

El contenido de este material refleja las conclusiones y hallazgos propios de los autores y no son necesariamente los de Merck & Co. Inc., ni los de ninguna de sus afiliadas y se presenta como un servicio a la profesión médica.

Cualquier producto mencionado debe ser utilizado según la ficha técnica del fabricante. Antes de prescribir, por favor consulte la ficha técnica del producto.

AR EN SITUACIONES ESPECIALES

Comorbilidad cardiovascular en paciente con artritis reumatoide

MERCEDES ALPERI LÓPEZ

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, OVIEDO. ASTURIAS

Introducción

Estudios observacionales muestran que los eventos cardiovasculares son la causa más común de mortalidad prematura en pacientes con artritis reumatoide (AR)⁽¹⁾. El riesgo que presenta un paciente con AR de padecer una patología cardiovascular (CV) comparado con personas de la población general de su misma edad y sexo, es casi 2 veces superior⁽¹⁾. Además, los pacientes con mal control de su enfermedad reumatológica presentan un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares que los pacientes que tienen un control estricto de la inflamación articular⁽¹⁾.

A continuación, basándonos en el caso clínico que se desarrolla seguidamente, trataremos de revisar la evidencia científica disponible acerca del riesgo cardiovascular en la AR.

Historia, exploración y pruebas complementarias

Varón de 67 años, empresario jubilado y exfumador de 20 cigarros/día desde hace dos años. En tratamiento con losartán 50 mg/día debido a hipertensión arterial tras presentar intolerancia a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) por tos secundaria. Había sido diagnosticado de insuficiencia cardíaca crónica grado funcional III de la *New York Heart Association* (NYHA) hacía un año y medio, por lo que su cardiólogo le prescribió tratamiento con furosemida 40 mg/día, atenolol 50 mg/día, espironolactona 25 mg/día y simvastatina 20 mg/día. En el último ecocardiograma presentó datos de hipertrofia ventricular izquierda y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo <37%. A los 43 años diagnosticado de artritis reumatoide factor reumatoide (FR) negativo, anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA) positivos, no erosiva. Seguía tratamiento con metotrexato (MTX) 15 mg/semanal s.c. y prednisona 5 mg/día.

Desde hace unos seis meses, ha presentado un ligero empeoramiento de su enfermedad, con sinovitis en ambas muñecas junto con elevación de reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular (VSG): 35 mm/h (N: <30 mm/h) y proteína C reactiva (PCR): 1,2 mg/mL (N: <0,5 mg/mL). El *Disease Activity Score* 28 (DAS 28) actual es de 4,52.

En los estudios radiográficos realizados hace seis meses no se objetivaron erosiones. La analítica general mostró elevación de colesterol total a 245 mg/dL (N: <220 mg/dL) y el *low density lipoprotein* (LDL): 155 mg/dL (N: <130 mg/dL). En las pruebas de inmunología se constata FR negativo: 21 UI/mL (N: <30 UI/mL) y ACPA positivo: 55 UI/mL (N: <25 UI/mL).

Diagnóstico

Artritis reumatoide establecida, FR (-), ACPA (+), no erosiva con datos de actividad moderada junto con una cardiopatía hipertensiva e insuficiencia cardíaca grado III de la NYHA.

Tratamiento y evolución clínica

Hasta hace seis meses el paciente presentaba buen control de su enfermedad con MTX 15 mg/semanal s.c. Posteriormente experimentó un empeoramiento progresivo, presentando una actividad moderada de la AR.

Debido a su comorbilidad cardiovascular, la terapia anti *Tumour Necrosis Factor* (anti TNF) está contraindicada en este paciente por presentar un grado funcional III de la NYHA^(2,3).

Por tanto, se decidió aumentar la dosis de MTX a 25 mg/semanal s.c. y ajustar el tratamiento hipolipemiente, debido a que la última analítica reveló un control lipídico no deseable.

En la actualidad presenta un DAS 28 en torno a 3,8; con mejor control de su sintomatología articular.

En nuestro paciente se presenta una situación relativamente frecuente a la hora de iniciar un tratamiento biológico para la AR como es la comorbilidad cardiovascular y, más concretamente, la insuficiencia cardíaca congestiva. Un estudio realizado en población española que incluyó pacientes con AR de larga evolución sin factores de riesgo CV clásicos, confirmó que estos pacientes tienen una alta incidencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo e hipertensión arterial pulmonar subclínica⁽⁴⁾. Estos hallazgos pueden explicar la mayor incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva que se observa en estos sujetos.

Según las recomendaciones del consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas, antes de comenzar un tratamiento biológico se debe evaluar la presencia de insuficiencia cardíaca⁽⁵⁾. Aunque los datos disponibles en relación a los antagonistas de TNF y RTX no son del todo consistentes, en pacientes con insuficiencia cardíaca leve se debe realizar vigilancia y suspender el tratamiento en caso de que aparezcan datos de empeoramiento de la función cardíaca. Y, al igual que en nuestro caso, no se debe iniciar terapia anti TNF en aquellos pacientes con un grado funcional III o IV de la NYHA⁽⁵⁾.

En la actualidad existe un creciente interés acerca del riesgo CV observado en pacientes con patologías reumáticas inflamatorias. Se ha demostrado que los pacientes con AR presentan una mayor mortalidad cardiovascular que la población general de su misma edad y sexo, debido en gran parte a que una respuesta crónica inflamatoria podría promover el desarrollo de aterogenesis acelerada en estos pacientes⁽⁶⁾.

Según datos de un estudio, el número de eventos CV observados en pacientes con AR fue al menos 4 veces superior de lo que podría esperarse en personas sin AR de la misma edad y sexo⁽⁷⁾. Se cree que la magnitud del riesgo CV en la AR es similar a la observada en sujetos con diabetes tipo 2⁽⁸⁾. Curiosamente, en muchos casos este incremento del riesgo CV es independiente de la presencia de factores tradicionales como la obesidad, la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia, la resistencia a la insulina y el hábito tabáquico.

En cambio, otros estudios sugieren que factores genéticos como la presencia de los alelos HLA-DRB1*0401 y HLA-DRB1*0404 y una inflamación crónica persistente, podría favorecer el desarrollo de episodios CV en estos pacientes⁽⁹⁾.

La aterosclerosis, considerada antaño una enfermedad de depósito lipídico principalmente, ha pasado a ser entendida como un proceso de respuesta inflamatoria a una agresión endotelial. Según esta teoría, una diversidad de estímulos (mecánicos, químicos, biológicos o inmunológicos) puede ser capaz de provocar una lesión del endotelio vascular⁽¹⁰⁾.

La rotura de la capa fibrosa de la placa de ateroma y la trombosis secundaria, se pueden traducir en la clínica como un infarto de miocardio. La inflamación regula la fragilidad de esta capa fibrosa, así como el potencial trombogénico de la placa. La inflamación actúa en todas las fases de la aterosclerosis, desde su inicio, hasta sus últimas complicaciones como la trombosis⁽¹¹⁾.

La inflamación sistémica es responsable de un perfil proaterogénico caracterizado, entre otros, por el estrés oxidativo, anormalidades lipídicas aterogénicas, resistencia a la insulina y estado de hipercoagulabilidad que, en conjunto con la regulación positiva de leucocitos inflamatorios proaterogénicos, contribuye al daño endotelial⁽¹²⁾.

El control estricto de los factores de riesgo CV clásicos es de suma importancia en los sujetos con AR para la reducción del riesgo CV global asociado a esta enfermedad; en específico, el perfil lipídico, que frecuentemente está alterado como consecuencia de la inflamación crónica asociada a este proceso^(6,13).

La utilización de las tablas SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) de riesgo CV junto con la valoración clínica de la gravedad de la enfermedad, son dos 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 pacientes con AR y alto RCV. En España, se emplean las guías de riesgo CV adaptadas a la población del sur de Europa según la guía SCORE, 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 total⁽¹⁴⁾.

En 2010, la EULAR emitió 10 recomendaciones para la gestión del riesgo CV en pacientes con AR⁽¹³⁾:

1. La AR debe ser considerada como una condición asociada a un mayor riesgo de enfermedad CV. El aumento del riesgo parece ser debido tanto a una mayor prevalencia de los factores de riesgo tradicionales, como a la carga inflamatoria. (Nivel de evidencia 2b-3, Grado de Recomendación B).
2. Es necesario un control adecuado de la actividad de la enfermedad para reducir el riesgo CV. (Nivel de evidencia 2b-3, Grado de Recomendación B).

3. Se recomienda la evaluación del riesgo CV de forma anual empleando las directrices nacionales para todos los pacientes con AR. La evaluación debe repetirse cuando el tratamiento antirreumático se modifique. (Nivel de evidencia 3-4, Grado de Recomendación C).
4. Los modelos de puntuación de riesgo se deben adaptar a los pacientes con AR, introduciendo para ello un factor de multiplicación de 1,5. Este factor se debe utilizar cuando el paciente con AR cumpla dos de los tres criterios siguientes. (Nivel de evidencia 3-4, Grado de Recomendación C).
 - Duración de la enfermedad de más de 10 años.
 - FR o ACPA positivos.
 - Presencia de determinadas manifestaciones extraarticulares.
5. La proporción de colesterol total/HDL debe ser valorada cuando se utiliza el modelo SCORE. (Nivel de evidencia 3, Grado de Recomendación C).
6. La intervención debe llevarse a cabo de acuerdo con las directrices nacionales. (Nivel de evidencia 3, Grado de Recomendación C).
7. Las estatinas, IECA y/o los antagonistas de la angiotensina II se prefieren como opciones de tratamiento. (Nivel de evidencia 2a-3, Grado de Recomendación C-D).
8. El papel de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COXIB) y la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el riesgo CV no está bien establecido y necesita una mayor investigación. Por lo tanto, debemos ser cautelosos en la prescripción de los mismos, especialmente para los pacientes con enfermedad CV documentada o en presencia de factores de riesgo CV. (Nivel de evidencia 2a-3, Grado de Recomendación C).
9. Respecto a los corticoesteroides, se recomienda emplear la dosis más baja posible. (Nivel de evidencia 3, Grado de Recomendación C).
10. Se recomienda el abandono del hábito tabáquico. (Nivel de evidencia 3, Grado de Recomendación C).

En conclusión, para el correcto tratamiento de la AR, debemos incluir el control de los factores de riesgo CV como la 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, en pacientes con AR se deberá iniciar tratamiento con estatinas o con medicación antihipertensiva si el porcentaje de riesgo CV SCORE fuera superior al 10%⁽¹³⁾.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Reumatología. Actualización de la guía de práctica clínica de la artritis reumatoide. Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/dicGUIPCAR_2011_V7.pdf. Último acceso: Noviembre 2014.
2. Ficha técnica de Remicade®.
3. Ficha técnica de Simponi®.
4. 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(4):231-8.

5. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011;7(5):284-98.
6. González-Gay MA, González-Juanatey C, Martín J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1):8-17.
7. 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(12):2737-45.
8. Van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M, 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*. 2009;68(9):1395-400.
9. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Filloo 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(1):125-32.
10. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
11. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J*. 2010;74(2):213-20.
12. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J*. 2009;73(6):977-85.
13. Peters JL, Symmons M, McCarey D, Dijkmans C, Nicola P, Kvien K. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325-31.
14. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(5):476-85.

Bibliografía recomendada

- 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(1):14-21.
- Spinelli FR, Metere A, Barbatì C, Pierdominici M, Iannuccelli C, Lucchino B, et al. Effect of Therapeutic Inhibition of TNF on Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:537539.
- Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J*. 2008;156(2):336-41.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16(2):CD008794.
- Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):45-52.
- Van den Oever IA, Van Sijl AM, Nurmohamed MT. Management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: evidence and expert opinion. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013;5(4):166-81.
- González-Gay MA, González-Juanatey C, López-Díaz MJ, Piñeiro A, García-Porrúa C, Miranda-Filloo 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(1):125-32.
- Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003;348(7):593-600.

- Hu Y, Davison F, Zhang Z, Xu Q. Endothelial replacement and angiogenesis in arteriosclerotic lesions of allografts are contributed by circulating progenitor cells. *Circulation*. 2003;108(25):3122-7.
- Grisar J, Aletaha D, Steiner CW, Kapral T, Steiner S, Säemann M, et al. Endothelial progenitor cells in active rheumatoid arthritis: effects of tumour necrosis factor and glucocorticoid therapy. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1284-8.
- Herbrig K, Haensel S, Oelschlaegel U, Pistrosch F, Foerster S, Passauer J. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis is associated with a reduced number and impaired function of endothelial progenitor cells. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):157-63.
- González-Gay MA, González-Juanatey C, Martín J. Inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):115-7.
- Hürliemann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Antitumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002;106(17):2184-7.
- 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(10):1042-50.

Galería fotográfica

No disponible.

MSD no recomienda el uso de ningún producto de manera diferente a la descrita en su Ficha Técnica.



Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C/Josefa Valcarcel, 38-28027 Madrid. www.msd.es.

Copyright © 2014 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, EE.UU. Todos los derechos reservados.

CÓDEX: **RHEU-1091208-0016**

Creado: **Noviembre 2014**