

## ¿Está incrementada la mortalidad cardiovascular en la artritis reumatoide? Posición a favor

Víctor M. Martínez-Taboada

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España.

### Introducción

Desde hace décadas se sabe que los pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen una tasa de mortalidad aumentada<sup>1,2</sup>. De todas las causas de mortalidad, en los pacientes con AR aparece como la más relevante la mortalidad de origen cardiovascular (CV)<sup>2</sup>. Una mortalidad de origen CV que no se explicaría por completo por los factores de riesgo CV tradicionales (fig. 1) y se ha relacionado claramente con la actividad de la AR, y por tanto con el proceso inflamatorio crónico que la acompaña<sup>3</sup>. En este sentido, es de suponer que la disminución de la mortalidad observada en las series de enfermos con un diagnóstico más reciente<sup>4</sup> se deba en parte a un mejor control del proceso inflamatorio por los agentes terapéuticos más eficaces utilizados en las últimas décadas<sup>5</sup>. Hay 2 posibles explicaciones, que no son mutuamente excluyentes y pueden justificar el aumento de la mortalidad CV en pacientes con AR (tabla 1): en primer lugar, los pacientes con AR pueden tener una mayor prevalencia de enfermedad CV y, en segundo lugar, estos pacientes podrían tener más mortalidad por causas CV<sup>6</sup>. A continuación se exponen los argumentos en los que se basan estas dos aseveraciones:

### El proceso inflamatorio es clave en el desarrollo de la arteriosclerosis acelerada que ocurre en los pacientes con artritis reumatoide

Por los datos publicados, parece claro que la morbimortalidad de origen CV no se explicaría por completo por

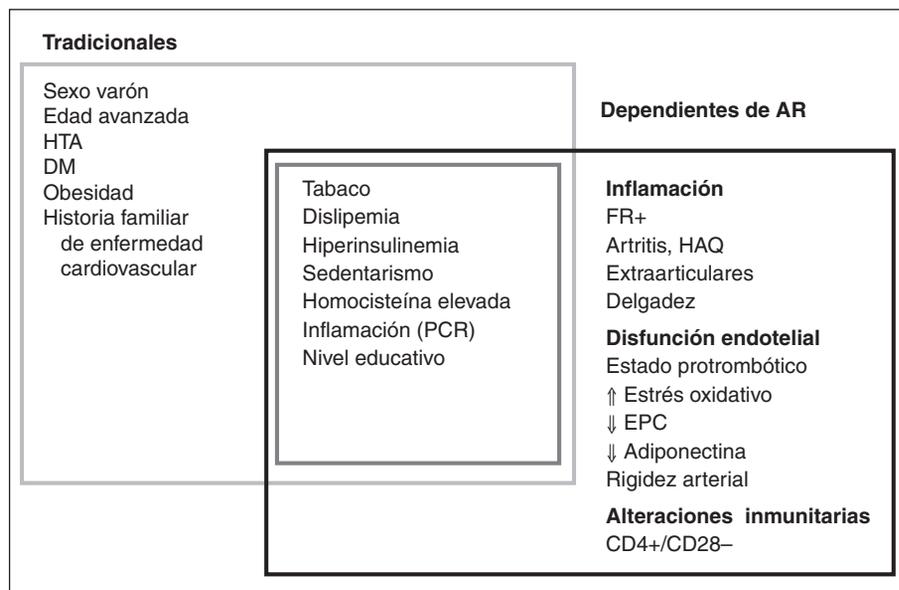
los factores de riesgo CV tradicionales<sup>3,7</sup>. A día de hoy, existen suficientes indicios de que mecanismos distintos de estos factores de riesgo y dependientes fundamentalmente de la AR son clave en la arteriosclerosis acelerada que ocurre en estos pacientes. Como se puede observar en la figura 1, factores dependientes del proceso inflamatorio en sí, factores dependientes de la disfunción endotelial o factores inmunológicos explican el aumento de morbimortalidad vascular en pacientes con AR<sup>1,4,8</sup>. Además, la importancia de los mecanismos inflamatorios en el desarrollo de episodios CV se apoya en el hallazgo de que los marcadores serológicos y clínicos de inflamación son claros predictores de enfermedad CV. Los pacientes con enfermedad más grave tienen mayor mortalidad. Así, los predictores más importantes de mortalidad en la AR son la presencia de factor reumatoide (FR), el Health Assessment Questionnaire (HAQ) y las manifestaciones extraarticulares<sup>4</sup>.

Lógicamente, los pacientes con una enfermedad más grave y de más larga evolución tienen mayor probabilidad de desarrollar complicaciones vasculares. La mayoría de los estudios realizados en hospitales terciarios han confirmado un aumento del riesgo CV en pacientes con AR, lo que refleja posiblemente un sesgo hacia una población con enfermedad más grave. Sin embargo, en pacientes de atención primaria también se ha comunicado recientemente un aumento en la frecuencia de complicaciones CV respecto a la población general<sup>9</sup>. Además, en pacientes con poliartritis inflamatoria atendidos también en medicina primaria, se ha demostrado que las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) elevadas son un claro predictor de mortalidad CV<sup>10</sup>. De igual modo, un número elevado de articulaciones inflamadas también es un claro predictor de mortalidad CV<sup>11</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que hay un riesgo aumentado de infarto agudo de miocardio (IAM) e IAM asintomático en los pacientes antes de que cumplan criterios diagnósticos de AR<sup>12</sup>. En este sentido, se ha demostrado que hay signos de inflamación sistémica y alteraciones serológicas (autoanticuerpos) años antes del desarrollo de una clínica florida de artritis<sup>13</sup>. Por lo tanto, es

---

El presente trabajo está financiado por una Beca de Ayuda a la Investigación de la Fundación de Investigación Médica Mutua Madrileña 2005.

Correspondencia: Dr. V.M. Martínez-Taboada.  
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Avda. de Valdecilla, s/n. 39008 Santander. España.  
Correo electrónico: vmartinez@medynet.com



**Figura 1.** Artritis reumatoide (AR) y factores de riesgo cardiovascular. En la AR el aumento en la morbimortalidad cardiovascular no puede explicarse únicamente por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, sino que los factores dependientes de la propia enfermedad son más importantes en el desarrollo de la arteriosclerosis acelerada que ocurre en estos pacientes. HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; PCR: proteína C reactiva; FR: factor reumatoide; HAQ: Health Assessment Questionnaire; EPC: células progenitoras endoteliales.

**TABLA 1.** Artritis reumatoide (AR) y enfermedad cardiovascular (CV)

- Aumento de la prevalencia de enfermedad CV
  - Presencia de factores de riesgo CV relacionados con la AR e independientes de los factores de riesgo tradicionales
  - Dependientes del proceso inflamatorio en general
  - Dependientes de la AR en particular
  - Arteriosclerosis acelerada
  - Afección de múltiples territorios vasculares
  - Influencia de la gravedad de la enfermedad
  - Afección en distintos estadios de la AR: preclínica, precoz y evolucionada
  - El aumento de la mortalidad cardiovascular se correlaciona con la actividad de la AR
  - Influencia del tratamiento "eficaz" en la mortalidad CV
- Aumento de mortalidad CV
  - Disminución del cribado y el tratamiento de los factores de riesgo CV tradicionales en pacientes con AR
  - Enfermedad CV infradiagnosticada
  - Mayor extensión de la enfermedad CV
  - Aumento de la mortalidad tras la aparición del primer acontecimiento CV

posible que exista una fase preclínica antes del desarrollo franco de la AR, en la que también hay un riesgo aumentado de enfermedad CV.

### Los pacientes con AR tienen una enfermedad CV más extensa y más grave, y a menudo infradiagnosticada

Aunque el aumento en la mortalidad CV en la AR se ha atribuido fundamentalmente a la cardiopatía isquémica, los pacientes con AR presentan una arteriosclerosis acelerada que no sólo afecta a las arterias coronarias, sino que, como se demuestra en estudios recientes, la

afección vascular es prácticamente general<sup>8</sup>. Así, diversos estudios han mostrado un aumento de la rigidez arterial y un aumento de la resistencia vascular en pacientes con AR. Además, también se ha demostrado un aumento en la frecuencia de obstrucción vascular distal y rigidez vascular en arterias periféricas de pacientes con AR, especialmente en pacientes con enfermedad más evolucionada, lo que indica una relación entre el proceso inflamatorio y su intensidad con el daño vascular<sup>14</sup>. Además, los pacientes con AR que presentan cardiopatía isquémica tienen con mayor frecuencia una enfermedad multivascular<sup>15</sup>.

En un estudio reciente se ha mostrado que, a pesar de que la mortalidad CV era 2 veces la de la población general, los pacientes con AR no ingresan más en el hospital por causas CV<sup>16</sup>. Este hecho, aparentemente paradójico, puede tener varias explicaciones. Es posible que los pacientes con AR mueran con mayor frecuencia durante o inmediatamente después del primer ingreso por causas CV<sup>17</sup>. Por otra parte, es posible que los pacientes con AR sufran menos dolor o interpreten el dolor anginoso de una forma distinta, no acudan a servicios especializados y tengan con mayor frecuencia IAM no reconocidos (asintomáticos) y muerte súbita<sup>12</sup>.

### Los pacientes con AR reciben con menor frecuencia tratamiento para la enfermedad CV

Como hemos visto, las enfermedades inflamatorias en general, y la AR en particular, tienen relación con un aumento en el riesgo de enfermedad CV. Las recomendaciones actuales indican el uso de aspirina en dosis antiagregantes en pacientes adultos con riesgo aumentado

de cardiopatía isquémica. Dentro de este grupo de riesgo se encuadraría, lógicamente, un porcentaje significativo de los pacientes con AR. Sin embargo, en un estudio reciente<sup>18</sup> se presentaron datos que indican una disminución significativa (*odds ratio* [OR] = 0,67; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,62-0,7) en el uso de aspirina profiláctica en pacientes con AR a pesar de presentar un aumento significativo en la frecuencia de IAM. Otra posible explicación para el aumento de la mortalidad es la falta de tratamiento adecuado de los factores de riesgo CV. En este sentido, se ha observado un tratamiento insuficiente de los factores de riesgo CV tradicionales en pacientes con AR<sup>19</sup>, lo que podría contribuir también a un aumento en la morbimortalidad CV. También recientemente se ha constatado la falta de cumplimiento terapéutico en pacientes que reciben medicación para una enfermedad CV<sup>20</sup>. Sólo el 50% de los pacientes con cardiopatía isquémica que habían sido sometidos a una angiografía continuaba con el tratamiento pautado al alta hospitalaria tras un año de seguimiento, y esto era especialmente relevante en pacientes polimedicados.

Por otra parte, algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de uno de los factores de riesgo CV más frecuentes, la dislipemia, han mostrado diversos efectos beneficiosos en los pacientes con AR<sup>4,8</sup>. Las estatinas mejoran obviamente el perfil lipídico. Por otra parte, pueden contribuir a la disminución de la incidencia de fracturas osteoporóticas. Y por último, se ha demostrado un discreto efecto beneficioso en la actividad de la enfermedad en estos pacientes<sup>21</sup>.

### El tratamiento eficaz de la AR reduce la morbimortalidad por causas CV

La mayoría de los estudios sobre mortalidad en la AR publicados hasta la fecha se ha realizado en cohortes de pacientes con enfermedad evolucionada. Esto puede producir una selección de los pacientes con enfermedad más grave<sup>4</sup>. Por otra parte, estudios que han incluido a pacientes con AR de reciente comienzo no han mostrado un aumento significativo de la mortalidad en pacientes diagnosticados en las últimas décadas<sup>4</sup>. Este hecho puede atribuirse a una mejora de la asistencia médica en general, y especialmente a la introducción más temprana de tratamientos efectivos para la AR. De hecho, recientemente se ha demostrado que la mortalidad por IAM ha disminuido de forma significativa en los pacientes con AR diagnosticados en las últimas décadas<sup>22</sup>. Otros autores han señalado que podría ser consecuencia de un cambio en la historia natural de la enfermedad, que la AR se haya convertido en una enfermedad más leve en los últimos años<sup>23</sup>. En cualquier caso, el exceso de mortalidad CV se ha observado también en pacientes con AR precoz en atención primaria<sup>24</sup>.

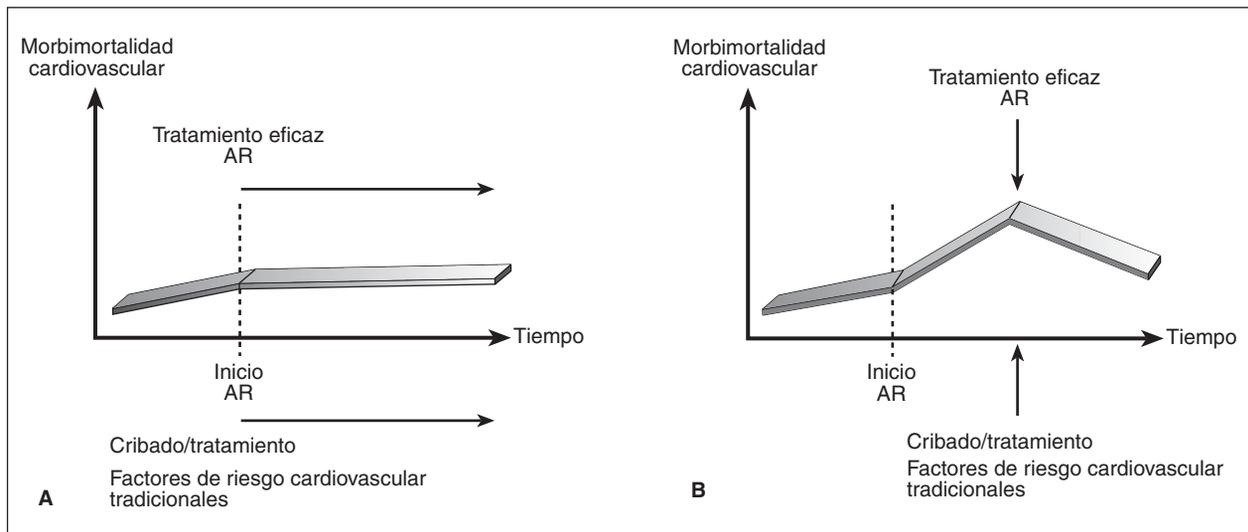
Krishnan y Fries<sup>25</sup> han demostrado que la discapacidad en los pacientes con AR ha ido disminuyendo progresivamente y de forma sustancial desde 1977 hasta 1998, incluso antes de la aparición de nuevos agentes terapéuticos como la leflunomida o los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). Este descenso significativo se atribuyó fundamentalmente al cambio hacia una actitud terapéutica más agresiva, en especial al aumento del uso de fármacos modificadores de enfermedad (FAME) durante ese período, y más en concreto el metotrexato. La entrada en escena del metotrexato no sólo ha supuesto un cambio en la discapacidad de los pacientes con AR, sino que además ha tenido un impacto claro en la mortalidad. En un estudio clásico, publicado en *The Lancet* en 2002<sup>5</sup>, que analiza el impacto del tratamiento con FAME en una serie amplia de pacientes seguidos de forma prospectiva, se puede observar que el tratamiento con metotrexato tuvo relación con una disminución de la mortalidad total, pero especialmente de la mortalidad por causas CV. Sin embargo, el tratamiento con otros FAME clásicos (sulfasalazina, hidroxiquina, penicilamina o sales de oro) no se acompañó de una reducción significativa en la mortalidad.

Cada vez van apareciendo más estudios que respaldan el papel beneficioso de los antagonistas del TNF en determinados factores de riesgo vascular<sup>8</sup>. La pregunta es si estas acciones beneficiosas en el endotelio tienen traducción clínica. A pesar de la escasez de datos, un estudio reciente<sup>26</sup> ha demostrado que, después de corregir por distintas variables, incluidas la duración del seguimiento y la gravedad de la AR, los pacientes con AR tratados con biológicos presentaron una tasa de primer evento CV isquémico menor que la de los pacientes que no habían recibido tratamiento biológico. Esto indica que el posible efecto beneficioso de los antagonistas del TNF en el proceso inflamatorio puede tener un efecto protector también en el desarrollo de episodios CV.

### Conclusiones

Los pacientes con AR presentan una arteriosclerosis acelerada que depende, entre otros factores, del proceso inflamatorio crónico. Estos pacientes tienen una enfermedad CV que es más extensa que la de la población general, se manifiesta de una forma menos florida y se acompaña de mayor mortalidad tras el primer acontecimiento CV. Además, reciben habitualmente menor prevención primaria y secundaria de la enfermedad CV. Por otra parte, el tratamiento eficaz del proceso inflamatorio se acompaña de una disminución significativa de la morbimortalidad por causas CV.

En el momento actual disponemos de las herramientas necesarias para un mejor control del proceso inflamatorio clave en el desarrollo de la arteriosclerosis acelerada que ocurre en los pacientes con AR (fig. 2). Esto, unido



**Figura 2.** Morbimortalidad cardiovascular y artritis reumatoide (AR). Modificación del pronóstico en pacientes con AR precoz (A) y AR evolucionada (B). El cribado y el tratamiento adecuado de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, junto con un mejor control del proceso inflamatorio articular, pueden conducir a una reducción significativa en la morbimortalidad por causas cardiovasculares en los pacientes con AR.

a un mejor control de los factores de riesgo CV tradicionales, permitirá sin duda una disminución significativa de la morbimortalidad por causas CV en los pacientes con procesos inflamatorios crónicos.

## Bibliografía

- Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108:2957-63.
- Boers M, Dijkmans B, Gabriel SE, Maradit-Kremers H, O'Dell J, Pincus T. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1734-9.
- Del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2737-45.
- Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:115-20.
- Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:1173-7.
- Kitas GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2003;42:607-13.
- Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in a rheumatoid arthritis: a population-based cohort study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005;52:412-20.
- Popa C, Welsing PM, Veerkamp M, Van Riel PLCM. Cardiovascular risk factors in RA and their modulation during TNF- $\alpha$  blockade. *Int J Adv Rheumatol*. 2005;3:70-6.
- Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:952-5.
- 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 follow-up study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2293-9.
- Jacobsson LTH, Turesson C, Hanson RL, Pillemer S, Sievers ML, Pettitt DJ, et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1170-6.
- Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased underrecognized coronary heart disease and sudden deaths in a rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:402-11.
- Nielen MM, Van Schaardenburg D, Reesink HW, Van der Stadt RJ, Van der Horst-Bruinsma IE, De Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50:380-6.
- Del Rincón I, Haas RW, Pogossian S, Escalante A. Lower limb arterial incompressibility and obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:425-32.
- Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, Lymp JF, Kopecky SL, Goronzy JJ, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Research Therapy*. 2005;7:984-1.
- Goodson NJ, Marks J, Lunt M, Symmons DP. Cardiovascular admissions and mortality in a inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1595-601.
- Van Doornum S, King B, Brand C, Sundarajan V. Mortality rates following a first acute cardiovascular event. A comparison between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum*. 2005;52 Suppl:S702.
- Colglazier L, Wolfe F, Michaud K. Rheumatoid arthritis patients are less likely to be treated with prophylactic aspirin despite an increased risk of myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2005;52 Suppl:S704.
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:722-32.
- Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J*. 2006;151:185-91.
- McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;363:2015-21.
- Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2004;110:1774-9.
- Silman AJ. Has the incidence of rheumatoid arthritis declined in the United Kingdom? *Br J Rheumatol*. 1988;27:77-9.
- Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett E, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2010-9.
- Krishnan E, Fries JF. Reduction in long-term functional disability in rheumatoid arthritis from 1977 to 1998: a longitudinal study of 3035 patients. *Am J Med*. 2003;115:371-6.
- Jacobsson LTH, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Pettersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1213-8.