

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

Loreto Carmona

Unidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología. Madrid. España.

Es muy difícil decir lo contrario de lo que dice la mayoría de los estudios. Cuántos artículos no habremos leído que empiezan con una alusión a la mortalidad tan elevada de la artritis reumatoide y más en la de causa cardiovascular. Sin embargo, muchas veces ocurre que realmente no tenemos en cuenta matizaciones de aseveraciones tan fuertes como la que ocupa este tema. La mayoría de los estudios concluye que la mortalidad está aumentada en la artritis reumatoide, pero hay excepciones. En 2 estudios, uno sueco<sup>1</sup> y otro holandés<sup>2</sup>, ambos de cohortes de inicio seguidas durante 10 años y posteriores a 1980, no se demuestra este aumento que parece repetirse serie tras serie. En realidad, si se examina en detalle los estudios que concluyen que la mortalidad en la artritis está aumentada, se observa que hay mucha variabilidad en las estimaciones, con SMR (*standardized mortality ratio*, el cociente entre las muertes esperadas y las observadas) desde 0,87 hasta 3,00. Cuando reparamos en los estudios que investigan si la mortalidad cardiovascular, no la general, está aumentada en la artritis reumatoide, vemos que, en realidad, la mayoría no logra demostrar un exceso de muertes de causa cardiovascular, excepto 4 estudios de 13<sup>3</sup>.

La variabilidad en las estimaciones en cualquier estudio de mortalidad en la artritis reumatoide depende de varios factores. En primer lugar, en la duración de la artritis reumatoide de los pacientes estudiados. A mayor duración, mayor edad, más comorbilidad, progresión y complicaciones de la enfermedad y del tratamiento. Si en este punto comparamos con la población general de iguales edad y sexo, no es de extrañar que encontremos un aumento de la mortalidad, de cualquier tipo, y en cualquier caso, más fácil de detectar en la cardiovascular, porque al ser más frecuente también en la población general, diferencias más pequeñas logran la significa-

ción estadística. De los 4 estudios que demuestran aumento de la mortalidad cardiovascular en la artritis reumatoide, 3 son en artritis de larga duración<sup>4-7</sup>.

Otro factor de confusión depende de la adecuación del ajuste frente a la población general. En el estudio de Jacobsson et al<sup>5</sup>, la mortalidad de la artritis reumatoide se analiza en una cohorte de indios Pima americanos. Primero compara la tasa de mortalidad frente a una cohorte de indios sin artritis reumatoide y concluye que la mortalidad general está aumentada, cuando los intervalos de confianza de las estimaciones se solapan. Luego estima el SMR frente a población general no necesariamente india, cuando los indios Pima tienen elevado el riesgo cardiovascular basal. Este factor de la adecuación en la población control puede no ser tan evidente con otros factores de confusión. De entrada, los estudios que demuestran un aumento de la mortalidad cardiovascular son en su mayoría en artritis reumatoide con positividad del factor reumatoide<sup>7,8</sup>, cuando se ha visto que éste es un factor de riesgo de mortalidad que multiplica hasta 6 veces el riesgo de morir de una artritis reumatoide<sup>9,10</sup>. Incluso se ha visto que puede elevar el riesgo de muerte en sujetos sin artritis reumatoide, como se demuestra en el estudio de Jacobsson et al<sup>5</sup>. No sólo el factor reumatoide determina una mayor probabilidad de morir, sino también otros determinantes de gravedad de la artritis, como la afección extraarticular<sup>11-13</sup> o el hecho de tratarse de cohortes hospitalarias y no poblacionales<sup>14,15</sup>.

Entre los factores no específicos de gravedad de la artritis reumatoide no se tiene en cuenta, por ejemplo, el tabaco. El tabaco es un factor de riesgo etiológico y pronóstico en la artritis reumatoide<sup>16,17</sup> además de un factor de riesgo cardiovascular suficientemente contrastado. Cuando Goodson et al<sup>18</sup> estudiaron qué factores de riesgo cardiovascular aparecían en las artritis de inicio comparadas con la población general, vieron que no existían diferencias basales, salvo en la proporción de fumadores, 2 veces mayor en el grupo con poliartritis. Un factor de riesgo presente en otras cohortes en que se ha estudiado la mortalidad cardiovascular, como la del Iowa Women's Health Study<sup>9</sup>, y que, tras su ajuste, en raras ocasiones impide demostrar la asociación entre artritis reumatoide

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

y mortalidad cardiovascular. Por último, está claro que el período histórico en que se realiza el estudio tiene importancia. Las cohortes más antiguas tienen unas SMR más elevadas, frente a las más modernas.

Hay evidencias fisiológicas para creer que en la artritis reumatoide tiene lugar un proceso aterogénico acelerado. Los estudios de Del Rincon et al<sup>19</sup> y Gonzalez-Juanatey et al y Gonzalez-Gay et al<sup>20-23</sup> así parecen demostrarlo. La actividad inflamatoria, definida por unos reactantes de fase elevados, está relacionada con el establecimiento de la placa de ateroma. Realmente, la relación entre la proteína C reactiva y la arteriosclerosis ya era conocida, incluso en sujetos sin artritis reumatoide<sup>24</sup>. Es más, en el estudio de Del Rincon et al<sup>19</sup> se puede ver que la relación entre la proteína C reactiva y la placa de ateroma es independiente de que el paciente tenga o no artritis reumatoide. Todos esos estudios sobre la placa de ateroma apuntan a que se produce una enfermedad cardiovascular asintomática. El problema es que es ciertamente asintomática y varios estudios no consiguen demostrar que la tasa de ingresos por causa cardiovascular sea mayor de la esperada para una población sin artritis con iguales edad y sexo<sup>25,26</sup>. Además, cuando se pasa de estudios fisiológicos a epidemiológicos no está tan claro que no haya relación con factores de riesgo cardiovascular clásicos. En el estudio de Wallberg-Jonsson et al<sup>27</sup>, por ejemplo, se ve que la probabilidad de tener un episodio cardiovascular está determinada por factores de gravedad de la artritis reumatoide, como presentar pronto en el curso evolutivo de la enfermedad una subluxación atloaxoidea o tener la velocidad de sedimentación elevada, pero también factores clásicos de mortalidad cardiovascular, como ser varón, tener mayor edad y haber tenido un episodio cardiovascular previo. Por cierto, en ese estudio todos los pacientes tienen factor reumatoide. Además, cuando se examina la incidencia de episodios cardiovasculares o circulatorios en detalle, se observa que no hay tanta cardiopatía isquémica como indican los estudios fisiológicos y sí hay, sin embargo, un aumento de la insuficiencia cardíaca<sup>26</sup>.

Además, ¿cuánta de esta mortalidad cardiovascular puede deberse al tratamiento? Recientemente hemos sabido que los antiinflamatorios no esteroideos, ya sean coxib o no, tienen cierta relación con la incidencia de infarto de miocardio, especialmente cuando se toman por períodos prolongados, caso de muchas artritis reumatoideas. No parece que esto sea igual para todos los antiinflamatorios, pero es el caso del diclofenaco, uno de los más utilizados<sup>28</sup>. Los glucocorticoides, potentes antiinflamatorios, alteran el perfil lipídico y favorecen la placa de ateroma, algo que es más fuerte que el efecto antiinflamatorio, y por tanto beneficioso, que pudieran tener, como demuestra un estudio de Del Rincon et al<sup>29</sup>. Con el metotrexato hay una controversia aún abierta. En pacientes con episodios cardiovasculares previos, parece que potencia la mortalidad cardiovascular, pro-

blemente por un aumento de la homocisteinemia, un factor de riesgo cardiovascular de los no tan clásicos<sup>30</sup>. El ácido fólico, administrado el día después que el metotrexato, parece disminuir el riesgo cardiovascular al reducir la homocisteinemia sin interferir con la acción del metotrexato. Siguiendo esta pauta, se ha visto que el metotrexato puede incluso disminuir la mortalidad cardiovascular<sup>31</sup>.

Por si todo se pudiera complicar aún más, está demostrado que cuando se está tratando una enfermedad crónica, la probabilidad de tratar la comorbilidad disminuye notablemente<sup>32</sup>. En la artritis reumatoide en concreto y en la comorbilidad cardiovascular, se ha visto que la probabilidad de tomar aspirina profiláctica tras un infarto es del 18,4% en la artritis reumatoide, frente a un 25,1% en pacientes sin artritis<sup>33</sup>.

Hay un motivo para la esperanza. La artritis reumatoide del siglo XXI tiene menos infartos, como lo demuestra el excelente trabajo de Krishnan et al<sup>34</sup>, en el que se observa que la tasa de mortalidad por infarto de 3 cohortes sucesivas de artritis reumatoide disminuye hasta hacerse igual a la de la población de referencia. ¿Por qué se mueren menos los pacientes con artritis reumatoide hoy día? En primer lugar porque han disminuido las muertes relacionadas con el tratamiento, tanto las muertes por cáncer debido al uso extendido de citostáticos, como por el uso de ácido fólico con el metotrexato, lo que controla la homocisteinemia. Además, se ha visto que la respuesta al tratamiento (esto es, el mejor control de la enfermedad inflamatoria) también disminuye la mortalidad total y también la de causa cardiovascular, al menos con metotrexato<sup>31</sup> y con antagonistas del factor de necrosis tumoral<sup>35</sup>, y es evidente que la tendencia es hacia un control cada vez más férreo, lo que se traduce en una artritis cada vez menos agresiva<sup>36,37</sup>. En cierta manera, somos los reumatólogos los que realmente estamos haciendo que disminuya la mortalidad en la artritis, porque, de hecho, la única cohorte de inicio reciente en la que se ve un aumento de la mortalidad es una en que más de la mitad de los pacientes con artritis no estaban seguidos por reumatólogo<sup>8</sup>. Justo al revés de lo que pasaba hace unas décadas, que había más mortalidad en las cohortes hospitalarias seguidas por reumatólogos.

Por último me gustaría ponerles como referencia los resultados del estudio EMECAR que, como saben, es una cohorte nacional de artritis reumatoide que ha sido seguida durante los últimos 6 años<sup>38</sup>. Los resultados preliminares indican que los factores de riesgo cardiovascular no son más frecuentes de lo esperado en la población con artritis reumatoide en España que en la población general de iguales edad y sexo. Tampoco los episodios cardiovasculares aparecen con más frecuencia, quizá un poco más de lo esperado los accidentes cerebrovasculares, pero no hemos encontrado aún una población de referencia adecuada para demostrarlo. He-

mos visto que la mortalidad general está aumentada (SMR = 1,49), como en cohortes previas de artritis de larga duración (ésta es de unos 11 años de media a la entrada en la cohorte en EMECAR), pero no a costa de la mortalidad cardiovascular (SMR = 0,94), sino de las infecciones (SMR = 18,67). Señores, objetivo cumplido. Con el mejor control de la inflamación y los factores de riesgo cardiovascular, hemos acabado con el exceso de mortalidad cardiovascular en nuestros pacientes con artritis reumatoide. El siguiente e ineludible objetivo es acabar con las infecciones.

## Bibliografía

- Lindqvist E, Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:11-4.
- Kroot EJ, Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Prevoe ML, Van't Hof MA, Van De Putte LB, 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.
- Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:115-20.
- Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, Rasker JJ, Silman AJ. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:363-9.
- 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.
- Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol.* 1998;25:1072-7.
- Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol.* 1997;24:445-51.
- 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.
- Mikuls TR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Kaslow RA, Shelton BJ, et al. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health Study. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:994-9.
- Van Schaardenburg D, Hazes JM, De Boer A, Zwinderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol.* 1993;20:45-52.
- Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:668-74.
- Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Matyte DL, Jones MA, Jones PW, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:447-52.
- Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:266-71.
- Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2002;46:862-73.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:481-94.
- Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum.* 1996;39:732-5.
- 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.
- Goodson NJ, Silman AJ, Pattison DJ, Lunt M, Bunn D, Luben R, et al. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:731-6.
- Del Rincon 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.
- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrua C, Gonzalez-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.
- Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA. Rheumatoid arthritis and accelerated atherogenesis. *Circulation.* 2004;109:e328; author's reply e328
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, Garcia-Porrua 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.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:8-17.
- Khera A, De Lemos JA, Peshock RM, Lo HS, Stanek HG, Murphy SA, et al. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation.* 2006;113:38-43.
- 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.
- 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.
- Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol.* 1999;26:2562-71.
- Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez 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 Rincon I, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3813-22.
- Landewe RB, Breedveld FC, Dijkman BA. Methotrexate treatment and mortality in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2002;360:1095-6; author reply 1097-8.
- 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.
- Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med.* 1998;338:1516-20.
- Colgazier 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. 2005;52:S704.
- 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.
- Michaud K, Wolfe F. Reduced mortality among RA patients treated with anti-TNF therapy and methotrexate. Meeting of the American College of Rheumatology. 2005. Abstract OP0095.
- Bergstrom U, Book C, Lindroth Y, Marsal L, Saxne T, Jacobsson L. Lower disease activity and disability in Swedish patients with rheumatoid arthritis in 1995 compared with 1978. *Scand J Rheumatol.* 1999;28:160-5.
- Sokka T, Mottonen T, Hannonen P. Mortality in early "sawtooth" treated rheumatoid arthritis patients during the first 8-14 years. *Scand J Rheumatol.* 1999;28:282-7.
- Gonzalez-Alvaro I, Carmona L, Balsa A, Sanmarti 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.