

# Riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con espondilitis anquilosante

Karin Kirmayr, Emilce E. Schneeberger, Pablo Arturi, Sebastian Quevedo, José A. Maldonado Cocco, Gustavo Citera

Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP), CABA. Argentina.

## Resumen

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en pacientes con EA, estimar el riesgo cardiovascular a 10 años a través del score de Framingham/ATPIII y evaluar la asociación entre actividad inflamatoria de la enfermedad y el riesgo de un evento cardiovascular.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes consecutivos con diagnóstico de EA según criterios de New York modificados. Se consignaron datos sobre factores de riesgo cardiovascular, evaluación clinimétrica, índice de actividad medida por BASDAI y tratamiento farmacológico. Se utilizó el score de Framingham/ATPIII para estimar el riesgo cardiovascular a 10 años.

**Resultados:** Se evaluaron 44 pacientes con EA y 44 controles, con una edad mediana de 38,5 años, 86,4% varones. Los pacientes tuvieron una mediana de índice de BASDAI de 3,8 (RIC 2,10-5,81). La frecuencia de factores de riesgo cardiovascular y marcadores de inflamación fue similar en ambos grupos. La enfermedad cardiovascular fue más frecuente en el grupo con EA (13,6% vs. 2,3%,  $p = 0,11$ ). No hubo diferencia en el riesgo cardiovascular estimado a 10 años entre pacientes y controles. La actividad de la enfermedad no se asoció con mayor riesgo cardiovascular.

**Conclusión:** Los pacientes con EA tienen mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular y su riesgo puede estar asociado con factores diferentes a los observados en la población general.

**Palabras clave:** espondilitis anquilosante, riesgo cardiovascular.

## Summary

**Objectives:** To estimate the prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in patients with AS; to determine the 10 year cardiovascular risk by Framingham/ATPIII score, and to establish an association between disease activity and increased cardiovascular risk.

**Methods:** Consecutive patients with AS diagnosed by the modified New York classification criteria were included. Data about cardiovascular risk factors, clinimetry, BASDAI activity score and pharmacological treatment were registered.

**Results:** 44 patients and 44 controls were included, with a median age of 38.5 years, 86.4% were men. BASDAI score was 3.85 (IQR 0-8). Patients and controls had similar frequency of cardiovascular risk factors and inflammatory markers. Cardiovascular disease was more frequent in AS patients (13.6% vs. 2.3%,  $p = 0.11$ ). No difference was found in the estimated cardiovascular risk at 10 years between patients and controls. Disease activity did not associate with an increased cardiovascular risk.

**Conclusion:** Patients with AS have more cardiovascular disease and the risk may be associated with factors different than those observed in the general population.

**Key words:** ankylosing spondylitis, cardiovascular risk.

## Correspondencia

Gustavo Citera, Jefe de la Sección Reumatología, IREP.  
E-mail: gustavocitera@gmail.com

## Introducción

La Espondilitis Anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida asociada a la presencia de ciertos subtipos del antígeno mayor de histocompatibilidad de clase I B-27 (HLA-B27). La enfermedad afecta principalmente las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral en forma ascendente mediante un proceso inflamatorio que culmina con la formación de puentes óseos, sindesmofitos y anquilosis.

La EA afecta con mayor frecuencia a varones de raza blanca en la etapa productiva de su vida, impactando negativamente en su desempeño laboral. Un estudio demostró una prevalencia de desempleo de 26% en pacientes argentinos con EA, lo cual se asoció significativamente con peor calidad de vida y mayor depresión<sup>1</sup>.

Varios estudios han demostrado una mayor mortalidad en pacientes con artritis inflamatorias comparada con la población general, siendo la enfermedad cardiovascular la causa más frecuente de muerte precoz en este grupo<sup>2,3</sup>. El alto riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) es bien conocido<sup>4,5</sup>. Basado en estas observaciones se han publicado recomendaciones para el manejo de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con AR y otras formas de artritis inflamatoria<sup>4</sup>. Los datos en EA son escasos, con algunos estudios que sugieren un aumento de riesgo de infarto agudo de miocardio y mayor prevalencia de síndrome metabólico<sup>6,7</sup>. Esta observación nos motivó a investigar el perfil de riesgo cardiovascular de pacientes con EA en nuestra población.

Los objetivos de nuestro estudio fueron determinar la prevalencia de los factores de riesgo y de enfermedad cardiovascular en pacientes con EA del Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP), estimar el riesgo cardiovascular a 10 años a través del score de Framingham/ATPIII y evaluar el grado de asociación entre la actividad inflamatoria de la enfermedad y el riesgo de un evento cardiovascular a 10 años.

## Métodos

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad consecutivos con diagnóstico de EA según criterios de New York<sup>8</sup> modificados, atendidos en forma ambulatoria en el IREP durante los meses de febrero a junio de 2008. Fueron excluidos aquellos pacientes con otras enfermedades inflamatorias crónicas. Un grupo control de personas de la población general apareadas por edad y sexo con los pacientes fue reclutado durante el mismo período. Todos los

sujetos participantes firmaron un consentimiento informado aprobado por el comité de ética de la institución.

Todos los participantes completaron un cuestionario de salud que incluyó factores de riesgo (tabaquismo actual o pasado, hipertensión arterial, diabetes, sedentarismo, antecedente de enfermedad coronaria prematura en familiar de primer grado) y medicación habitual.

Un médico reumatólogo realizó el examen físico consignando peso y altura, índice de masa corporal, circunferencia abdominal y tensión arterial. Se incluyó la evaluación clínica de los pacientes registrando medición de Schober, expansión torácica, distancia occipicio-pared y dedo-piso, así como la presencia de articulaciones inflamadas y dolorosas, utilizando recuento articular de 46/44. Las características de la EA fueron registradas, consignando la duración de la enfermedad, actividad de la enfermedad medida por BASDAI, capacidad física por BASFI y tratamiento actual. Se utilizó la versión en español de los cuestionarios de BASDAI y BASFI, los cuales han sido previamente validados<sup>9</sup>.

Un médico cardiólogo fue encargado de consignar la presencia de soplo carotídeo y/o abdominal. A pacientes y controles se les realizó electrocardiograma. La presencia de alteraciones del trazado compatible con cardiopatía isquémica fue registrada y evaluada posteriormente con ecocardiograma transtorácico.

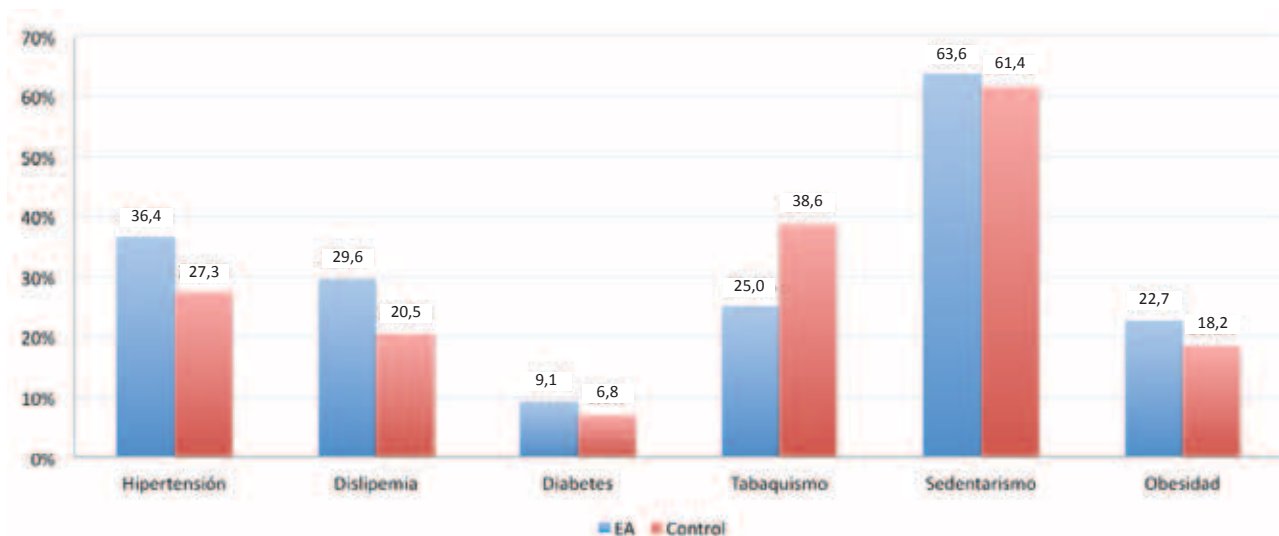
Se realizó análisis de laboratorio previo ayuno de 12 horas para determinar colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicéridos, glucemia, eritrosedimentación (ESR) y proteína C reactiva (PCR).

Se definió como enfermedad cardiovascular al antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM), angor, accidente cerebrovascular (ACV), arteriopatía periférica, presencia de soplo carotídeo o abdominal confirmado por ecografía-Doppler o signos de insuficiencia cardíaca.

El síndrome metabólico fue definido según criterio de ATPIII<sup>10</sup> por la presencia de tres o más de los siguientes: circunferencia abdominal >102 cm en el hombre o >88 cm en la mujer, triglicéridos  $\geq$ 150 mg/dl, HDL-C <40 mg/dl, glucemia en ayunas  $\geq$ 100 mg/dl, tensión arterial sistólica o diastólica  $\geq$ 130/85 mm Hg o tratamiento antihipertensivo.

El score de Framingham/ATPIII<sup>10</sup> estima el riesgo de presentar un evento cardiovascular a 10 años en personas sin enfermedad cardiovascular, por lo cual evaluamos este score sólo en aquellos pacientes y controles sin antecedente de IAM (infarto agudo de miocardio), vasculopatía o diabetes.

Para el *análisis estadístico*, las variables continuas fueron expresadas como medianas (*m*) con su correspondiente



**Figura 1.** Frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes y controles.

rango intercuartil (RIC). Las variables categóricas fueron comparadas por test de Chi cuadrado o test exacto de Fisher. Las variables continuas fueron comparadas mediante el test de Mann-Whitney. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se incluyeron 44 pacientes con EA y 44 personas sanas. La mediana de edad de los pacientes fue de 38,5 años (RIC 21-78) con un 86,4% de varones, los controles eran comparables con una mediana de edad de 38,5 años (RIC 25-75) y 70,5% de varones.

La mediana de duración de la EA fue de 10 años (RIC 0-34) con una mediana de BASDAI de 3,85 (RIC 0-8). Las características clínicas de los pacientes se detallan en la Tabla 1. Veintiún pacientes (47,72%) tenían un BASDAI  $\geq 4$ .

Características	EA (n=44)
Tiempo de evolución de la enfermedad años <i>m</i> (RIC)	10 (5,25-16)
Inicio de la enfermedad años <i>m</i> (RIC)	17 (10-24,50)
BASMI (cm) <i>m</i> (RIC)	
Expansión torácica	2,5 (1,6-3,5)
Medición de Schober	2,1 (1-3,5)
Distancia dedo-piso	26,5 (6,5-41)
Distancia occipucio-pared	8,3 (0-14,7)
BASDAI <i>m</i> (RIC)	3,8 (2,10-5,31)
BASFI <i>m</i> (RIC)	3,4 (1,90-6,07)
Oligoartritis periférica n (%)	2 (4,5)

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes.

Con respecto al tratamiento específico de la EA, 3 pacientes se encontraban recibiendo metotrexato, 18 antagonistas del TNF- $\alpha$  y 33 antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

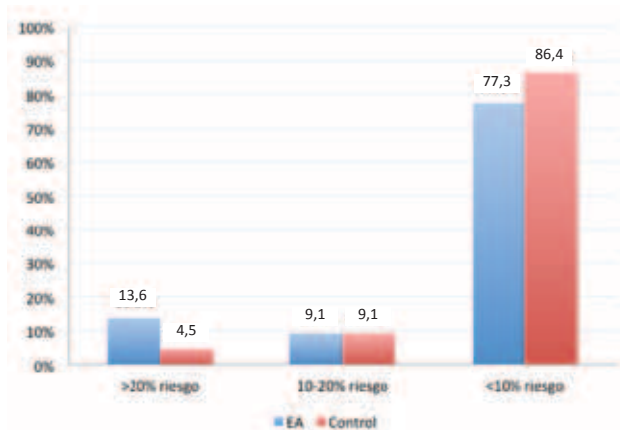
Al evaluar los factores de riesgo, la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico se observó que los pacientes con EA presentaban una menor frecuencia de tabaquismo que los controles (25% vs. 38,6%, respectivamente), sin embargo esta diferencia no fue significativa. Los otros factores de riesgo cardiovascular fueron más frecuentes en el grupo de estudio, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 1).

Similar número de pacientes y controles cumplieron con los criterios para síndrome metabólico (n: 23, 52% en ambos grupos) y no hubo diferencia en los valores de laboratorio de marcadores de inflamación (ESR y PCR) y dislipemia (HDL-C, triglicéridos y LDL-C).

El 81% de los pacientes y 72% de los controles no recibían tratamiento para los factores de riesgo modificables. La enfermedad cardiovascular fue más frecuente en el grupo de pacientes con EA que en los controles (13,6% vs. 2,3%,  $p = 0,11$ ), sin embargo esta diferencia tampoco alcanzó significancia estadística.

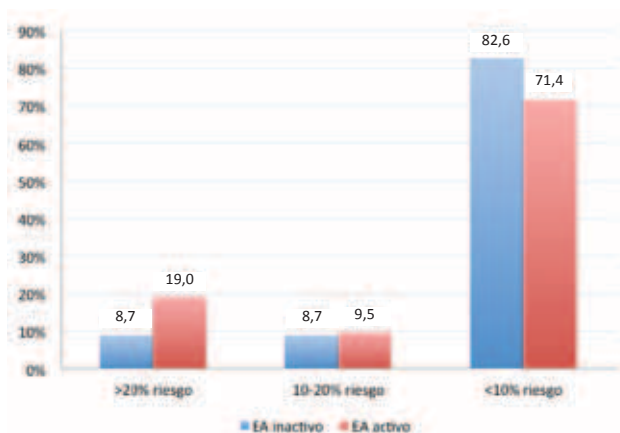
Para estimar el riesgo de presentar un evento cardiovascular en un período de 10 años se aplicó el score de Framingham/ATPIII a pacientes y controles sin enfermedad cardiovascular conocida. Se observó que 13,6% de los pacientes con EA y 4,5% de los controles tenían un riesgo mayor a 20%; 9,1% en ambos grupos tenían un riesgo moderado (10 a 20% a los 10 años); mientras que 77,3% de los pacientes y 86,4% de los controles tenían un riesgo menor

a 10%. En ninguno de los casos hubo una diferencia estadísticamente significativa (Figura 2).



**Figura 2.** Riesgo cardiovascular a 10 años (score de Framingham/ATPIII) en pacientes y controles.

Con el objetivo de evaluar la asociación entre actividad de la enfermedad y riesgo cardiovascular, se categorizó a los pacientes según actividad de su enfermedad medida por BASDAI en EA activa (BASDAI  $\geq 4$ ) y EA inactiva (BASDAI  $< 4$ ). La frecuencia de bajo riesgo ( $< 10\%$  de padecer un evento cardiovascular a 10 años) fue comparable en ambos grupos de pacientes (EA inactiva 82,6% vs. EA activa 71,4% de pacientes,  $p = \text{NS}$ ). Sin embargo, la frecuencia de alto riesgo ( $>20\%$  de padecer evento cardiovascular a 10 años) fue mayor en el grupo de pacientes con enfermedad activa vs. el grupo con baja actividad de la enfermedad (19% vs. 8,7%), pero esta diferencia no fue significativa (Figura 3).



**Figura 3.** Riesgo cardiovascular a 10 años en pacientes con EA según actividad de la enfermedad por BASDAI.

## Discusión

Nuestro estudio demostró una prevalencia de enfermedad cardiovascular de 13,6% en pacientes con EA comparado con 2,3% del grupo control. Esta observación coincide con el estudio de Peter y cols., en el que se observó una mayor prevalencia de IAM<sup>11</sup> en pacientes con EA comparada con la población general. Asimismo, en un metaanálisis reciente, los pacientes con EA tuvieron 16 a 65% más riesgo de IAM (RR 1,38, IC 95% 1,16-1,65)<sup>6</sup>.

Con el objetivo de determinar la causa del aumento del riesgo vascular en pacientes con EA, varios centros han evaluado la tasa de prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, así como la influencia de la inflamación sistémica crónica sobre el metabolismo de los lípidos, la disfunción y el remodelado endotelial. En otro estudio, Peters y cols. publicaron una revisión sistemática de la literatura que incluyó trabajos publicados entre 1961 y 2002. Estos autores encontraron una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, tales como dislipemia, tabaquismo, sedentarismo y obesidad<sup>7</sup>. Asimismo, en un estudio de casos y controles, Malesci y cols. reportaron una mayor prevalencia de síndrome metabólico definido según ATPIII<sup>12</sup>. En nuestra cohorte de pacientes con EA, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, así como de síndrome metabólico, no fue significativamente diferente a la población general. Los factores de riesgo más frecuentes en ambos grupos fueron el sedentarismo, la hipertensión arterial y la dislipemia. Esta observación coincide con el trabajo de Papadakis y cols.<sup>13</sup>, en el que no hubo diferencia en los valores séricos de colesterol y glucemia entre pacientes y controles. Es bien sabido que los factores de riesgo cardiovascular aumentan con la edad. Probablemente, el hecho de tratarse de una cohorte joven (mediana de 38,5 años) ha influido en esta variable. Un seguimiento a largo plazo y un mayor número de pacientes podría ampliar la diferencia entre ambos grupos. En otro estudio, los pacientes con EA han mostrado tener mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica medida por engrosamiento arterial medio-intimal y rigidez arterial comparado con los controles<sup>14</sup>. Siguiendo una tendencia similar, en nuestro estudio no se pudo demostrar mayor riesgo cardiovascular a 10 años medido por el score de Framingham; sin embargo, un riesgo cardiovascular mayor al 20% se observó en una mayor proporción de pacientes con EA que en los controles (13,6% vs. 4,5%).

La influencia de la inflamación crónica sobre el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (coronariopatía y



mortalidad de causa cardiovascular) ha sido demostrada en estudios con gran número de pacientes<sup>2,5,15,16</sup>. En su estudio de riesgo, Inmaculada del Rincón y cols. demostraron un incremento de eventos cardiovasculares en pacientes con AR, que se mantuvo aún después de ajustar por factores de riesgo tradicionales<sup>5</sup>. Siguiendo la línea de investigación de la aterogénesis acelerada como expresión de un proceso inflamatorio crónico, se ha evaluado la asociación de reactantes de fase aguda (tales como PCR, ESR, fibrinógeno y factor de von Willebrand), mediadores de inflamación (IL-6, principalmente) y moléculas de adhesión (como ICAM-1) con la presencia de factores de riesgo tradicionales, enfermedad cardiovascular y disfunción endotelial. Un estudio del Reino Unido publicado en 2009 incluyó una cohorte longitudinal de 11.362 casos vistos en consultas ambulatorias con diagnóstico de AR, artritis psoriásica (APs) y EA; los valores de PCR de 2802 pacientes se analizaron durante un año. Luego de ajustado por factores de riesgo cardiovascular, el incremento de la PCR se asoció significativamente con un aumento del 21% de riesgo de muerte en los pacientes con AR y APs, sin embargo esto no pudo ser confirmado en pacientes con EA. Los autores no explican la ausencia de correlación para los pacientes con EA, aunque ésta puede inferirse por el bajo número de pacientes (4% del total de la cohorte) y la baja mortalidad (2,2%) con respecto a la población del estudio<sup>15</sup>. De manera similar, la mayoría de los estudios realizados en pacientes con EA no han podido demostrar causalidad entre mayor actividad de la enfermedad medida por BASDAI, IL-6, ESR y PCR con la presencia de factores de riesgo y enfermedad vascular<sup>12,17-19</sup>. En un estudio que incluyó 55 pacientes con EA tratados con leflunomida o etanercept, el único desenlace que se asoció significativamente con un aumento de la ESR y PCR fue el descenso de HDL-C<sup>17</sup>. En nuestro estudio, se observó que el 19% de los pacientes con BASDAI  $\geq 4$  versus el 8,7% de aquellos con BASDAI  $< 4$  tuvieron un riesgo alto, aunque sin alcanzar significancia estadística. Este hallazgo coincide con el estudio<sup>13</sup>, en el que los investigadores tampoco pudieron demostrar asociación entre score de Framingham y actividad de la enfermedad por BASDAI.

En conclusión, en este estudio observamos que los pacientes con EA tienen una tendencia a una mayor frecuencia de factores de riesgo y de enfermedad cardiovascular, en comparación a la población control, los cuales además son tratados en forma insuficiente. El hecho de que estas diferencias no hayan sido significativas podría deberse al bajo número de pacientes estudiados. Nues-

tro estudio es consistente con la mayoría de los trabajos publicados, en los que se observa una alta frecuencia de enfermedad cardiovascular. El hecho de no haberse encontrado asociación entre actividad de la enfermedad medida por marcadores inflamatorios séricos y score de BASDAI podría sugerir que factores diferentes a los medidos en la población general participarían en el proceso de aterosclerosis en esta enfermedad.

## Bibliografía

1. Marengo, MF, Schneeberger E, Citera G, Maldonado Cocco JA. Work status among patients with Ankylosing Spondylitis in Argentina. *J Clin Rheumatol*. 2008; 4(5):273-7.
2. Gabriel S, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res & Ther*. 2009; 11:229-45.
3. Watson D, Rhodes T, Guess H. All cause-mortality and cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol*. 2003; 30:1196-1202.
4. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:325-31.
5. 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.
6. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular Profile in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res*. 2011; (63)4:557-63.
7. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma I, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 34:585-92.
8. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984; 27:361-8.
9. Citera G, Maldonado Cocco JA, Moroldo M, et al. Validación de la versión en español de los cuestionarios de capacidad funcional BASFI y actividad de la enfermedad BASDAI en pacientes con Espondilitis

- Anquilosante en cuatro países Latinoamericanos. *Revista Argentina de Reumatología* (abstract-PO33). CONAR 1999.
10. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106:3143.
  11. Peters MJ, Visman I, Nielen MM, van Dillen N, Verheij RA, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:579–81.
  12. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatol*. 2007; 26:710-14.
  13. Papadakis JA, Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Vrentzos GE, Spanakis EK, Ganotakis ES, et al. High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNF- $\alpha$  treatment: correlation with disease activity. *Clin Expl Rheum*. 2009; 292-8.
  14. Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, Serne E, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010; 37(1):161-6.
  15. Poole CD, Conway P, Currie JC. An evaluation of the association between CRP, change of CRP over one year and all-cause mortality on all-cause mortality in chronic immune-mediated inflammatory disease managed in UK general practice. *Rheumatology* 2009; 48:78-82.
  16. Wilson, et al. Evidence of systemic inflammation and estimation of coronary artery disease risk: a population perspective. *Am J Med*. 2008; 121:S15.
  17. van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJL, Twisk JWR, van der Paardt M, van der Horst-Bruinsma IE. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:1473-7.
  18. Matheiu S, Joly H, Baron G, Tournadre A, Dubost JJ, Ristori JM. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology* 2008; 47:1203-7.
  19. Divecha H, Sattar N, Rumley A, Cherry L, Lowe GD, Sturrock R. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci*. 2005; 109:171-6.