

# Mortalidad global y por enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide

S. Paredes y L. Masana

Unitat de Recerca de Lípids. Facultad de Medicina. Universidad Rovira i Virgili. Hospital Sant Joan de Reus.

---

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de etiología desconocida que afecta predominantemente a las articulaciones. Se ha estimado que el 0,5-1% de la población norteamericana entre los 20 y los 80 años la padecen. Su prevalencia aumenta con la edad y es mayor entre los 55 y los 75 años. Afecta con mayor frecuencia a las mujeres que a los varones, en una proporción aproximada de 3:1<sup>1</sup>. Tiene un inicio, un curso clínico y un pronóstico variables e imprevisibles. Las amplias variaciones en el curso de esta enfermedad hacen que sea difícil determinar su pronóstico en las fases tempranas de la misma; algunos pacientes sufren escasa afección con pocas secuelas o ninguna, en cambio otros con una presentación similar progresan hacia deformidades graves de las articulaciones condicionando discapacidades funcionales graves. Debido a sus complicaciones, a la propia enfermedad o a los tratamientos empleados la AR se ha asociado a una disminución de la esperanza de vida de los individuos afectados<sup>2</sup>. Este descenso de la supervivencia observado en pacientes con AR es comparable al que se da en los pacientes con cardiopatía isquémica con afección de tres vasos y en los pacientes con enfermedad de Hodgkin<sup>3</sup>. Todo ello permite considerar a la AR como una enfermedad inflamatoria crónica que comporta un importante impacto ne-

gativo en la calidad de vida, con un exceso de la mortalidad de los que la padecen y unos considerables costes socioeconómicos<sup>4</sup>.

El efecto social y económico que causa en los individuos que la padecen, así como la elevada morbilidad descrita en distintos estudios epidemiológicos, hacen que el estudio de los factores pronósticos y de las causas de muerte en la AR adquiera gran importancia, con la finalidad de intentar identificar a aquellos pacientes con peor pronóstico y mayor riesgo de mortalidad. Si al inicio de la enfermedad pudieran detectarse a los pacientes con factores predictivos de peor pronóstico, quizás podrían establecerse regímenes terapéuticos más agresivos encaminados a disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad, minimizar el daño estructural, preservar la capacidad funcional de los pacientes, disminuir los costes que la enfermedad representa para el paciente y la sociedad, y reducir la mortalidad.

## *¿Los pacientes con artritis reumatoide tienen menor supervivencia que la población general?*

En diversos estudios epidemiológicos se ha intentado contestar a esta pregunta. En la mayoría de ellos se ha descrito una elevada mortalidad en los pacientes con AR en comparación con la población general o grupos control. Mayoritariamente, se trata de estudios de cohortes prospectivas realizados con pacientes incluidos en hospitales, aunque ello no implicaba necesariamente que hubieran sido hospitalizados. También existen estudios descriptivos y estudios de casos y controles. El período de seguimiento oscila entre 3 y 35 años. Algunos estudios, principalmente los más antiguos, no incluyeron prueba de significación estadística<sup>5-8</sup>. Aunque hay otras posibles formas de expresar la disminución de la esperanza de vida (como riesgo

---

## Palabras clave:

Mortalidad. Artritis reumatoide. Mortalidad cardiovascular. Factores de riesgo cardiovascular.

Correspondencia: Dra. S. Paredes.  
Unitat de Recerca de Lípids. Facultad de Medicina.  
Universidad Rovira i Virgili.  
Sant Llorens, 21. 43201 Reus.

**Tabla 1. Estudios descriptivos de la mortalidad observada en pacientes con artritis reumatoide**

Autor	Año	Tipo de estudio	Reclutamiento	Número de pacientes	Seguimiento (años)	Mortalidad observada	Comentarios
Cobbs et al <sup>5</sup>	1953	Cohortes	Hospital	583	9,6	137 (superior a la esperada)	Sin estudio estadístico. Incluyó a pacientes con espondilitis anquilosante
Bywaters et al <sup>6</sup>	1961	Cohortes	Hospital	250	10	78 (superior a la esperada)	Sin estudio estadístico
Duthie et al <sup>7</sup>	1964	Cohortes	Hospital	307	9	75 (superior a la esperada)	Sin estudio estadístico, aunque describe mayor mortalidad para ambos sexos y todas las edades
Moessman <sup>9</sup>	1969	Cohortes	No descrito	85	6,7	33 (TMS = 2,6)	Serie con pacientes de ambos sexos mayores de 60 años. El 72% cumplía criterios de artritis reumatoide clásica o definida, y el 28% de artritis reumatoide probable
Moessman <sup>9</sup>	1969	Cohortes	No descrito	28	23	24 (TMS = 1,3)	Serie con pacientes de ambos sexos menores de 60 años. El 43% cumplía criterios de artritis reumatoide clásica o definida, y el 57% de artritis reumatoide probable. TMS no significativa
Uddin et al <sup>10</sup>	1970	Cohortes	Hospital	475	12	Tasa de supervivencia menor de la esperada	Incluye pacientes con artritis reumatoide clásica, definida y probable sin especificar porcentajes. En mujeres, tasa de supervivencia menor estadísticamente significativa a los 5 años; en varones a los 7 años
Isomäki et al <sup>11</sup>	1975	Casos y controles	Hospital	1.000	3	Mortalidad estadísticamente superior en pacientes con artritis reumatoide respecto al grupo control	Incluye a pacientes de ambos sexos mayores de 40 años con artritis reumatoide clásica y definida
Koota et al <sup>12</sup>	1977	Casos y controles	Hospital	1.000	5	Mortalidad estadísticamente superior en pacientes con artritis reumatoide respecto al grupo control	Misma serie que en la referencia anterior

ACR: American College of Rheumatology; TMS: tasa de mortalidad estandarizada en pacientes con artritis reumatoide (en estudios de cohortes, respecto a la población general; en estudios de casos y controles respecto a los controles).

relativo, en años, o curvas de supervivencia), la medida más utilizada para cuantificar el impacto de la mortalidad de los pacientes con AR fue la tasa de mortalidad estandarizada (TMS), descrita como relación entre mortalidad observada y mortalidad esperada. La descripción de los datos más relevantes de los estudios que refieren una mortalidad incrementada se detalla en la tabla 1.

Por el contrario, son pocos los estudios en los que no se describe un aumento de mortalidad en los pacientes con AR. Linos et al<sup>26</sup>, en un estudio de incidencia y prevalencia de AR, no encontraron diferencias de mortalidad en los pacientes con AR en comparación con la población general. En dicho estudio incluyeron a pacientes con AR clásica, definida y probable. Wicks et al<sup>27</sup> examinaron la edad

Tabla 1. Continuación

Autor	Año	Tipo de estudio	Reclutamiento	Número de pacientes	Seguimiento (años)	Mortalidad observada	Comentarios
Rasker et al <sup>13</sup>	1981	Descriptivo	Hospital	100	18	En el seguimiento durante 18 años de 100 pacientes con artritis reumatoide fallecen 43	Disminución de la edad media de muerte en pacientes que fallecieron por causas relacionadas con la enfermedad respecto a aquellos que lo hicieron por otras causas no relacionadas con la artritis reumatoide
Allebeck et al <sup>14</sup>	1982	Cohortes	Hospital	1.165	7	TMS = 2,5	No describe los criterios de artritis reumatoide de los pacientes incluidos
Prior et al <sup>15</sup>	1984	Cohortes	Hospital	489	Media, 11,5	TMS = 3	Incluye a pacientes de ambos sexos con artritis reumatoide clásica y definida
Vandenbroucke et al <sup>16</sup>	1984	Cohortes	Hospital	209	25	165 (superior a la esperada)	Incluye a pacientes con artritis reumatoide clásica y definida. Esperanza de vida disminuida 3 años en mujeres y 7 años en varones. No consta TMS total
Mutru et al <sup>17</sup>	1985	Casos y controles	Hospital	1.000	10	Mortalidad estadísticamente superior en pacientes con artritis reumatoide respecto al grupo control	Incluye a pacientes de ambos sexos de más de 40 años con artritis reumatoide clásica y definida
Fries et al <sup>18</sup>	1985	Cohortes	Hospital	805	12	TMS = 1,5	Incluye a pacientes de ambos sexos con artritis reumatoide clásica y definida
Mitchell et al <sup>19</sup>	1986	Cohortes	Hospital	805	12	TMS = 1,51	Incluye a pacientes con artritis reumatoide clásica y definida. La esperanza de vida disminuye 4 años en varones y 10 años en mujeres
Scott et al <sup>8</sup>	1987	Descriptivo	Hospital	112	20	37 fallecimientos (superior a la esperada en población general)	Sin estudio estadístico. No describen los criterios de artritis reumatoide de los pacientes incluidos
Reilly et al <sup>2</sup>	1990	Cohortes	Hospital	100	25	TMS = 1,41	Incluye a pacientes de ambos sexos con artritis reumatoide clásica o definida de menos de un año de evolución de la enfermedad
Jacobsson et al <sup>20</sup>	1993	Cohortes	Comunidad	172 artritis reumatoide de una muestra total de 2.979 individuos	25	TMS = 1,28 en los pacientes con artritis reumatoide respecto al total del grupo	Incluye a pacientes de ambos sexos con artritis reumatoide clásica y definida

de fallecimiento en pacientes con AR basándose en la información recogida a través de certificados de defunción. Se recogieron datos de un período de 32 años en los que la AR se consideraba como la causa principal de muerte. Los autores observaron que

los pacientes con AR de ambos sexos tenían una esperanza de vida superior a la de la población general y que había un descenso significativo de mortalidad en el sexo femenino alrededor de los 75 años. Recientemente, Lindqvist et al<sup>28</sup> han observado en

**Tabla 1. Continuación**

Autor	Año	Tipo de estudio	Reclutamiento	Número de pacientes	Seguimiento (años)	Mortalidad observada	Comentarios
Wolfe et al <sup>21</sup>	1994	Cohortes	Hospital	3.501	35	TMS = 2,26	Incluye a pacientes de ambos sexos con artritis reumatoide clásica y definida. Reclutamiento en cuatro centros hospitalarios diferentes. Se detecta incremento de la mortalidad a partir del tercer año de seguimiento
Pincus et al <sup>3</sup>	1994	Cohortes	Hospital	75	15	TMS = 1,62	No se describen los criterios de artritis reumatoide de los pacientes incluidos
Myllykangas-Luosujärvi et al <sup>22</sup>	1995	Cohortes	Comunidad	1.186	Retrospectivo	TMS = 1,34	Estudio realizado solamente en mujeres. Incluye otras poliartritis crónicas además de artritis reumatoide
Wallberg-Jonsson et al <sup>23</sup>	1997	Cohortes	Hospital	606	16	TMS = 1,57	Incluye a pacientes de ambos sexos con artritis reumatoide clásica o definida
Symmons et al <sup>24</sup>	1998	Cohortes	Hospital	448	21,5	TMS = 2,7	Los pacientes incluidos cumplen los criterios según la ACR 1958 que incluye artritis reumatoide probable. Esperanza de vida disminuida en el varón de 7 años y en la mujer de 4 años
Gabriel et al <sup>25</sup>	1999	Cohortes	Hospital	450	15,1	TMS = 1,55	Incluye a pacientes con criterios de artritis reumatoide según la ACR 1987 (edad $\geq 35$ años). Esperanza de vida disminuida en varones de un año y en mujeres de 4 años

un estudio de 183 pacientes con AR definida de menos de 2 años de evolución, 18 fallecimientos durante un período de seguimiento de 8 años, con una TMS de 0,87, sin diferencias significativas con la mortalidad esperada en la población general.

En general, considerando el conjunto de estudios descritos, los pacientes con AR presentan una tasa de mortalidad superior a la de la población general. Este exceso podría cifrarse entre 1,3 y 3 veces superior al de la población general. Las diferencias en cuanto los incrementos de las tasas de mortalidad en los pacientes con AR respecto a la población general podrían atribuirse a los procedimientos y al tipo de pacientes seleccionados en los distintos estudios. Así, en los estudios que incluyen a pacientes con AR probable se encuentran tasas de mortalidad inferiores que en aquellos que incluyen a pacientes con AR clásica o definida. El estadio de la enfermedad, así como la actividad inflamatoria y la agresividad del tratamiento empleado, también podrían influir en los resultados. Asimismo, el hecho de que la mayoría sean series de pacientes reunidos en hospitales también puede suponer un sesgo por incluir individuos de una de-

terminada área que pudieran no ser representativos de la población global. Finalmente, debe tenerse en cuenta que las tasas de mortalidad podrían estar subestimadas en los estudios basados en cohortes comunitarias (por la menor gravedad de los casos estudiados) y, en cambio, estas cifras podrían haber sido sobrevaloradas en los estudios realizados en grupos de pacientes hospitalizados (por la mayor gravedad de los casos estudiados).

#### *Factores pronósticos asociados a la elevada mortalidad descrita en los pacientes con artritis reumatoide*

La elevada mortalidad descrita en los pacientes con AR ha llevado al estudio de los factores pronósticos con la finalidad de detectar a aquellos pacientes con peor pronóstico y mayor riesgo de mortalidad.

La edad avanzada, el sexo masculino y la discapacidad funcional (relacionada con la gravedad de la AR) han sido los factores pronósticos estudiados con más frecuencia, asociándose a un incremento de mortalidad<sup>2,8,13,19,20,21,23,29,30-32,33-36</sup>. Sólo en un estudio no se encontró relación con la edad<sup>33</sup>.

Otros factores ampliamente estudiados que se han correlacionado de forma positiva con el incremento de tasa de mortalidad en pacientes con AR han sido la duración de la enfermedad<sup>8,19,24,34</sup>; la existencia de un mayor número de criterios diagnósticos de AR<sup>2,13,34</sup>, y títulos elevados de velocidad de sedimentación globular (VSG)<sup>8,19,21,36</sup> y factor reumatoide<sup>8,19,20,21,31</sup>. Sin embargo, en determinados estudios, el incremento de mortalidad no se relacionó con el número de criterios diagnósticos de AR<sup>20</sup>, duración de la enfermedad<sup>32</sup>, títulos elevados de VSG y factor reumatoide<sup>2,13</sup>.

Los nódulos reumatoideos<sup>19,21</sup> y el recuento articular<sup>19,21,32</sup> se han relacionado con un aumento de la mortalidad en los pacientes con AR; en cambio, en otros estudios no se ha encontrado esta relación con los nódulos reumatoideos<sup>13,20</sup> y con el recuento articular<sup>2,13</sup>.

La utilización de glucocorticoides en el tratamiento de la AR no influye en la mortalidad según algunos autores<sup>13,19,20,23,37</sup>, aunque existen estudios que encontraron una mayor mortalidad en los pacientes tratados con estos fármacos<sup>21,30</sup>.

Algunos autores han relacionado el uso de fármacos inductores de remisión de la AR en general<sup>23,36</sup>, sales de oro<sup>31</sup> y penicilamina<sup>30</sup> con una menor mortalidad. Otros estudios, en cambio, no encontraron que el uso de sales de oro<sup>19,20,21</sup>, azatioprina<sup>20,21</sup>, hidroxicloroquina<sup>20,21</sup>, metotrexato<sup>20</sup> y, en general, este tipo de fármacos<sup>35</sup>, influyera en la mortalidad.

La coexistencia de hipertensión arterial ha sido la comorbilidad más estudiada, observándose una mayor mortalidad en pacientes hipertensos con AR<sup>21,23,29,36</sup>. La enfermedad cardiovascular (ECV) concomitante en pacientes con AR también se ha asociado a un incremento de mortalidad<sup>23,36</sup>, aunque en un estudio en el que se ajustó por variables como el sexo, la duración de la enfermedad y el nivel educacional no se encontraron diferencias estadísticamente significativas<sup>32</sup>. La diabetes mellitus, en cambio, no se ha asociado en estos pacientes a un mayor riesgo de muerte<sup>23</sup>.

Otros factores menos estudiados que se correlacionan positivamente con la elevada mortalidad han sido la fuerza de prensión<sup>19</sup>, el HLA-B27<sup>36</sup> y la proteinuria<sup>19,20</sup>; se correlacionan negativamente un elevado nivel educacional<sup>21,30,32,36</sup> y el tratamiento hormonal sustitutivo<sup>23</sup>, y no tienen correlación el HLA-DR4<sup>23,36</sup> y el HLA-B27<sup>23</sup>, la hemoglobina<sup>2,13</sup> y la raza<sup>29</sup>. En cuanto al estado civil se han hallado resultados contradictorios<sup>29,30</sup>.

Aunque deben recordarse las diferencias en el diseño, población de estudio y metodología de los diferentes estudios, y que principalmente en los

más antiguos no se realizó estudio de significación estadística, puede concluirse que sólo en la edad avanzada, el sexo masculino y la discapacidad funcional parece existir un consenso mayoritario en considerarlos factores pronósticos asociados a la elevada mortalidad en pacientes con AR, por ser los factores más estudiados y los que se correlacionaron de forma más constante con este aumento. Algunos resultados contradictorios obtenidos en el estudio de otros factores pueden haberse debido a deficiencias en el diseño de los estudios, por tratar de correlacionar con la mortalidad factores no estrictamente independientes.

#### *Causas de muerte en los pacientes con arthritis reumatoide*

Las causas de muerte en la AR han sido ampliamente estudiadas, sobre todo a través de la revisión de los datos que constan en los certificados de defunción y, en menor grado, del análisis de los informes de autopsias. La principal causa de muerte descrita por la mayoría de los estudios es la ECV, que afectaría a un 40-50% de los pacientes, tanto en estudios basados en la comunidad como en pacientes reclutados en hospitales. Además, la mayoría de estudios encuentran un incremento de mortalidad por esta causa en comparación con la población general. Las infecciones y la enfermedad gastrointestinal son otras causas de muerte descritas en pacientes con AR más frecuentes que en la población general. Un aspecto que dificulta la comparación entre estudios y que puede justificar las diferencias halladas de los porcentajes atribuibles a diferentes causas de muerte lo constituye el hecho de que no todos los autores clasifican del mismo modo estas causas. Ejemplos de estas diferencias de clasificación lo constituyen las neumonías, clasificadas por algunos autores como enfermedades respiratorias y por otros como infecciones, y la amiloidosis renal, que puede clasificarse como de causa genitourinaria o como complicación de la AR. Las complicaciones por el tratamiento son igualmente clasificadas de diferentes formas por los distintos autores. La mayoría de éstos no identifican las complicaciones gastrointestinales y las infecciones como complicaciones de la AR o del tratamiento de ésta. En la tabla 2 se muestran los resultados de diversos estudios con un seguimiento superior a 9 años en los que se describen las principales causas de muerte en los pacientes con AR.

#### *Mortalidad atribuible a enfermedad cardiovascular*

La ECV es la principal causa de muerte en los pacientes con AR (tabla 2). Además, en un gran

**Tabla 2. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con artritis reumatoide. La tasa de mortalidad estandarizada (relación entre mortalidad observada y esperada) expresa el exceso de mortalidad en pacientes con artritis reumatoide en comparación con la población general/grupo control**

	Número de pacientes	Seguimiento (años)	Número de muertes	Tasa de mortalidad estandarizada	Causas de muerte (%)						
					Cardio-vascular	Infección	Neoplasia	Renal + Urogenital	Gastro-intestinal	Artritis reumatoide	Otras
Cobbs et al, 1953 <sup>5</sup>	583	9,6	137	1,32	37	25	11	10	6	3	8
Duthie et al, 1964 <sup>7</sup>	307	9	75	2,14	46	15	13	17	8	–	1
Uddin et al, 1970 <sup>10</sup>	475	12	94	1,29	51	19	8	2	2	2	16
Prior et al, 1984 <sup>15</sup>	489	11	199	3	39	16	15	3	6	17	4
Vandenbroucke et al, 1984 <sup>16</sup>	209	25	165	1,09	43	14	20	6	3	10	4
Mutru et al, 1985 <sup>17</sup>	1.000	10	352	–	47	10	12	12	–	8	11
Fries et al, 1985 <sup>18</sup>	805	12	226	1,50	41	13,7	14,1	3,1	6,6	8,8	12,7
Mitchell et al, 1986 <sup>19</sup>	805	12	233	1,51	43	13	13	3	4,5	7	16,5
Scott et al, 1987 <sup>8</sup>	112	20	37	–	35	27	16	8	–	–	14
Reilly et al, 1990 <sup>2</sup>	100	25	63	1,4	46	17	13	2	–	19	3
Wolfe et al, 1994 <sup>21</sup>	3.501	35	922	2,26	47,1	20,1	11,3	1,2	5,7	1,3	13,3
Pincus et al, 1994 <sup>3</sup>	75	15	34	1,62	44	15	21	–	6	3	11
Wallberg-Jonsson et al, 1997 <sup>23</sup>	606	16	265	1,57	53	2	14	2	6	–	23
Symmons et al, 1998 <sup>24</sup>	448	21,5	266	2,7	39,1	2,6	16,9	3,8	4,9	–	32,7

número de estudios se ha descrito un exceso de muertes por esta causa con respecto a la población general. Así, Wolfe et al<sup>21</sup> observaron que la principal causa de muerte en pacientes con AR era la ECV con una TMS de 2,26 y para los accidentes cerebrovasculares (ACV) de 2,4. Jacobsson et al<sup>20</sup> también encontraron como principal causa de muerte los ACV con una TMS de 1,77 respecto a los individuos sin AR. Myllykangas-Luosujärvi et al<sup>22</sup> en un estudio de cohortes examinaron las causas de muerte de 1.186 mujeres diagnosticadas de AR. La muerte por ECV ocurría en el 50% de las mujeres, con una TMS de 1,34 respecto a la población general. La cardiopatía isquémica era la causa principal de muerte por ECV con una TMS de 1,51. Wallberg-Jonsson et al<sup>23</sup> también observaron que la causa más frecuente de muerte era por ECV con un 53% de casos, y de éstas la más frecuente era la cardiopatía isquémica, con un 30%. Esto se correspondía con una mayor mortalidad de la esperada para ECV, con una TMS para la mujer de

1,54 y para el varón de 1,36. La cardiopatía isquémica en la mujer representaba una TMS de 1,68 y en el varón de 1,41. En cuanto a las muertes por ACV, los autores no observaron diferencias significativas con respecto a la población general. Symmons et al<sup>24</sup> observaron un exceso de mortalidad del 34% para ECV en ambos sexos en los pacientes con AR tanto de inicio como de larga evolución. Los autores relacionaban el exceso de mortalidad con padecer la AR más que con el efecto acumulativo de la enfermedad o del tratamiento empleado, y sugirieron que la AR puede considerarse un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Recientemente, Wallberg-Jonsson et al<sup>36</sup> analizaron los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con AR y encontraron que el sexo masculino, la edad avanzada al inicio de la enfermedad y la hipertensión incrementaban el riesgo de ECV. Otros factores como el HLA-B27 y la actividad inflamatoria de la AR, valorada por títulos elevados de VSG y haptoglobina, también aumentaban el riesgo de

ECV. En cuanto al tratamiento con glucocorticoides en pacientes que habían sufrido un episodio cardiovascular, dicho tratamiento administrado durante un año o más antes del episodio parecía retardar la aparición de éste; en cambio, al inicio de la AR los glucocorticoides incrementaban el riesgo de ECV al asociarse a una enfermedad con mayor agresividad, con VSG y haptoglobina más elevada.

Otros estudios han encontrado, al igual que los anteriores, la enfermedad cardiovascular como principal causa de muerte en la AR, con la particularidad de que el porcentaje de muertes por esta causa era similar o menor al esperado en la población general<sup>10,19</sup>.

En conclusión, la mayoría de los estudios encuentran como causa principal de muerte en la AR la enfermedad cardiovascular. Este incremento se ha descrito tanto en varones como en mujeres. Este exceso de mortalidad cardiovascular parece más relacionado con cardiopatía isquémica que con los ACV.

*Causas posibles de la elevada mortalidad por enfermedad cardiovascular descrita en los pacientes con artritis reumatoide*

La causa de esta elevada mortalidad en los pacientes con AR no se conoce con exactitud. Se ha cuestionado si la actividad inflamatoria de la AR puede dar lugar a una acelerada aterogénesis. Algunos autores han evidenciado una alteración del perfil lipídico en los pacientes con AR con actividad inflamatoria caracterizada por una disminución de las concentraciones de lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad (VLDL, LDL y HDL, respectivamente), independientemente del tratamiento con glucocorticoides. Las bajas concentraciones de HDL se han asociado con un aumento del riesgo de aterosclerosis, aunque la disminución de LDL concomitante observada hace que este perfil de lipoproteínas no comporte un mayor riesgo de aterogénesis<sup>38-41</sup>.

Otros autores han puesto de manifiesto un aumento de lipoproteína(a) (Lp[a]) en los pacientes con AR<sup>42-44</sup>. La elevada asociación encontrada en muchos estudios entre valores elevados de Lp(a) y aterosclerosis indica que la Lp(a) es un factor de gran importancia en la patogenia de la aterosclerosis, lo cual se asocia con un aumento de morbimortalidad cardiovascular<sup>45</sup>.

Por otra parte, se han descrito concentraciones incrementadas de productos de peroxidación lipídica en el suero y en líquido sinovial de pacientes con AR, a la vez que una disminución de enzimas y

productos antioxidantes<sup>46-48</sup>. La peroxidación lipídica de ácidos grasos poliinsaturados modifica las LDL dando lugar a lipoproteínas más aterogénicas<sup>49</sup>.

Otra explicación de esta elevada mortalidad cardiovascular en los pacientes con AR ha sido descrita por algunos autores a través del estudio del metabolismo de la homocisteína, al encontrar concentraciones en plasma más elevadas de homocisteína en estos pacientes en comparación con un grupo control<sup>50</sup>. La hiperhomocistinemia se ha relacionado con la patogenia de la aterogénesis y con un incremento de mortalidad por cardiopatía isquémica. El aumento de la homocisteína puede afectar al sistema de la coagulación y a la resistencia del endotelio a la trombosis, así como interferir en las funciones vasodilatadora y antitrombótica del óxido nítrico<sup>51,52</sup>.

En conclusión, la disminución de HDL, el aumento de Lp(a) en plasma, la hiperhomocistinemia, así como el incremento de productos derivados de la oxidación lipídica y la disminución de enzimas y sustancias antioxidantes, podrían justificar un mayor riesgo de arteriosclerosis y de ECV en estos pacientes que explicase la elevada mortalidad descrita.

Otra posible explicación de la mortalidad por causas cardiovasculares podría ser la afección de las arterias coronarias por vasculitis observada en autopsias de pacientes con AR. La evidencia de esta afección es de difícil estudio, ya que para ello es necesario realizar la autopsia y estudios anatomo-patológicos minuciosos de las arterias de los pacientes que fallecen por ECV. Por este motivo, los estudios de mortalidad en los que se identifica la causa de muerte a través de la autopsia son minoritarios. Van Albada-Kuipers et al<sup>53</sup> hallaron 17 vasculitis sistémicas en una serie de 173 autopsias de pacientes con AR, en cuatro de las cuales había afección de las arterias coronarias. Suzuki et al<sup>33</sup> en su estudio clinicopatológico de 81 autopsias en pacientes con AR encontraron 14 fallecimientos por enfermedad cardíaca. Los hallazgos patológicos encontrados incluyeron: pericarditis, miocarditis, angeitis, microinfartos, lesiones granulomatosas y depósitos de amiloide. Karten<sup>54</sup>, sobre un total de 102 pacientes con AR a lo largo de 4 años, detectó a 6 pacientes con vasculitis sistémicas, dos de los cuales presentaron infarto agudo de miocardio (IAM), aunque solamente en un caso se confirmó mediante autopsia vasculitis coronaria. En 95 autopsias adicionales de pacientes con AR, siete de los cuales habían sufrido un IAM, no se encontró arteritis coronaria en el estudio anatomo-patológico.

co. Se concluyó que la vasculitis no es una causa frecuente de IAM. Otros autores han publicado casos aislados de IAM por vasculitis coronaria como complicación poco frecuente de la AR<sup>55-57</sup>. Se ha publicado un estudio<sup>13</sup> en el que no se detectó asociación entre la elevada incidencia de muerte por ECV observada y la vasculitis.

En conjunto, la experiencia publicada sobre vasculitis se limita a pocos pacientes. Por todo ello, se hace difícil poder atribuir la elevada mortalidad cardiovascular descrita en pacientes con AR a la afección coronaria por vasculitis.

#### *Mortalidad por causas ajenas a enfermedad cardiovascular*

Entre las causas de mortalidad diferentes a ECV destacan, por su incidencia, las infecciones, neoplasias y causas directamente relacionadas con complicaciones o tratamientos de la propia AR.

Las infecciones son causantes de un 10 a un 27% de los fallecimientos en los pacientes con AR, según diferentes estudios (tabla 2). La sepsis y la infección de origen pulmonar parecen ser las causas principales de infección en la mayoría de los estudios<sup>10,16,17,19,21,24</sup>. La razón de la mayor susceptibilidad a las infecciones en la AR no se conoce, aunque se ha relacionado con un defecto primario del sistema inmunológico, ya sea por un defecto en la respuesta inmunitaria o por una menor resistencia a la infección, al igual que ocurre en otras enfermedades crónicas<sup>16,17</sup>. El tratamiento con inmunosupresores y corticoides parece tener un papel importante en el incremento del número de infecciones en pacientes con AR por disminución de la capacidad defensiva inmunológica<sup>13,58,59</sup>.

Las enfermedades neoplásicas suponen entre un 11 y un 13% de causas de muerte en los pacientes con AR, a diferencia de las infecciones, respecto a las que en la mayoría de los estudios se encuentra un incremento de las tasas de mortalidad en comparación con la población general. Con las neoplasias existen resultados contradictorios. Algunos autores encuentran una menor mortalidad<sup>11,12</sup> mientras que otros estudios no evidencian diferencias significativas en comparación con la población control<sup>60-62</sup> y otros autores demuestran una mayor mortalidad de la esperada<sup>63</sup>. Por tanto, los resultados contradictorios obtenidos en los diferentes estudios no permiten extraer conclusiones definitivas respecto a la incidencia de muerte por neoplasia en pacientes con AR, aunque algunos estudios han encontrado un aumento de riesgo de enfermedades linfoproliferativas malignas, principalmente linfoma hodgkiniano y no hodgkiniano, leucemia y mie-

loma. Estas neoplasias se han relacionado con la duración de la enfermedad, con el tratamiento inmunosupresor y con el uso de fármacos citotóxicos<sup>62,64,65</sup>.

El porcentaje de causas de muerte atribuibles a la AR, ya sea por complicaciones de la enfermedad o por el tratamiento, varía de unos estudios a otros, y oscila entre un 5 y un 20%. Las causas principales de muerte descritas en este sentido han sido amiloidosis, vasculitis y compresión medular por subluxación atladioaxoidea<sup>2,19</sup>. De éstas, la amiloidosis es la causa de muerte más frecuentemente mencionada, y oscila entre un 3 y un 12%<sup>2,5,17</sup>.

La mortalidad por enfermedad gastrointestinal por ulcer o perforación gástrica en la AR representa entre un 3 y 7% según los distintos estudios. La razón de este exceso de mortalidad por complicaciones gastrointestinales se asocia principalmente con el uso crónico de antiinflamatorios no esteroides (AINE)<sup>59</sup>.

#### **Conclusiones**

El conjunto del gran número de estudios realizados sobre mortalidad en los pacientes con AR tanto en Europa como en los Estados Unidos apoyan la conclusión de que la AR es una enfermedad inflamatoria crónica que se asocia con una disminución de la esperanza de vida. Los factores pronósticos asociados con un incremento de la mortalidad en los pacientes con AR que aparecen como relevantes y de forma constante en la mayoría de los estudios son el sexo masculino, la edad avanzada al inicio de la enfermedad y la discapacidad funcional que se asocia a la gravedad de la enfermedad. En cuanto a las causas de muerte, la más frecuente es la ECV, al igual que en la población general, pero la tasa de mortalidad es superior en los pacientes con AR. Además, estos pacientes tienen una esperanza de vida disminuida en ambos sexos y fallecen más jóvenes por esta causa. Dentro de las causas cardiovasculares, la cardiopatía isquémica es la más frecuente en ambos sexos. La elevada mortalidad por ECV en los pacientes con AR ha llevado incluso a considerar a esta última como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y a intentar buscar una explicación a esta acelerada mortalidad cardiovascular. Se han sugerido como posibles causas la vasculitis subclínica o una acelerada aterogénesis. La afección de las arterias coronarias por vasculitis sistémica es de difícil estudio ya que requiere la autopsia y un estudio anatomopatológico minucioso; en este sentido, la mayoría de estudios disponibles son casos clínicos aislados, antiguos y poco concluyentes. Por otro lado, existen factores

que podrían contribuir a una acelerada aterogénesis y a explicar la elevada mortalidad por enfermedad cardiovascular en estos pacientes, como la hipermocisteinemia, la disminución de HDL, el incremento de Lp(a), así como el aumento de radicales libres derivados de la peroxidación lipídica.

La infección y las complicaciones gastrointestinales son más frecuentes en pacientes con AR que en la población general, aunque el porcentaje de muertes por estas causas es inferior a las causas cardiovasculares.

El exceso de mortalidad descrito en pacientes con AR en comparación con la población general justifica el estudio de los factores de riesgo relacionados con esta elevada mortalidad con la finalidad de detectar a aquellos pacientes con mayor riesgo y de instaurar medidas terapéuticas más agresivas al inicio de la enfermedad para disminuir la actividad inflamatoria de la AR. El tratamiento con fármacos inductores de remisión en la AR se ha descrito como un factor que podría disminuir el riesgo de muerte en estos pacientes. Dado que la principal causa de muerte en la AR es la ECV también se debería incidir y actuar sobre los factores de riesgo asociados a la ECV, como la hipertensión arterial, la dislipemia, el sedentarismo o el tabaquismo.

Parece necesaria la futura realización de estudios acerca de los factores relacionados con la AR que condicionan un aumento de la aterogénesis y la posible relación de la vasculitis subclínica con la mortalidad cardiovascular asociada a la AR, así como estudios controlados que determinen estrategias terapéuticas que podrían disminuir la mortalidad incrementada asociada a AR.

## Bibliografía

- McDuffie FC. Morbidity impact of rheumatoid arthritis on society. *Am J Med* 1985; 78: 1-5.
- Reilly P, Cosh J, Maddison P, Rasker J, Silman A. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 years prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 363-369.
- Pincus T, Brooks R, Callahan L. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaires and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994; 120: 26-34.
- Markenson JA. Worldwide trends in the socioeconomic impact and long-term prognosis of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21 (Supl 1): 4-12.
- Cobbs S, Anderson F, Bauer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1953; 249: 553-556.
- Bywaters E, Curwen M, Dresner E, Dixon A. Ten years follow-up of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1961; 20: 198-199.
- Duthie J, Brown P, Truelove L, Baragar F, Lawrie A. Course and prognosis in rheumatoid arthritis: a further report. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 193-204.
- Scott D, Symmons D, Coulton B, Popert A. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987; 1: 1108-1111.
- Moesmann G. Malignancy and mortality in subacute rheumatoid arthritis in old age. *Acta Rheuma Scand* 1969; 15: 193-199.
- Uddin J, Kraus A, Kelly H. Survivorship and death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1970; 13: 125-130.
- Isomäki H, Mutru O, Koota K. Death rate and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1975; 4: 205-208.
- Koota K, Isomäki H, Mutru O. Death rate and causes of death in RA patients during a period of five years. *Scand J Rheumatol* 1977; 6: 241-244.
- Rasker J, Cosh J. Cause and age at death in a prospective study of 100 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 115-120.
- Allebeck P. Increased mortality in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1982; 11: 81-86.
- Prior P, Symmons D, Scott D, Brown R, Hawkins C. Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 92-99.
- Vandenbroucke J, Hazeveld H, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective follow-up. *J Rheumatol* 1984; 11: 158-161.
- Mutru O, Laakso M, Isomäki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1985; 290: 1797-1799.
- Fries J, Bloch D, Spitz P, Mitchell D. Cancer in rheumatoid arthritis: a prospective long-term study of mortality. *Am J Med* 1985; 78: 56-59.
- Mitchell D, Spitz P, Young D, Bloch D, McShane D, Fries J. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 706-714.
- Jacobsson L, Knowler W, Pillemar S, Hanson R, Petitt D, Nelson R et al. Rheumatoid arthritis and mortality: a longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1045-1053.
- Wolfe F, Mitchell D, Sibley J, Fries J, Bloch D, Williams C et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 481-494.
- Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomäki H. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1065-1067.
- Wallberg-Jonsson S, Öhman M, Dahlqvist S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997; 24: 445-451.
- Symmons D, Jones M, Scott D, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25: 1072-1077.
- Gabriel S, Crowson C, O'Fallon W. Mortality in Rheumatoid Arthritis: have we made an impact in 4 decades. *J Rheumatol* 1999; 26: 2529-2533.
- Linos A, Worthington J, O'Fallon W, Kurland L. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: a study of incidence, prevalence, and mortality. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 87-98.
- Wicks I, Moore J, Fleming A. Australian mortality statistics for rheumatoid arthritis 1950-81: analysis of death certificate data. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 563-569.
- Lindqvist E, Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 11-14.
- Kazis L, Anderson J, Meenan R. Health status as a predictor of mortality in rheumatoid arthritis: a five year study. *J Rheumatol* 1990; 17: 609-613.
- Leigh J, Fries J. Mortality predictors among 263 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1307-1312.
- Lehtinen K, Isomäki H. Intramuscular gold therapy is associated with long survival in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 524-529.
- Pincus T, Callahan L. Rheumatology function tests: grip strength, walking time, button test and questionnaires document and predict longterm morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1051-1057.
- Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita S, Matsuoka Y, Immajisi S et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 33-36.
- Erhardt C, Mumford P, Venables P, Maini R. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 7-13.

35. Allebeck P, Rodvall Y, Allander E. Mortality in rheumatoid arthritis, particularly as regards drug use. *Scand J Rheumatol* 1985; 14: 102-108.
36. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Öhman M, Rantapää- Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2562-2571.
37. Mc Dougall R, Sibley J, Haga M, Russell A. Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls. *J Rheumatol* 1994; 21: 1207-1213.
38. Rössner S, Löfmark C. Dyslipoproteinemia in patients with active, chronic polyarthritis. A study on serum lipoproteins and triglyceride clearance. *Atherosclerosis* 1977; 28: 41-52.
39. Svenson K, Lithell H, Häggren R, Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1917-1920.
40. Svenson K, Lithell H, Häggren R, Selinus I, Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1912-1916.
41. Lazarevic M, Vitic J, Mladenovic V, Myones B, Skosey J, Swedler W. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 172-180.
42. Rantapää-Dahlqvist S, Wallerberg-Jonsson S, Dahlén G. Lipoprotein (a), lipids, and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 366-368.
43. Asanuma Y, Kawai S, Aoshima H, Kaburaki J, Mizushima Y. Serum lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 443-447.
44. Park YB, Lee SK, Lee WK et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1701-1704.
45. Dahlén G. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994; 108: 111-126.
46. Selly M, Bourne D, Bartlett M, Tymms K, Book A, Duffeld A et al. Occurrence of 4-hydroxy-2-nonenal in plasma and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 481-484.
47. Disilvestro R, Marten J, Skehan M. Effects of copper supplementation on ceruloplasmin and copper-zinc superoxide dismutase in free living rheumatoid arthritis patients. *J Am Nutr* 1992; 11: 177-180.
48. Vijayalakshmi T, Muthulakshmi V, Sachdanandam P. Salubrious effect of semecarpus anacardium against lipid peroxidative changes in adjuvant arthritis studied in rats. *Mol Cell Biochem* 1997; 175: 65-69.
49. Winyard P, Tatzber F, Esterbauter H, Kus M, Blake D, Morris C. Presence of foam cells containing oxidised low density lipoprotein in the synovial membrane from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 677-680.
50. Roubenoff R, Dellaripa P, Nadeau M, Abad L, Muldoon B, Selhub J et al. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 718-722.
51. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155.
52. Nygård O, Nordrehaug J, Refsum H, Ueland M, Farstad M, Vollset S. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-236.
53. Van Albada-Kuipers G, Bruun J, Westedt M, Breedveld F, Eulderink F. Coronary arteritis complicating rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 963-965.
54. Karten I. Arteritis, myocardial infarction and rheumatoid arthritis. *JAMA* 1969; 210: 1717-1720.
55. Voyles W, Searles R, Bankhurst A. Myocardial infarction caused by rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 860-863.
56. Morris P, Imber M, Heinsimer J, Hlatky M, Reimer K. Rheumatoid arthritis and coronary arteritis. *Am J Cardiol* 1986; 57: 689-690.
57. Swezey R. Myocardial infarction due to rheumatoid arthritis. *JAMA* 1967; 199: 855-857.
58. Alarcon G, Tracy I, Strand G, Singh K, Macaluso M. Survival and drug discontinuation in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 708-712.
59. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Isomäki H. Death attributed to antirheumatic medication in a Nationwide series of 1666 patients with rheumatoid arthritis who have died. *J Rheumatol* 1995; 22: 2214-2217.
60. Allebeck P, Ahlbom A, Allander E. Increased mortality among persons with rheumatoid arthritis, but where rheumatoid arthritis does not appear on the death certificate. *Scand J Rheumatol* 1981; 10: 301.
61. Lewis P, Hazleman B, Hanka R, Roberts S. Cause of death in patients with rheumatoid arthritis with particular reference to azathioprine. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 457-461.
62. Laakso M, Mutru O, Isomäki H, Koota K. Cancer mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 522-526.
63. Monson R, Hall A. Mortality among arthritics. *J Chronic Dis* 1976; 29: 459.
64. Hakulinen T, Isomäki H, Knekt P. Rheumatoid arthritis and cancer studies based on linking Nationwide registries in Finland. *Am J Med* 1985; 78: 29-32.
65. Isomäki H, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukaemias and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis* 1978; 31: 691-696.