

Riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide. ¿Hasta dónde?

Víctor Martínez Taboada^a y Loreto Carmona^b

^aServicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

^bUnidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología. Madrid. España.

¿Hay un aumento de la morbimortalidad cardiovascular en la artritis reumatoide?

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen un aumento en la mortalidad por cualquier causa, que se confirma en la mayoría de los estudios, con una ratio entre muertes observadas y esperadas que oscila entre 0,8 y 3. Es verdad que este dato se ha puesto en evidencia fundamentalmente en cohortes antiguas de AR, casi siempre seropositiva¹, de larga evolución y seguida fundamentalmente en hospitales terciarios, lo que da una idea de la gravedad de la enfermedad, y que en cohortes más recientes, probablemente en relación con una mejor asistencia médica general y a un tratamiento más precoz de la AR, estos datos no siempre se confirman². De entre las causas de mortalidad, parece predominar la cardiovascular (CV)³, aunque es difícil de demostrar estadísticamente si la cohorte en estudio no es suficientemente amplia⁴. Entre otras cosas, es difícil de demostrar porque la causa CV es también la predominante en la mortalidad en población general y tienen que darse diferencias muy grandes para detectarlas, si bien éstas se han demostrado en algunos estudios⁴.

Cuando se ha estudiado la incidencia de episodios CV en la AR comparado con población control se muestra generalmente un aumento de éstos. Muchos de los estudios, no obstante, se han realizado en hospitales terciarios, donde acuden los pacientes con una enfermedad más grave y de más larga evolución, aunque también se ha comunicado un aumento en la frecuencia de complicaciones CV en AR atendidas en atención primaria⁵, e incluso se ha visto que el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) aparece antes de que se cumplan los criterios diagnósticos de AR⁶. En la cohorte EMECAR⁷, representativa de una población de AR mixta hospitalaria y poblacional, no se ha podido demostrar que hayan más episodios CV que los esperados

para una población de igual edad y sexo, y hay varios estudios en los que no se logra demostrar que la tasa de ingresos hospitalarios por causa CV sea mayor de la esperada para una población control sin artritis⁸. Esta contradicción entre un aumento de la mortalidad de causa CV que no siempre se corresponde con una mayor incidencia de episodios CV puede tener, además de una relación con factores de riesgo aún no bien estudiados, una explicación fisiológica. Cada vez hay más datos de que los pacientes con AR presentan una arteriosclerosis acelerada, con rigidez arterial y un aumento de la resistencia vascular que afecta a las arterias coronarias de forma muy extendida, pero también a vasos periféricos^{9,10}. Si, paradójicamente, con tal extensión de arteriosclerosis no se producen más episodios CV, es posible que o bien los pacientes con AR mueren con mayor frecuencia durante o inmediatamente después del primer ingreso por causas CV¹¹, o bien presentan menos dolor o interpretan el dolor anginoso de una forma distinta, por lo que no acudirían a servicios especializados y presentarían con mayor frecuencia IAM silentes y muerte súbita⁶.

¿Es que los pacientes con artritis reumatoide tienen más factores de riesgo cardiovascular?

Los factores de riesgo CV clásicos se deben tener en cuenta. No significa que esté confirmado un aumento de estos factores en la AR por razones distintas a la edad y sexo de los pacientes. El análisis de la cohorte EMECAR⁷ indica que los factores de riesgo CV no son más frecuentes de lo esperado en la población con AR en España que en la población general de igual edad y sexo, salvo en el caso del tabaco. Fumar es un factor de riesgo etiológico y pronóstico en la AR¹² además de un factor de riesgo CV suficientemente contrastado. La recientemente descubierta relación entre el epítipo compartido, los anticuerpos anticitrulinados o el factor reumatoide y el tabaco no hacen sino apoyar claramente nuestra postura radical en contra de fumar en la AR¹³. Hay factores de riesgo CV emergentes, que se relacionan en gran medida con procesos inflamatorios. El valor de proteína C reactiva (PCR) es un claro factor pronóstico independiente de mortalidad CV, incluso en

Correspondencia: Dra. L. Carmona.
Directora Unidad de Investigación.
Fundación Española de Reumatología.
Marqués de Duero, 5, 1.º A. 28001 Madrid. España.
Correo electrónico: lcarmona@ser.es

Manuscrito recibido el 24-4-2006 y aceptado el 9-6-2006.

sujetos sin AR^{5,14}. El propio factor reumatoide multiplica hasta 6 veces el riesgo de morir por causa CV en la AR, pero también se asocia a un riesgo de muerte CV elevado en sujetos sin AR¹⁵. La homocisteinemia parece jugar un papel fundamental en pacientes tratados con metotrexato, especialmente en los que no reciben suplementos de ácido fólico¹⁶.

Parece claro que la morbimortalidad de origen CV no se explicaría por completo por los factores de riesgo CV tradicionales¹⁷. En realidad, cada vez hay más datos a favor de que la gravedad de la enfermedad es la verdadera protagonista en la comorbilidad de tipo CV en la AR. El proceso inflamatorio es clave en el desarrollo de la arteriosclerosis acelerada que ocurre en los pacientes con AR, y se relaciona tanto con la disfunción endotelial como con factores inmunológicos⁴. De igual modo, la presencia de un número elevado de articulaciones inflamadas también es un claro predictor de mortalidad CV¹⁸.

¿Cómo influye el tratamiento?

Parte de esta comorbilidad CV podría estar relacionada con algunos tratamientos de la AR. Los antiinflamatorios no esteroideos, ya sean coxibs o no, tienen cierta relación con la incidencia de IAM, especialmente cuando se toman por períodos prolongados, el caso en muchas AR¹⁹. Los glucocorticoides, por diversos mecanismos favorecen el desarrollo de la placa de ateroma, algo que es más fuerte que el efecto antiinflamatorio, y por tanto beneficioso, que pudieran tener²⁰. El metotrexato produce un aumento de la homocisteinemia, a menos que se administre ácido fólico el día posterior a su toma, pauta que puede incluso disminuir la mortalidad CV²¹.

Otra parte de la mortalidad CV en la AR podría relacionarse con la falta de tratamiento de la comorbilidad CV. Está demostrado que cuando se está tratando una enfermedad crónica, la probabilidad de tratar la comorbilidad disminuye notablemente. En AR, se ha visto que la probabilidad de tomar aspirina profiláctica es del 30% menor que en pacientes sin artritis²², además de que se realiza un tratamiento insuficiente de los factores de riesgo CV tradicionales²³. Es verdad que el cumplimiento terapéutico para una enfermedad CV es bajo en pacientes polimedcados, por lo que quizás se debe incidir en el recuerdo de su importancia a nuestros pacientes.

Curiosamente, el control de factores de riesgo CV puede mejorar la AR. Ya se ha hablado del caso del tabaco y su relación con la gravedad, tanto en la enfermedad CV como en la artritis. Las estatinas mejoran el pronóstico CV al optimizar el perfil lipídico, pero además disminuyen la incidencia de fracturas osteoporóticas y tienen un discreto efecto beneficioso sobre la actividad inflamatoria²⁴.

Parece, por otro lado, que el tratamiento eficaz de la AR reduce la morbimortalidad por causas CV^{21,25}. La disca-

pacidad en los pacientes con AR ha ido disminuyendo progresivamente desde 1977 hasta 1998, incluso antes de la aparición de nuevos agentes terapéuticos. Este descenso significativo se atribuyó al cambio hacia una actitud terapéutica más agresiva, en especial al aumento del uso de fármacos modificadores de la enfermedad, 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 sobre la mortalidad²¹. Cada vez van apareciendo más estudios que apoyan el papel beneficioso de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) sobre determinados factores de riesgo vascular. A pesar de la escasez de datos, un estudio reciente²⁶ ha demostrado cómo después de corregir para distintas variables, incluida la duración del seguimiento y la gravedad de la AR, los pacientes tratados con biológicos presentaron una menor tasa de primer episodio isquémico CV comparado con pacientes que no habían recibido tratamiento biológico. Esto sugiere que el posible efecto beneficioso de los antagonistas del TNF sobre el proceso inflamatorio puede tener también un efecto protector sobre el desarrollo de episodios CV.

¿Cuál debe ser la actitud de un reumatólogo?

El reumatólogo es el principal proveedor de salud de los pacientes con AR. Debe cuidar tanto de frenar el proceso inflamatorio como de su pronóstico vital, por lo que debe conocer bien la comorbilidad asociada a la AR. Evidentemente, el énfasis que se ponga en la protección CV dependerá de su riesgo basal, tanto poblacional como individual. Dentro de los factores de riesgo CV tradicionales, el tabaco debe ser uno de los más tenidos en cuenta. No se puede olvidar tampoco otros factores que nos pongan en alerta, como ser varón, tener una mayor edad y haber tenido un episodio CV previo. En este último caso, no se puede olvidar el ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante con carácter profiláctico. La homocisteinemia es fácil de combatir asegurando un valor óptimo de ácido fólico, especialmente si el paciente toma metotrexato.

El cribado y el tratamiento adecuado de los factores de riesgo CV tradicionales unido a un mejor control del proceso inflamatorio articular, pueden conducir a una reducción significativa en la morbimortalidad por causas CV en los pacientes con AR.

Agradecimientos

El trabajo de investigación del Dr. V.M. Martínez Taboada ha sido en parte financiado por una beca de la Fundación de Investigación Médica Mutua Madrileña 2005.

Bibliografía

- Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2010-9.
- Kroot EJ, Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Prevo ML, Van't Hof MA, Van De Putte, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:954-8.
- Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, 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.
- Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:115-20.
- Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, 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.* 2005;52:2293-9.
- Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:402-11.
- González-Álvaro I, Carmona L, Balsa A, Sanmartí R, Belmonte MA, Tena X. Patterns of disease modifying antirheumatic drug use in a Spanish cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:697-704.
- 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.
- Del Rincón I, Haas RW, Pogolian 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 Res Ther.* 2005;7:R984-91.
- 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 [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2.
- Masdottir B, Jonsson T, Manfredsdottir V, Vikingsson A, Brekkan A, Valdimarsson H. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:1202-5.
- Linn-Rasker SP, Van der Helm-van Mil AH, Van Gaalen FA, Kloppenburg M, De Vries RR, Le Cessie S, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:366-71.
- Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1833-40.
- Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S, Hanson RL, Pettitt DJ, Nelson RG, et al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1045-53.
- Landewe RB, Breedveld FC, Dijkmans BA. Methotrexate treatment and mortality in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2002;360:1095-6; author reply: 1097-8.
- 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.
- Jacobsson LT, Turesson C, Hanson RL, 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.
- García Rodríguez LA, González-Pérez A. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *BMC Med.* 2005;3:17.
- Del Rincón I, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3813-22.
- 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.
- Colglazier L, Wolfe F, Michaud K. Rheumatoid arthritis (RA) patients are less likely to be treated with prophylactic aspirin despite an increased risk of myocardial infarction. Meeting of the American College of Rheumatology [abstract]. 2005.
- 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.
- McCarty 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, 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 LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson 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.