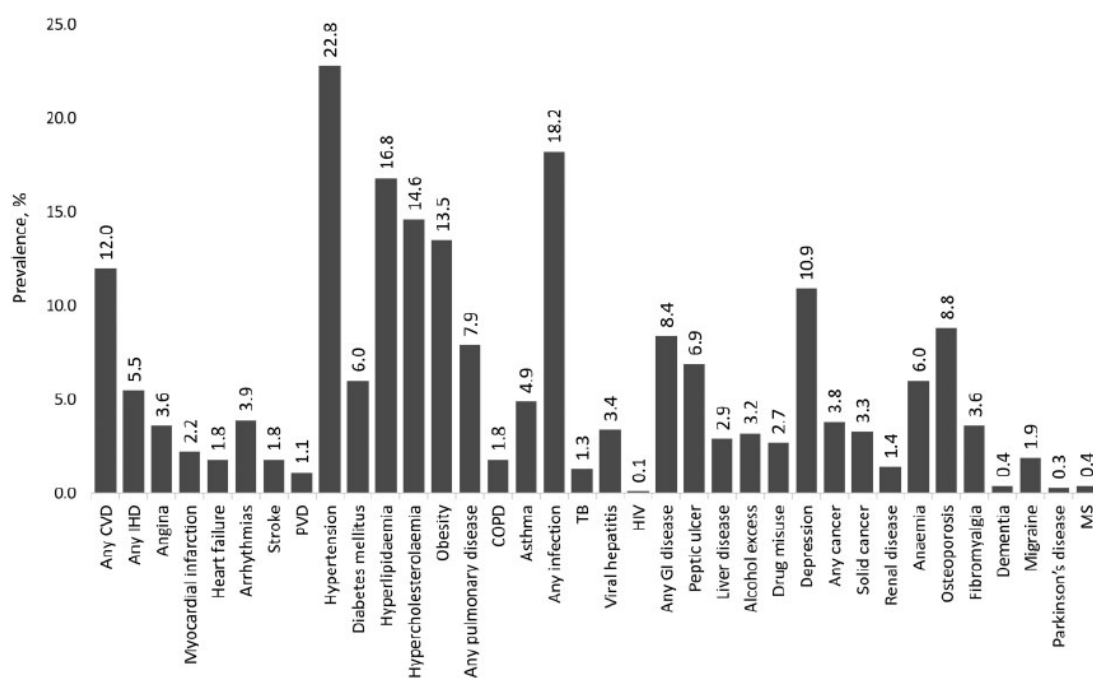


Figura 1. Prevalencia de comorbilidades en pacientes con EA. Obtenido de Zhao SS, Robertson S, Reich T, Harrison NL, Moots RJ, Goodson NJ (18).

8.1. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El incremento de la prevalencia de comorbilidades en pacientes con EA se relaciona de forma directa con la enfermedad cardiovascular. Se estiman factores de riesgo para enfermedad cardiovascular como hipertensión, diabetes y cardiopatía isquémica, con un aumento de la Odds Ratio del 58%, 14% y 51% respectivamente, en comparación con la población general, estratificado por grupos de edad equivalentes (20–22), observando una adición del 84% al riesgo de insuficiencia cardíaca respecto a los grupos control (18).

La intensificación de la enfermedad cardiovascular puede encontrarse asociada al tratamiento que reciben los pacientes y al proceso propio de la enfermedad. La insuficiencia cardíaca suele ser una fase final o de desarrollo crónico de enfermedad cardiovascular, por lo que el aumento puede reflejar mayor carga global y gravedad de la enfermedad. Este efecto también se puede evidenciar con una reducción observada en estos pacientes de la función sistólica y diastólica en comparación con controles (23,24). La insuficiencia cardíaca puede tener un impacto significativo en la función y en la calidad de vida de los pacientes, por lo que un tratamiento óptimo de los síntomas tiene gran relevancia (25).

8.2. RIESGO CARDIOVASCULAR EN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

El exceso del riesgo cardiovascular que se asocia a las enfermedad inflamatorias crónicas ha sido ampliamente estudiado (26). Un incremento de la mortalidad y de la morbilidad por enfermedad cardiovascular ha sido demostrado en metaanálisis para la Artritis Reumatoide (27), Lupus Eritematosos Sistémico (28), Psoriasis (29) y Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) (30).

Esta acentuación en las enfermedades inflamatorias parece apoyarse en el desarrollo de una alteración de aterogénesis acelerada, asociada a dos hallazgos elementales: las variaciones cardiovasculares de carácter aterosclerótico como cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y Accidente Cerebrovascular (ACV); y por otro lado, la enfermedad aterosclerótica subclínica, que se pone de manifiesto mediante distintas técnicas de imagen como la ultrasonografía (US), midiendo en la arteria humeral la vasodilatación mediada por flujo, permitiendo detectar si existe disfunción endotelial

(31). Esta característica, así como la detección de placas carotídeas y la medición del grosor de la capa íntima-media de la carótida común, se pueden considerar indicadores de aterosclerosis generalizada y asociarse al desarrollo de eventos cardiovasculares (CV) (32).

8.3. RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA ESPONDILITIS

Son diversos los factores que se deben tener en cuenta como causantes del exceso de desarrollo del riesgo cardiovascular en pacientes con EA, y por ello se analizan a continuación.

8.3.1. PECULIARIDADES DE LA ESPONDILITIS

El riesgo cardiovascular en pacientes con espondilitis presenta una serie de peculiaridades intrínsecas al propio proceso de la enfermedad. En primer lugar, los pacientes con EA manifiestan una incidencia mayor respecto a afectaciones cardiovasculares no relacionadas con la aterosclerosis, como son las arritmias cardíacas y la patología de la aorta (33). En segundo lugar, la inflamación en esta entidad suele presentarse de forma menos intensa respecto a otras patologías inflamatorias, no aumentando tanto el factor proaterogénico (34). En tercer lugar, estos pacientes frecuentemente asocian otras enfermedades que *per se* también desarrollan riesgo cardiovascular (RCV), como son la EII o la psoriasis. En cuarto lugar, y a diferencia de otras patologías inflamatorias, el uso de corticoesteroides en esta entidad es escasamente útil, por lo que estos pacientes no sufren el efecto proaterogénico de estos fármacos (35).

8.3.2. MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR

La morbimortalidad cardiovascular en pacientes con EA se encuentra incrementada respecto a la población general, especialmente aquella de tipo aterosclerótico. Se muestran estudios con un aumento significativo en la incidencia de infarto de miocardio y ACV en pacientes con espondilitis, respecto a la población general, con una Odds Ratio (OR) de 1,6 y 1,5 de forma respectiva (36). Se evidencia un exceso de la mortalidad del 36% por ACV o enfermedad coronaria en pacientes con EA (22). Resultados con Hazard ratio de 1,33 para ACV y 1,47 para el síndrome coronario agudo

(SCA) (37). Datos similares deducen unos ratios de prevalencia para cardiopatía isquémica y ACV de 1,37 y 1,25 respectivamente (38).

8.3.3. PROCESO DE ATEROESCLEROSIS ACELERADA

Al igual que ocurre en otras entidades como la Artritis Reumatoide, parece existir un proceso de aterogénesis acelerada en pacientes con EA, debido a la asociación con comorbilidades de perfil aterosclerótico. Esta aterosclerosis subclínica es considerada un factor de riesgo cardiovascular independiente, y un marcador de disfunción vascular (39). Para identificar estas alteraciones del endotelio arterial se emplean diferentes técnicas no invasivas como la ecografía del grosor de la íntima-media de las arterias carótidas comunes (CIMT), la velocidad de la onda de pulso (PWV) y la dilatación mediada por flujo (DMF).

Los estudios demuestran la existencia de una función endotelial deteriorada en pacientes con EA. En un metaanálisis de Mathieu et al. (13), se analizan seis estudios, deduciendo un aumento del grosor de la íntima-media de las arterias carótidas. Arida et al. (39) muestran asimismo este aumento del grosor aunque no se traduce en mayor prevalencia de placas formadas, respecto a grupos control.

Otro metaanálisis (40) con 35 estudios, 1535 sujetos con EA y 1347 controles, evidencia un aumento significativo del CIMT y de la PWV; y un descenso de la DMF en los pacientes, con mayor riesgo de aterosclerosis subclínica y la consideración de cribado e intervención precoz (40).

Existe una alta prevalencia de afectación vascular subclínica en pacientes con EA sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular. En un estudio transversal (41) se mide la disfunción endotelial mediante la medición de los niveles de dimetilarginina asimétrica (ADMA), “*un inhibidor competitivo del grupo enzimático óxido nítrico (NO) sintetasa, que cataliza la conversión del aminoácido L-arginina en L-citrulina y NO.*” (42); evaluando la rigidez arterial mediante el índice de aumento de la presión arterial central o *augmentation index* (IA) y la PWV como marcadores de riesgo cardiovascular. Los pacientes con enfermedad más activa tienen más probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular que los controles sanos. Los niveles de ADMA se evidencian significativamente más altos, indicando disfunción endotelial. Además, el IA más alto se

correlaciona significativamente con el nivel de actividad de la enfermedad, aunque no se manifiestan diferencias entre los grupos en cuanto a la PWV. Curiosamente, los niveles de colesterol LDL y triglicéridos son más bajos en los pacientes que en los controles. No se deducen diferencias entre los grupos al usar algunos escores, pero al hacerlo con el Score de Riesgo de Reynolds (SRR), que incluye el nivel de proteína-C reactiva, la puntuación es superior en los pacientes con mayor actividad de enfermedad. Por tanto, se infiere que los niveles de ADMA y de la ratio L-arginina/ ADMA, elevados, indican un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con EA (41).

En otro estudio (43) se evalúa la relación entre la rigidez arterial y la actividad de la enfermedad en 24 pacientes con EA y 24 sujetos sanos emparejados y se encuentra que los pacientes tienen valores más altos de PWV e IA, asociándose significativamente con la puntuación obtenida mediante el uso del BASFI, por un mayor deterioro funcional relacionado con una capacidad física reducida. Se obtiene una correlación entre el nivel de actividad de la enfermedad y la presión aórtica central, y el IA, con una mejor correlación con el aspecto inflamatorio de la enfermedad. Un análisis de regresión múltiple jerárquica muestra que el nivel de actividad de la enfermedad contribuye más en el índice de aumento de la presión arterial central (IA) que la edad u otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales (43).

8.3.4. FACTORES IMPLICADOS

Son diversos los factores implicados en el riesgo cardiovascular en esta enfermedad.

8.3.4.1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS

HIPERTENSIÓN

Algunos estudios han puesto de manifiesto una prevalencia mayor de hipertensión arterial (HTA) en pacientes con EA respecto a controles sanos (14,44). Este aumento, entre un 1,3-1,98 de ratio (9,45), se correlaciona con el nivel de actividad de la enfermedad, así como un aumento del sedentarismo debido al descenso de la movilidad (46). Además, la HTA suele estar infradiagnosticada hasta en un 14,7% en algunos pacientes (14).

HIPERLIPIDEMIA/DISLIPEMIA

En pacientes con EA existe una mayor prevalencia de hiperlipidemia que en la población general con un ratio de prevalencia de 1,2 (45). Se ha estudiado que la alteración característica de estos pacientes consiste en un descenso de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). Aunque normalmente se acompaña de una disminución del nivel de colesterol total, se genera un peor índice aterogénico (razón entre el total de colesterol y el HDL-C) (47). En el metaanálisis llevado a cabo por Mathieu et al. (13) se confirma que en estos pacientes existe un descenso del colesterol total, así como del HDL-C.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La prevalencia de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) en pacientes con EA oscila entre un 7,3% y 13,5%, que es significativamente mayor que en la población general (48,49).

OBESIDAD

La obesidad, basada en un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m², no es frecuente en pacientes con EA, aunque su prevalencia está aumentada en pacientes con formas de afectación predominantemente periférica (45).

SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico caracterizado por obesidad central, hipertensión arterial, hiperglucemia y dislipemia muestra una prevalencia en pacientes con EA entre el 35% y el 46%, niveles superiores a los encontrados en población sana (50).

TABAQUISMO

Factor de riesgo cardiovascular tradicionalmente relacionado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular, con el nivel de actividad de la espondilitis y con la progresión estructural. Se demuestra que pacientes con hábito tabáquico muestran *scores* inferiores de los índices BASFI y BASDAI y peor calidad de vida. Esto lleva a la conclusión de que el tabaco no solo favorece la aparición de enfermedad cardiovascular, sino que también empeora el estado de la enfermedad de los pacientes (51,52).

8.3.4.2. PROCESO INFLAMATORIO

Sattar et al. (53) estudian la posible relación entre la inflamación sistémica y el riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide, observando que incrementos en los niveles de TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral alfa), IL-1 (interleucina), IL-6 pueden provocar un aumento de la afectación proaterogénica. Con este estudio como guía, y sabiendo que en pacientes con EA hay un incremento de citocinas proinflamatorias (54), se puede presuponer que el proceso inflamatorio puede ser una de las causas que aumenta los niveles de enfermedad aterosclerótica en pacientes con EA. Sin embargo, la intensidad de la inflamación no es constante en los pacientes con EA, además de no ser tan larvada como en otras enfermedad inflamatorias sistémicas (34,55). Con la evidencia existente es difícil de demostrar asociación entre el proceso inflamatorio y la EA. Son numerosos los hechos que apuntan de forma directa o indirecta a su existencia.

Los estudios que examinan la asociación entre el proceso inflamatorio y la enfermedad aterosclerótica subclínica obtienen conclusiones dispares. Algunos estudios en los que se analizan pacientes con EA que tienen disfunción endotelial, no encuentran una asociación entre dicha alteración y niveles de marcadores inflamatorios o el nivel de actividad de la enfermedad (56,57). La rigidez arterial como manifestación precoz de aterosclerosis, es reportada con niveles basales de ASDAS y PCR precedentes al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica (58). Se ha descrito, que pacientes con niveles de ASDAS elevados padecen un aumento de la rigidez arterial (41).

En pacientes con enfermedad aterosclerótica ya establecida y EA, se ha demostrado un aumento de placas carotídeas, describiendo su asociación directa con los valores de VSG y PCR al momento del diagnóstico (59).

8.3.4.3. FACTORES ESPECIFICOS DE LA ENFERMEDAD

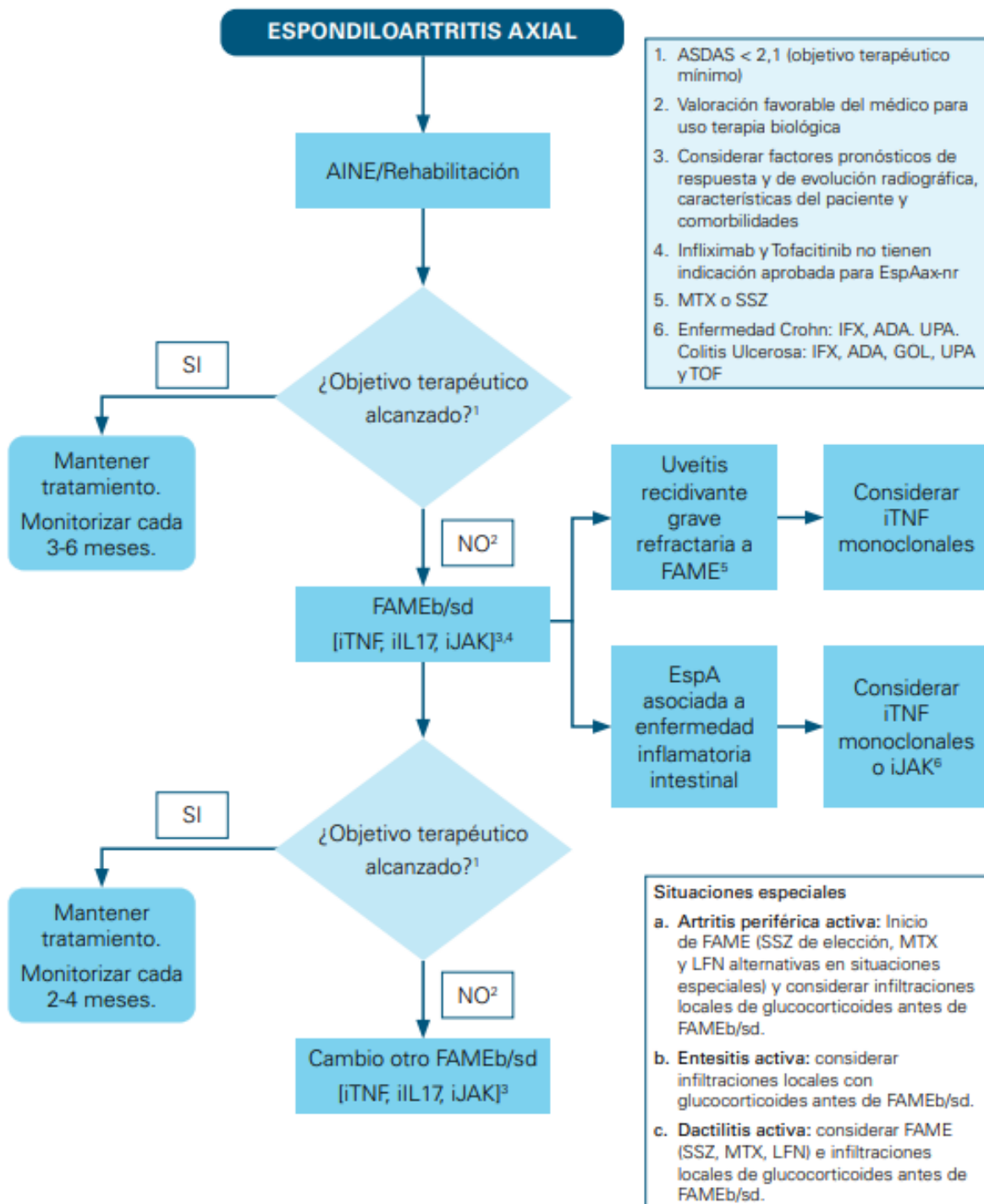
Algunos factores son propios de la enfermedad y se han relacionado con el proceso aterosclerótico subclínico. Factores como la afectación radiológica (60), la duración de la enfermedad (61,62) y las puntuaciones de BASMI y BASFI (60,62) para evaluar la movilidad y la limitación funcional respectivamente; se han intentado relacionar con la aterosclerosis de las carótidas, pero corresponden a tamaños muestrales pequeños y sin tener en cuenta la edad.

Otros factores intrínsecos de la EA son las comorbilidades propias de la entidad, así como las manifestaciones extraarticulares. La psoriasis, muy relacionada con EA manifiesta un aumento del riesgo cardiovascular (63); la EII también presenta un aumento de afectación coronaria (30). Se demuestra una asociación entre la aterosclerosis y la uveítis (64).

8.3.4.4. TRATAMIENTOS RECIBIDOS

Según las estrategias terapéuticas para el tratamiento de la espondiloartritis axial recomendadas por la Sociedad Española de Reumatología, en su ESPOGUÍA, actualizada en 2024; y reflejadas en la *Figura 2*; para el manejo de estos pacientes se indica principalmente el uso de AINEs en primera línea, y Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME), en segunda y tercera línea, tanto FAME biológicos (FAMEb) como FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd), incluyendo inhibidores de TNF, Inhibidores de IL-17 e inhibidores de JAK (Janus quinasas) (65). Es reseñable que fármacos como los corticoides, ampliamente utilizados en otras patologías inflamatorias, y cuyo uso se ha demostrado asociado al desarrollo de mayor riesgo de ECV y de evento cardiovascular adverso mayor (MACE) (66), no están indicados en la EA de predominio axial al no mostrar mejoría de los síntomas.

Algoritmo de tratamiento de la espondiloartritis axial



ADA: adalimumab; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score; FAME: fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad; FAMEb: FAME biológicos; FAMEsc: FAME sintéticos convencionales; FAMEsd: FAME sintéticos dirigidos; GOL: golimumab; iL-17: Interleucina 17; iL-23: Interleucina 23; iJAK: Inhibidores de la quinasa Janus; IFX: infliximab; iTNF: Inhibidores del TNF; LFN: leflunomida; MTX: metrotexato; SSZ: Sulfasalazina; TOFA: tofacitinib; UPA: upadacitinib.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la EA. Obtenido de Espoguía. Sociedad Española de Reumatología (65).

AINES

El uso prolongado de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES) elevan el riesgo de padecer hipertensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca (IC), arritmias y aterogénesis, sobre todo al inhibir la ciclooxigenasa 2 (COX2), lo que lleva a que no se sintetice prostaciclina, cuyo beneficios incluyen la vasodilatación y la inhibición de la proliferación de células musculares lisas endoteliales y la agregación plaquetaria. Esto degenera en un aumento de riesgo cardiovascular (67–69).

FAME SINTÉTICOS DIRIGIDOS

Los FAMEsd principalmente usados en la EA son los dirigidos contra JAK: Tofacitinib y Upadacitinib (65).

En los pacientes tratados con Tofacitinib no se demuestra ningún aumento significativo de riesgo cardiovascular, y una asociación no significativa de un aumento de enfermedad cardiovascular en aquellos pacientes que previo a recibir el tratamiento presentaban un riesgo de base aumentado (70).

En pacientes tratados con Upadacitinib se pone de manifiesto asociación con un aumento de riesgo de evento mayor cardiovascular (MACE) y de tromboembolismo venoso en pacientes de alto riesgo (71,72).

FAME BIOLÓGICOS

Los FAMEb empleados en el manejo de la EA se recogen en la tabla 3.

FAMEb inhibidores del TNF (Factor de Necrosis Tumoral)	Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Infiximab y Golimumab
FAMEb inhibidores de la vía IL-17 A	Ixekizumab y Secukinumab
FAMEb inhibidores de la vía IL-17A/F	Bimekizumab (65)

Tabla 3. FAME Biológicos empleados en el manejo de la EA

Los fármacos anti-TNF han mostrado conseguir una reducción de la inflamación y una disminución de la aterosclerosis subclínica en pacientes con EA. Se ha puesto de manifiesto que estos fármacos aumentan los niveles de colesterol, aunque se normalizan tras alcanzar el control de la inflamación. Se evidencia un efecto favorable sobre las lipoproteínas y un beneficio sobre el perfil lipídico, normalmente asociados al RCV (49).

Los fármacos anti IL-17, tanto A (73,74) como A/F (75) no se han asociado al desarrollo de enfermedad cardiovascular.

8.4. EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON EA

Debido al aumento de mortalidad asociada a eventos cardiovasculares en pacientes con EA, se hace imprescindible una adecuada evaluación del riesgo cardiovascular en estos pacientes.

De inicio se recomienda por parte de las guías europeas de enfermedad cardiovascular el uso del Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) (76), teniendo en cuenta tanto la edad como el sexo del paciente; así como otros factores de riesgo clásicos como la dislipemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo.

Además de esta evaluación, se hace necesario ampliar la valoración, pues el exceso de mortalidad en estos pacientes no puede ser explicado en su totalidad por los factores de riesgo CV clásicos (77).

Las guías europeas proponen utilizar algunos biomarcadores para determinar el riesgo (76). Estos son la PCR ultrasensible, la homocisteína y el fibrinógeno, todos ellos por su asociación con el proceso inflamatorio. Se aconseja el empleo de técnicas de imagen con la finalidad de valorar la presencia de aterosclerosis subclínica. Entre estas técnicas se proponen la Ultrasonografía carotídea, que permite la valoración del grosor íntima-media carotídeo (CIMT) y la detección de placas carotídeas, lo que ha demostrado tener un valor adicional para predecir posibles eventos cardiovasculares en el futuro (78,79). Las placas demuestran asociarse con los factores de riesgo clásicos y con aterosclerosis en los lechos vasculares (80). Su valoración permite una mejor estratificación del riesgo cardiovascular, al aumentar el riesgo de padecer un evento coronario (81,82).

9. DISCUSIÓN

A pesar de la relevancia del estudio de la afectación cardiovascular en relación con las distintas patologías inflamatorias crónicas, aún en el caso de la Espondiloartritis la evidencia existente es muy limitada, sobre todo en comparación a otras enfermedades de características similares como la Artritis Reumatoide o el Lupus.

No obstante, aunque el estudio es limitado, es el suficiente como para determinar la importancia de su evaluación en estos pacientes, pues tras la revisión bibliográfica, existe un riesgo cardiovascular más elevado en los pacientes con EA respecto a la población general. Además, la presencia de las comorbilidades asociadas a la entidad lleva a una mayor carga de la enfermedad y una peor calidad de vida de los pacientes, degenerando en un peor control de estos. Todo ello lleva a un aumento de la mortalidad en sujetos que padecen una entidad que por sí misma no debería suponer tal incremento, pues *per se* tiene un buen pronóstico.

Es de extremada importancia conocer y entender los procesos que derivan en el aumento del RCV para así poder hacer un mejor seguimiento de la patología, con el fin de identificar de manera precoz las alteraciones y frenar el progreso mediante el uso de tratamientos adecuados, y que ello no degeneren en el aumento de mortalidad.

La evidencia existente apunta a que los pacientes con EA desarrollan un proceso de aterogénesis acelerada, con aumento de las placas carotídeas, principalmente debido al propio proceso de la enfermedad. Se prueba que sujetos que reciben tratamientos basados en anti- TNF presentan menores índices de inflamación sistémica, lo que se traduce en mejor control de la enfermedad y menor aumento del RCV, así como disminución de la mortalidad, puesto que las placas carotídeas se consideran un buen predictor de accidentes cardiovasculares, al no ser tan dependientes de la edad como otros factores; con una mayor asociación a los factores de RCV clásicos. Ha sido evidenciada la relevancia de los niveles de ADMA y de la ratio L-arginina/ ADMA, en la evaluación del RCV en pacientes con EA.

Teniendo en cuenta la existencia probada de la aterosclerosis acelerada en estos pacientes, resulta interesante la determinación de los factores implicados en generarla, con el fin de identificar a los pacientes con predisposición a su desarrollo.

Queda demostrada una relación estadísticamente significativa entre el aumento del RCV y los factores cardiovasculares clásicos, a excepción de la obesidad. No obstante, son insuficientes para explicar el conjunto del aumento de la mortalidad.

Se piensa en factores propios de la entidad, como son el proceso inflamatorio propio, así como la conexión con manifestaciones extraarticulares. Ambas afecciones, muestran nexo con el desarrollo de placas carotídeas y aumento del proceso aterogénico, aunque no existe asociación estadísticamente significativa pues se relacionan igualmente con la duración de la enfermedad y la edad. El desarrollo de comorbilidades presenta un vínculo bidireccional, ya que no solo aumentan el RCV por sus propios procesos, si no que su presencia conlleva empeoramiento de la EA, incrementando aún más el proceso derivado de la propia entidad.

La variabilidad de origen del RCV, conlleva a que sea necesaria una correcta evaluación del riesgo, ya que la mortalidad se encuentra aumentada en torno a un 36% en sujetos con EA, y el RCV es la principal causa. El uso de escalas que se suelen emplear en la población general tienden a infraestimar el riesgo, pues solo tienen en cuenta habitualmente los factores clásicos, insuficientes para explicar el aumento de enfermedad CV en esta entidad.

Para mejorar este diagnóstico, se recomienda el empleo coordinado de las escalas de riesgo cardiovascular tradicionales como SCORE-IA, SCORE-CT; junto al uso de US carotídea, sobre todo en aquellos pacientes que presenten un riesgo moderado en el score. Los pacientes con score de bajo riesgo, suelen ser el grupo más numerosos en los diversos estudios; y en la mayoría de ellos ya se evidenciaban placas carotídeas aun no teniendo scores elevados, si presentan alteración de los biomarcadores PCR ultrasensible, homocisteína o fibrinógeno; ampliamente relacionados con el proceso inflamatorio. El empleo de la US carotídea debería ampliarse también a estos sujetos, si además de la presencia de estas alteraciones analíticas presentan manifestaciones extraarticulares, lo que permitiría ampliar la identificación de pacientes susceptibles de desarrollo de enfermedad cardiovascular.

A diferencia de otras entidades en las que los tratamientos forman parte del desarrollo del RCV, en esta entidad, los fármacos empleados no suelen degenerar en desarrollo de este, es más, la disminución de la inflamación sistémica, sobre todo en fármacos como los anti-TNF, demuestra un gran descenso del proceso inflamatorio, lo

que conlleve a un mejor control de la enfermedad y un menor aumento de la probabilidad de desarrollo de enfermedad CV.

10. CONCLUSIONES

- Los pacientes con EA presentan una mayor frecuencia en la existencia de factores de riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular que la población general, aunque es insuficiente para explicar el aumento de la ECV en estos pacientes, debido a su infradiagnóstico.
- Los individuos con EA presentan un proceso de aterosclerosis subclínica acelerada, que se correlaciona con una mayor presencia de placas carotídeas respecto a la población general.
- La presencia de comorbilidades y factores propios de la enfermedad resultan clave en su relación con el RCV. No solo aumentan *per se* el riesgo, si no que dificultan el control de la EA, permitiendo la progresión de la enfermedad, su peor control y un mayor riesgo.
- El RCV en estos pacientes suele infraestimarse al emplear escalas de riesgo y *scores* desarrollados para la población general, en los que se tienen en cuenta solo factores de riesgo clásicos, y no se tienen en cuenta los factores propios de la enfermedad tan relevantes en esta patología.
- Para una correcta evaluación de los pacientes se recomienda el uso de ultrasonografía carotídea, especialmente en aquellos en los que se obtiene un riesgo moderado mediante el uso de *scores*.
- En pacientes con riesgo bajo en las escalas, se recomienda el empleo de marcadores, en especial el de PCR; que en caso de presentar niveles superiores a 3mg/L así como manifestaciones extraarticulares, se recomienda también el empleo de la ultrasonografía.
- Los fármacos habitualmente empleados en los esquemas de tratamiento, lejos de participar en el desarrollo del riesgo, favorecen su disminución.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2011 [cited 2025 Feb 5];377(9783):2127–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684383/>
2. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 Jan [cited 2025 Feb 5];70(1):25–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109520/>
3. Duró Pujol JC. Espondiloartritis anquilosante. In: *Reumatología Clínica*. 2ª Edición. Barcelona, España; 2010. p. 279–94.
4. Collantes Estevez E. Espondilitis Anquilosante. In: Alperi López M, editor. *Manual SER de enfermedades reumáticas*. 6ª Edición. Barcelona, España: Sociedad Española de Reumatología; 2014. p. 261–9.
5. Walsh JA, Magrey M. Clinical Manifestations and Diagnosis of Axial Spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Feb 5];27(8):E547–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33105312/>
6. Banegas Illescas ME, López Menéndez C, Rozas Rodríguez ML, Fernández Quintero RM. Nuevos criterios ASAS para el diagnóstico de espondiloartritis. *Diagnóstico de sacroileítis por resonancia magnética*. *Radiología*. 2014 Jan 1;56(1):7–15.
7. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003 Aug 15 [cited 2025 Feb 5];49(4):483–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12910553/>
8. Van Tubergen A. Treatment of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults. *UpToDate*. Waltham, MA: Sieper J; 2024.
9. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 [cited 2025 Feb 5];63(4):550–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21452267/>
10. Prati C, Claudepierre P, Pham T, Wendling D. Mortality in spondylarthritis. *Jt bone spine* [Internet]. 2011 Oct [cited 2025 Feb 5];78(5):466–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21450507/>
11. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, De Bruin ML, Bazelier MT, De Vries F, et al. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Feb 5];75(1):203–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25362044/>
12. Peters MJL, Van Eijk IC, Smulders YM, Serne E, Dijkmans BAC, Van Der Horst-Bruinsma IE, et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2025 Feb 5];37(1):161–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19955053/>
13. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 [cited 2025 Feb 5];63(4):557–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20890982/>

14. Moltó A, Etcheto A, Van Der Heijde D, Landewé R, Van Den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Feb 5];75(6):1016–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26489703/>
15. An JJ, Nyarko E, Hamad MA. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and healthcare expenditures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Feb 5];38(10):2717–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31134504/>
16. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Mar [cited 2025 Feb 5];69(3):536–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19825848/>
17. González C, Curbelo Rodríguez R, Torre-Alonso JC, Collantes E, Castañeda S, Hernández MV, et al. Recommendations for the Management of Comorbidity in Patients With Axial Spondyloarthritis in Clinical Practice. *Reumatol Clin* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2025 Feb 5];14(6):346–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28461161/>
18. Zhao SS, Robertson S, Reich T, Harrison NL, Moots RJ, Goodson NJ. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Feb 5];59(Suppl4):IV47–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33053193/>
19. Merino M, Braçe O, González-Domínguez A, Hidalgo-Vega, Garrido-Cumbrera M, Gratacós J. Social economic costs of ankylosing spondylitis in Spain. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Feb 5];39(2):357–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32662412/>
20. Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J, Forsblad-D’Elia H, Turesson C, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Feb 5];75(8):1466–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26338036/>
21. Lee JS, Oh BL, Lee HY, Song YW, Lee EY. Comorbidity, disability, and healthcare expenditure of ankylosing spondylitis in Korea: A population-based study. *PLoS One* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Feb 5];13(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420599/>
22. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2015 Sep 15 [cited 2025 Feb 5];163(6):409–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26258401/>
23. Midtbø H, Semb AG, Matre K, Rollefstad S, Berg IJ, Gerds E. Left Ventricular Systolic Myocardial Function in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Feb 5];71(9):1276–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242984/>
24. Chen Y, Chung HY, Zhao CT, Wong A, Zhen Z, Tsang HHL, et al. Left ventricular myocardial dysfunction and premature atherosclerosis in patients with axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2025 Feb 5];54(2):292–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25173350/>
25. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart* [Internet]. 2002 [cited 2025 Feb 5];87(3):235–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11847161/>

26. Goodson NJ, Symmons DPM, Scott DGI, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Aug [cited 2025 Feb 5];52(8):2293–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16052597/>
27. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Sep [cited 2025 Feb 5];71(9):1524–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425941/>
28. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Feb 5];43(1):77–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23422269/>
29. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GBE. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2013 [cited 2025 Feb 5];69(6):1014–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24238156/>
30. Haapamäki J, Roine RP, Turunen U, Färkkilä MA, Arkkila PET. Increased risk for coronary heart disease, asthma, and connective tissue diseases in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2011 Feb [cited 2025 Feb 5];5(1):41–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21272803/>
31. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2012 [cited 2025 Feb 5];65(1):80–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099430/>
32. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Apr 13 [cited 2025 Feb 5];55(15):1600–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20378078/>
33. Ankylosing spondylitis--cardiac manifestations - PubMed [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12463440/>
34. Schulz M, Dotzlaw H, Neeck G. Ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: serum levels of TNF- α and Its soluble receptors during the course of therapy with etanercept and infliximab. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014 [cited 2025 Feb 12];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24783218/>
35. Silvariño DR, Sato EI. Factores de riesgo para aterosclerosis en enfermedades autoinmunitarias. *Rev Médica del Uruguay* [Internet]. 2008 [cited 2025 Feb 12];24(2):118–32. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902008000200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
36. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2025 Feb 12];44(5):551–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455683/>
37. Bengtsson K, Forsblad-d’Elia H, Lie E, Klingberg E, Dehlin M, Exarchou S, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2017 May 18 [cited 2025 Feb 12];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28521824/>

38. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille D, Cifaldi M, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 Nov [cited 2025 Feb 12];63(11):3294–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21834064/>
39. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, Konsta M, Delicha EM, Kitas GD, et al. Subclinical Atherosclerosis Is Not Accelerated in Patients with Ankylosing Spondylitis with Low Disease Activity: New Data and Metaanalysis of Published Studies. *J Rheumatol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2025 Feb 17];42(11):2098–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26428207/>
40. Bai R, Zhang Y, Liu W, Ma C, Chen X, Yang J, et al. The Relationship of Ankylosing Spondylitis and Subclinical Atherosclerosis: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Angiology* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Feb 17];70(6):492–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30497278/>
41. Berg IJ, Van Der Heijde D, Dagfinrud H, Seljeflot I, Olsen IC, Kvien TK, et al. Disease activity in ankylosing spondylitis and associations to markers of vascular pathology and traditional cardiovascular disease risk factors: a cross-sectional study. *J Rheumatol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2025 Feb 17];42(4):645–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641897/>
42. Galán A, Formiguera X, Rey-Joly C. Dimetilarginina asimétrica como marcador de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2008 Sep 6 [cited 2025 Feb 17];131(7):271–5. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-dimetilarginina-asimetrica-como-marcador-riesgo-13125302>
43. Avram C, Drăgoi RG, Popoviciu H, Drăgoi M, Avram A, Amaricăi E. Association between arterial stiffness, disease activity and functional impairment in ankylosing spondylitis patients: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Feb 17];35(8):2017–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27169859/>
44. Liew JW, Ramiro S, Gensler LS. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Feb 19];32(3):369–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171309/>
45. Han C, Robinson DW, Hackett M V, Paramore LC, Fraeman KH, Bala M V. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(11).
46. Moltó A, Nikiphorou E. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Front Med* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Feb 19];5(MAR). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594122/>
47. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Aug [cited 2025 Feb 19];35(1):8–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16084219/>
48. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Cigarette smoking has a dose-dependent impact on progression of structural damage in the spine in patients with axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Feb 19];72(8):1430–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23625981/>
49. Atzeni F, Nucera V, Galloway J, Zoltán S, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and the effect of anti-TNF drugs: a narrative review. *Expert Opin*

- Biol Ther [Internet]. 2020 May 3 [cited 2025 Feb 19];20(5):517–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31847607/>
50. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2007 May [cited 2025 Feb 19];26(5):710–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16933103/>
 51. Glinthorg B, Højgaard P, Lund Hetland M, Steen Krogh N, Kollerup G, Jensen J, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 Feb 19];55(4):659–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26628579/>
 52. Jones GT, Ratz T, Dean LE, Macfarlane GJ, Atzeni F. Disease Severity in Never Smokers, Ex-Smokers, and Current Smokers With Axial Spondyloarthritis: Results From the Scotland Registry for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Feb 19];69(9):1407–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27899002/>
 53. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* [Internet]. 2003 Dec 16 [cited 2025 Feb 19];108(24):2957–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14676136/>
 54. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2007 Feb [cited 2025 Feb 19];26(2):211–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16583185/>
 55. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* [Internet]. 1999 Apr 1 [cited 2025 Feb 19];26(4):971–4. Available from: <https://europepmc.org/article/med/10229430>
 56. Bodnár N, Kerekes G, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Némethné ZG, et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2025 Feb 19];38(4):723–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21239756/>
 57. Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2006 Mar [cited 2025 Feb 19];45(3):283–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16204374/>
 58. Berg IJ, Semb AG, Van Der Heijde D, Kvien TK, Olsen IC, Dagfinrud H, et al. CRP and ASDAS are associated with future elevated arterial stiffness, a risk marker of cardiovascular disease, in patients with ankylosing spondylitis: results after 5-year follow-up. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2025 Feb 19];74(8):1562–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25795906/>
 59. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Dierssen T, Vaqueiro I, Blanco R, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2009 Nov [cited 2025 Feb 19];88(6):358–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19910750/>
 60. Hamdi W, Bouaziz MC, Zouch I, Ghannouchi MM, Haouel M, Ladeb MF, et al. Assessment of preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2025 Feb 19];39(2):322–6. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22247364/>

61. Cece H, Yazgan P, Karakas E, Karakas O, Demirkol A, Toru I, et al. Carotid intima-media thickness and paraoxonase activity in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Invest Med* [Internet]. 2011 [cited 2025 Feb 19];34(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21810380/>
62. Gupta N, Saigal R, Goyal L, Agrawal A, Bhargava R, Agrawal A. Carotid intima media thickness as a marker of atherosclerosis in ankylosing spondylitis. *Int J Rheumatol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Feb 19];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24803936/>
63. Ogdie A, Yu YD, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2025 Feb 19];74(2):326–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25351522/>
64. Berg IJ, Semb AG, van der Heijde D, Kvien TK, Hisdal J, Olsen IC, et al. Uveitis is associated with hypertension and atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2025 Feb 19];44(3):309–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24968705/>
65. Reumatología ESE de. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica [Internet]. 2024. Available from: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2024/12/Guía-completa-GPC_ESPOGUIA.pdf
66. Kuckuck S, Lengton R, Boon MR, Boersma E, Penninx BWJH, Kavousi M, et al. Long-term glucocorticoids in relation to the metabolic syndrome and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J Intern Med* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Feb 26];295(1):2–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37926862/>
67. Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Feb 28];17(9):574–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322101/>
68. Marsico F, Paolillo S, Filardi PP. NSAIDs and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* [Internet]. 2017 [cited 2025 Feb 28];18:e40–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652819/>
69. Patrignani P, Capone ML, Tacconelli S. NSAIDs and cardiovascular disease. *Heart* [Internet]. 2008 Apr [cited 2025 Feb 28];94(4):395–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18347364/>
70. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, Lee SB, Desai RJ. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of TofAcitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2022 [cited 2025 Feb 28];81(6):798. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9117457/>
71. Fleischmann R, Curtis JR, Charles-Schoeman C, Mysler E, Yamaoka K, Richez C, et al. Safety profile of upadacitinib in patients at risk of cardiovascular disease: integrated post hoc analysis of the SELECT phase III rheumatoid arthritis clinical programme. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Feb 28];82(9):1130–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37308218/>
72. Omidi F, Delkash P, Nasiri MJ, Mirsaiedi M. Upadacitinib and Cardiovascular Adverse Events in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Rheumatol Rev* [Internet]. 2024 Nov 7 [cited 2025 Feb 28];21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39513305/>

73. Zhang Y, Yang Z, Gong J, Shi D. Effects of secukinumab and ixekizumab on major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med* [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 28];11:1353893. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10951107/>
74. Egeberg A, Wu JJ, Korman N, Solomon JA, Goldblum O, Zhao F, et al. Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Feb 28];79(1):104-109.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29548945/>
75. Kokolakis G, Warren RB, Langley RG, Kirby B, Krueger JG, Eyerich K, et al. AB0416 bimekizumab impact on cardiovascular inflammation markers in moderate to severe plaque psoriasis: results from phase 3 trials. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Feb 28];83(Suppl 1):1459–1459. Available from: https://ard.bmj.com/content/83/Suppl_1/1459.1
76. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Jul 13 [cited 2025 Feb 28];33(13):1635–701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22555213/>
77. Wright KA, Crowson CS, Michet CJ, Matteson EL. Time trends in incidence, clinical features, and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis over three decades: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 Feb 28];67(6):836–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25384671/>
78. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2012 Jan [cited 2025 Feb 28];220(1):128–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21764060/>
79. Peters SAE, Den Ruijter HM, Bots ML, Moons KGM. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* [Internet]. 2012 Feb [cited 2025 Feb 28];98(3):177–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22095617/>
80. Finn A V., Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2025 Feb 28];30(2):177–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19679833/>
81. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O’Leary DH, Del Rincón I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 May [cited 2025 Feb 28];63(5):1211–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21305526/>
82. Corrales A, González-Juanatey C, Peiró ME, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 [cited 2025 Feb 28];73(4):722–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23505241/>