



Editorial

Enfermedad cardiovascular en artritis reumatoide. Importancia y tratamiento clínico

Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Importance and clinical management

Miguel A. González-Gay^{a,*} y Carlos González-Juanatey^b

^a Unidad de Reumatología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, Galicia, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, Galicia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

On-line el 16 de abril de 2009

En las 2 décadas pasadas se ha demostrado que los sujetos con artritis reumatoide (AR) presentan una mayor mortalidad cardiovascular (CV) que la población de la misma edad y del mismo sexo^{1,2}. Esto se debe al desarrollo de aterogénesis acelerada³. Se ha calculado que el riesgo relativo de desarrollo de un episodio CV en sujetos con AR es de alrededor del doble que las personas de la misma edad y del mismo sexo sin este proceso⁴. El incremento de episodios CV en sujetos con AR es independiente de la presencia de los factores tradicionales de riesgo CV⁴. Factores genéticos, como la presencia de alelos HLA-DRB1*0401 y HLA-DRB1*0404 y una inflamación crónica persistente, favorecen el desarrollo de episodios CV en estos sujetos⁵.

Pruebas de enfermedad cardiovascular subclínica en la artritis reumatoide

Hay una serie de pruebas que demuestra la presencia de un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca⁶ y la existencia de aterosclerosis subclínica⁷ en sujetos con AR; estas pruebas se enumerarán a continuación.

Un estudio realizado en sujetos con AR de larga evolución y que no presentaban factores de riesgo CV clásicos confirmó que los sujetos con AR tienen una mayor incidencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, además de una mayor frecuencia de desarrollo de hipertensión arterial pulmonar subclínica⁸. Estos hallazgos pueden explicar la mayor incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva que se observa en estos sujetos.

Diferentes pruebas útiles para detectar aterosclerosis subclínica han confirmado ser también válidas para corroborar la existencia de una aterogénesis acelerada en sujetos con AR⁷. Entre

éstas, la valoración de la función endotelial mediante la ultrasonografía de la arteria braquial, un marcador predictivo de aterogénesis en fase precoz⁹, demostró la existencia de disfunción endotelial en sujetos con AR de larga evolución sin factores de riesgo CV clásicos¹⁰ y también la existencia de disfunción endotelial en sujetos jóvenes con AR de reciente comienzo¹¹.

Otro marcador de aterogénesis no invasivo útil en la AR es la determinación del grosor del complejo íntima-media (GIM) de la arteria carótida mediante ultrasonografía de la arteria carótida común⁷. Este grupo demostró la presencia de un GIM carotídeo anormalmente alto en una serie de sujetos con AR de larga evolución que no tenían factores tradicionales de riesgo clásicos de aterogénesis ni historia de episodios CV comparados con una población control¹². Además, se observó que en estos sujetos sin factores tradicionales de riesgo CV había una mayor incidencia de placas de ateroma en la zona de la carótida que se correlacionaba con una mayor duración de la enfermedad y con la presencia de manifestaciones extraarticulares de este proceso¹². También se comprobó que valores persistentemente elevados de proteína C reactiva se asociaban a un mayor GIM carotídeo en sujetos con AR de larga evolución¹³. Finalmente, se estableció una relación pronóstica entre la presencia de aterosclerosis subclínica en la zona de la carótida, los episodios CV y la mortalidad a largo plazo en sujetos con AR. Así, se confirmó en un estudio de seguimiento de 5 años que la determinación del GIM carotídeo tiene un alto valor predictivo, ya que un GIM carotídeo superior a 0,90 mm se asocia a un alto riesgo de episodios CV en el seguimiento de estos sujetos¹⁴.

Influencia del tratamiento de la artritis reumatoide en el riesgo cardiovascular

Una vez que se establecen las pruebas de un mayor riesgo CV en la AR, el siguiente paso es establecer una estrategia terapéutica

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguelaggay@hotmail.com (M.A. González-Gay).

encaminada a la reducción del riesgo CV en sujetos con esta enfermedad.

En este sentido, se comprobó que el tratamiento activo de la enfermedad disminuye el riesgo de mortalidad CV³. Datos recientes confirmaron una reducción de la mortalidad en la AR por la disminución de la incidencia de infarto de miocardio como consecuencia de un tratamiento más intensivo de esta enfermedad reumática¹⁵.

Krause et al observaron que los sujetos con AR que experimentaban una buena respuesta clínica mediante el tratamiento de fondo con metotrexato (MTX) también tenían una menor mortalidad CV que aquellos que eran refractarios a este tratamiento¹⁶. Choi et al demostraron que, a pesar de tener peores factores pronósticos de mortalidad, los sujetos tratados con MTX no presentaban en el seguimiento una mayor tasa de episodios CV¹⁷. Aunque el MTX incrementa los valores de homocisteína, su efecto beneficioso sobre la actividad de la enfermedad y especialmente sus propiedades antiinflamatorias explicarían la reducción de la aterogénesis acelerada y, en consecuencia, de la mortalidad CV durante la AR.

Estudios poblacionales recientes han demostrado que el empleo de tratamientos biológicos en sujetos con AR refractaria a tratamiento convencional reduce la mortalidad global y, en particular, la mortalidad CV en estos sujetos¹⁸. Los tratamientos biológicos con bloqueadores del TNF (*tumor necrosis factor* 'factor de necrosis tumoral') mejoran la función endotelial en sujetos con AR refractarios a MTX¹⁹⁻²¹. Igualmente, se ha comprobado que el empleo de rituximab en sujetos refractarios a bloqueadores del TNF es capaz de producir una mejoría rápida y persistente de la función endotelial²². Puesto que la disfunción endotelial es un mecanismo clave en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, la mejoría de la disfunción endotelial con estos fármacos puede ser en el futuro una diana terapéutica en sujetos con AR grave. Por otro lado, aunque un primer estudio no demostró regresión de la aterosclerosis subclínica en la zona de la carótida con el empleo de bloqueadores del TNF en una serie de sujetos con AR grave y de larga evolución en un seguimiento de 3 años²³, otro estudio posterior describió un efecto beneficioso de estos fármacos, que reducen de forma significativa el GIM carotídeo en sujetos con AR²⁴.

Influencia de tratamientos «no reumatológicos» para la reducción del riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide

El control estricto de los factores de riesgo CV clásicos es de importancia primordial en los sujetos con AR para la reducción del riesgo CV global asociado a esta enfermedad. En este sentido, el control del perfil lipídico, que frecuentemente está alterado como consecuencia de la inflamación crónica asociada a este proceso³, es un punto clave para considerar en el tratamiento terapéutico de la AR. En un ensayo clínico a largo plazo, el tratamiento con estatinas demostró una reducción de los parámetros clínicos y biológicos de inflamación en sujetos con AR de larga evolución²⁵. Además, el uso de estatinas se ha relacionado con una mejoría de la disfunción endotelial en sujetos con AR²⁶.

Estratificación del riesgo cardiovascular en sujetos con artritis reumatoide

Puesto que la AR hoy en día se considera claramente como un factor de riesgo CV independiente, por sí misma, es obligatorio el análisis individual del riesgo CV global en los sujetos durante el curso de esta enfermedad.

La utilización de las tablas de la guía SCORE de riesgo CV adaptadas para cada grupo poblacional junto con la valoración clínica de la gravedad de la enfermedad son 2 puntos clave sobre la base de las pruebas para el tratamiento del riesgo CV en la AR. Sin embargo, no hay en este momento una recomendación unánime basada en guías de práctica clínica para el abordaje de este aspecto clínico clave en el tratamiento de estos sujetos. En España, el inicio del tratamiento con estatinas o antihipertensivos debería llevarse a cabo de acuerdo con las guías españolas de riesgo CV adaptadas a la población del sur de Europa según la guía SCORE y que permite estimar el riesgo de mortalidad CV a 10 años en función del sexo, la edad, los valores de presión arterial sistólica, el hábito tabáquico y las cifras de colesterol total²⁷.

Es importante considerar que un estudio reciente ha demostrado que la magnitud del riesgo CV en la AR es similar a la observada en sujetos con diabetes de tipo 2²⁸. Por esto, para establecer el riesgo CV de los sujetos con AR en su justa medida es importante identificar factores inherentes a esta enfermedad inflamatoria crónica que se han visto relacionados con el desarrollo de aterogénesis acelerada y de episodios CV. En este sentido, se observó que sujetos factor reumatoide positivo o que presentan anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado (anti-CCP) positivos tienen una enfermedad más grave y un peor pronóstico CV²⁹. Por otro lado, se observó una asociación frecuente entre anticuerpos anti-CCP y alelos HLA-DRB1*04 asociados a mayor riesgo CV³⁰. Por esto, las pruebas de asociación de los alelos HLA-DRB1*0401 y HLA-DRB1*0404 al desarrollo de disfunción endotelial¹⁰ y con un mayor riesgo de episodios CV⁵ enfatizan la importancia pronóstica de la positividad de los anticuerpos anti-CCP. Por último, la duración de la AR y la presencia de una enfermedad clínica más grave (aquellos sujetos con manifestaciones extraarticulares) son otros marcadores pronósticos de enfermedad CV en la AR^{12,13}. Por este motivo y de acuerdo con el consenso «EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics», es recomendable multiplicar el riesgo CV estimado según las tablas SCORE en 1,5 puntos si algunos de los siguientes criterios clínicos están presentes: duración de la AR superior a 10 años, factor reumatoide o anticuerpos anti-CCP positivos o presencia de manifestaciones extraarticulares³¹.

Los clínicos que valoran al sujeto con AR deben establecer como primera medida una estrategia de prevención primaria CV inicialmente basada en recomendaciones generales de hábitos de vida: realización de actividad física moderada regular, dieta «cardiosaludable», control del peso y de la presión arterial así como la supresión del tabaco. Además, en función de las guías SCORE adaptadas a la población del sur de Europa para sujetos con AR, se debe iniciar un tratamiento con estatinas o con medicación antihipertensiva en aquellos sujetos con riesgo CV SCORE superior al 10%.

Financiación

Una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias PI06-0024 (España) ha financiado este estudio.

Bibliografía

1. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1595-601.
2. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107:1303-7.
3. González-Gay M, González-Juanatey C, Martín J. Rheumatoid arthritis: A disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:8-17.

4. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2737–45.
5. González-Gay MA, González-Juanatey C, López-Díaz MJ, Piñeiro A, García-Porrúa C, Miranda-Fillooy JA, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:125–32.
6. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: A population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005;52:412–20.
7. González-Gay MA, González-Juanatey C, Vázquez-Rodríguez TR, Martín J, Llorca J. Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38:67–70.
8. González-Juanatey C, Testa A, García-Castelo A, García-Porrúa C, Llorca J, Ollier WE, et al. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:231–8.
9. González-Gay MA, González-Juanatey C, Martín J. Inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:115–7.
10. González-Juanatey C, Testa A, García-Castelo A, García-Porrúa C, Llorca J, Vidan J, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2003;114:647–52.
11. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:31–5.
12. González-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, García-Porrúa C, González-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:407–13.
13. González-Gay MA, González-Juanatey C, Piñeiro A, García-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1219–23.
14. González-Juanatey C, Llorca J, Martín J, González-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Mar 11. [En prensa].
15. 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.
16. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:14–21.
17. 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.
18. Carmona L, Descalzo MA, Pérez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, BIOBADASER and EMECAR Groups, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:880–5.
19. Hürlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002;106:2184–7.
20. González-Juanatey C, Testa A, García-Castelo A, García-Porrúa C, Llorca J, González-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum*. 2004;51:447–50.
21. González-Juanatey C, Llorca J, Sánchez-Andrade A, García-Porrúa C, Martín J, González-Gay MA. Short-term adalimumab therapy improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:309–12.
22. González-Juanatey C, Llorca J, Vázquez-Rodríguez TR, Díaz-Varela N, García-Quiroga H, González-Gay MA. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1821–4.
23. González-Juanatey C, Llorca J, García-Porrúa C, Martín J, González-Gay MA. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;55:150–3.
24. Del Porto F, Laganà B, Lai S, Nofroni I, Tinti F, Vitale M, et al. Response to anti-tumor necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1111–5.
25. 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.
26. Hermann F, Forster A, Chenevard R, Enseleit F, Hürlimann D, Corti R, et al. Simvastatin improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:461–4.
27. Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D, Maiques-Galán A, Aznar-Vicente J, Navarro J, Cea-Calvo L, et al. Agreement between REGICOR and SCORE scales in identifying high cardiovascular risk in the Spanish population. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1042–50.
28. Van Halm V.P, Peters M.J, Voskuyl A.E, Boers M, Lems W.F, Dijkmans B, et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease, a cross-sectional study. The CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug 12 [En prensa].
29. Sihvonen S, Korpela M, Mustila A, Mustonen J. The predictive value of rheumatoid factor isotypes, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, and antineutrophil cytoplasmic antibodies for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:2089–94.
30. Snir O, Widhe M, Von Spee C, Lindberg J, Padyukov L, Lundberg K, et al. Multiple antibody reactivities to citrullinated antigens in sera from rheumatoid arthritis patients-association with HLA-DRB1 alleles. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul 17. [En prensa].
31. Peters M.J, Symmons D, McCarey D, Dijkmans B.A, González-Gay M.A, Kitas G, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis: Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. En prensa 2009.