

INCIDENCIA DE INSUFICIENCIA CARDIACA EN ARTRITIS REUMATOIDE CON O SIN ANTI-TNF

Ramón Mazzucchelli, Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón

Objetivos

El objetivo de esta revisión es evaluar la incidencia de alteraciones ecocardiográficas indicativas de disfunción ventricular, así como evaluar la incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva clínica (definidos clínicamente por los criterios de Framingham o ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca ICD -9 428), en pacientes con AR comparado con individuos sin AR. Determinar que factores pronósticos están asociados con el desarrollo de insuficiencia cardiaca, con especial interés en la relación o no con la terapia anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab).

Criterios para la selección de estudios

Por tipo de estudios

Se han incluido todos los estudios observacionales de cohortes (retrospectivos y prospectivos) y estudios observacionales de tipo casos y controles en los que se comparan estudios ecocardiográficos o bien la presencia o ausencia de clínica de insuficiencia cardiaca congestiva (definidos clínicamente por los criterios de Framingham o ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca ICD -9 428) en pacientes con AR comparado con individuos sanos o bien con otro tipo de patología.

También se han buscado revisiones sistemáticas que tratasen el tema de insuficiencia cardiaca congestiva en AR.

Por tipos de pacientes

Pacientes con AR confirmada según los criterios revisados del American College of Rheumatology, 1987 (Arnett 1988) y controles sin esta enfermedad. Uno de los estudios incluidos (Bernatsky 2005) los pacientes incluidos no tienen confirmación del diagnóstico a través de los criterios ACR al provenir los datos de 2 bases de datos de seguros médicos americanos. Debido a la importancia del estudio no ha sido excluido.

Por tipos de intervención

No aplicable.

Por tipos de medidas de eficacia

Para los estudios en los que se evaluaban parámetros ecocardiográficos, hemos seleccionado las siguientes variables de desenlace:

1. Relación E/A: velocidad de flujo en la diástole temprana *versus* diástole tardía
2. Relación S/D: velocidad de flujo venoso pulmonar durante la sístole ventricular y la diástole.
3. Fracción de eyección (%)
4. Tiempo de desaceleración (DT)
5. Tiempo de relajación isovolumen (IRT)
6. Número de individuos con disfunción ventricular (disfunción ventricular definida en base a

parámetros ecocardiográficos, que varían de un estudio a otro)

Para los estudios en los que se evaluaba incidencia de insuficiencia cardiaca clínica, se tomo como variable de desenlace el número de individuos que presentaron insuficiencia cardiaca congestiva definida por los criterios de Framingham.

Estrategia de búsqueda

Para responder a la pregunta planteada (incidencia de insuficiencia cardiaca en AR con y sin tratamiento anti-TNF se realizó una conversión de la misma según el modelo de pregunta PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcomes), en base a la cual se ha elaborado la estrategia de búsqueda.

Las búsquedas se ejecutaron en PubMed/Medline, EMBASE y Cochrane Library. Toda la bibliografía fue descargada a una base de datos (ProCite).

Estrategia de búsqueda de revisiones sistemáticas

1. - rheumatoid arthritis AND (congestive heart failure OR Ventricular Function)) AND systematic[sb]

Con esta estrategia se localizaron 4 trabajos (Kontogiorgis, Tannenbaum, Nahar 2003, Hochberg 2005). De estos 4 trabajos, 2 fueron desechados por no ajustarse a los criterios de inclusión (Kontogiorgis, Tannenbaum) y los otros si fueron incluidos en la revisión (Hochberg 2005, Nahar 2003).

Estrategia de búsqueda de estudios de cohortes y estudios casos-controles donde analizan insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes con AR.

1. - (congestive heart failure OR "Ventricular Function"[MeSH]) AND rheumatoid arthritis

Limitándose la búsqueda a través de los filtros de búsqueda basados en las categorías clínicas de Haynes RB et al. (unidas a través del operando OR)

2. - Categoría etiology: (risk*[Title/Abstract] OR risk*[MeSH:noexp] OR risk *[MeSH:noexp] OR cohort studies[MeSH Terms] OR group*[Text Word])

3. - Categoría pronóstico: (incidence[MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word])

4. - Categoría de predicción clínica: (predict*[tiab] OR predictive value of tests[mh] OR scor*[tiab] OR observ*[tiab] OR observer variation[mh])

Quedando la búsqueda final de la siguiente forma: (1 AND (2 OR 3 OR 4))

Search (risk*[Title/Abstract] OR risk*[MeSH:noexp] OR risk *[MeSH:noexp] OR cohort studies[MeSH Terms] OR group*[Text Word]) OR incidence[MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word]) OR (predict*[tiab] OR predictive value of tests[mh] OR scor*[tiab] OR observ*[tiab] OR observer variation[mh]) AND(congestive heart failure OR "Ventricular Function"[MeSH]) AND rheumatoid arthritis

De esta forma se localizaron 115 artículos, de los que tras la lectura del resumen se excluyeron 97 por no reunir los criterios de inclusión y se incluyeron 18.

Métodos de la revisión

Selección de los artículos

En un primer paso, se seleccionaron los artículos en base al título y resumen. De las referencias seleccionadas, se recuperó el artículo completo para la evaluación final. En un segundo paso, y tras la lectura completa del artículo seleccionado, se decidió si se incluía o no y se extrajeron los datos de las variables de desenlace.

Evaluación de la calidad metodológica

No aplicable.

Extracción de datos

Se extrajeron los datos mediante un formulario estandarizado. Para cada trabajo, se obtuvo información acerca del diseño del estudio, las características de la población, las intervenciones y las medidas de resultado.

Análisis

Los datos se analizaron mediante las herramientas proporcionadas por RevMan. Los datos continuos se analizaron como diferencia de medias ponderada o diferencia de medias estandarizada para las medidas de resultado evaluadas con diferentes herramientas. Los datos dicotómicos se informan como riesgo relativo y el número necesario a tratar (NNT) estimado. Se realizó una prueba de ji cuadrado con $n-1$ grados de libertad para evaluar la homogeneidad de los datos. Un nivel de $p < 0,05$ se consideró significativo. Si los estudios eran homogéneos los datos se agrupaban mediante un modelo de efectos aleatorios. Aunque el modelo de efectos fijos se usa frecuentemente si no hay heterogeneidad, en esta revisión se prefirió un modelo de efectos aleatorios debido a que el mismo produce una estimación más conservadora de los resultados con intervalos de confianza más amplios. Si se encontraba heterogeneidad significativa ($p < 0,05$ mediante la prueba de ji cuadrado), los datos no se agrupaban. En este caso, se consideraron y resumieron los factores potenciales responsables de este fenómeno, incluidas las diferencias en la calidad metodológica. Cuando estuvieron disponibles se utilizaron el promedio y la desviación estándar.

Descripción de los estudios

REVISIONES SISTEMATICAS

Nahar 2003 es una revisión sistemática sobre eficacia y seguridad del tratamiento con Infliximab en AR y enfermedad de Crohn. No aportan datos de eventos de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en pacientes con AR. Realiza la recomendación del laboratorio farmacéutico de no utilizar Infliximab en pacientes con ICC con clase funcional NYHA III/IV, así como su uso con precaución en pacientes con ICC y clase funcional I/II. Estas recomendaciones las basan en los resultados de estudio ATTACH (ATTACH 2003 anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure), en el que se evaluaba el efecto de 3 inyecciones de Infliximab 5mg/kg ($n=50$) y 10 mg/kg ($n=51$) frente a placebo ($n=49$) en pacientes con ICC y clase funcional NYHA III/IV. La incidencia de mortalidad por cualquier causa o de ingreso por ICC en la semana 14 fue de 4% en el grupo placebo y 4% en el grupo infliximab 5mg/kg pero aumentó al 16% en el grupo infliximab 10 mg/kg. A la semana 28, la incidencia fue de 10% (placebo), 8% (infliximab 5mg/kg) y 26% (infliximab 10mg/kg).

Hochberg 2005 se trata de una revisión realizada por un panel de expertos en Julio/2003. Los miembros del panel de expertos fueron seleccionados por experiencia demostrada tanto en

reumatología clínica como investigación. Esta reunión y trabajo estuvo financiado por la industria farmacéutica (Centocor). Aunque indican que se revisó por pares toda la bibliografía al respecto, no se especifican criterios de búsqueda, inclusión, exclusión, etc. (revisión no sistemática). Resultados (solo con respecto a ICC): Tres son los argumentos utilizados en esta revisión sobre la asociación o no de ICC y terapia anti-TNF:

- 1^{er} argumento: El uso de de etanercept e infliximab en insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) se ha investigado en grandes ensayos clínicos aleatorizados (ECA), en base a los hallazgos de niveles elevados de TNF-alfa en pacientes con ICC, y la hipótesis de que esta sustancias contribuiría a la morbilidad de la ICC. Los resultados de estos ECA no han demostrado que el etanercept o el infliximab sean beneficiosos en pacientes con ICC clase funciona NYHA II-IV. Es más, los datos sugieren una tendencia a un aumento de la mortalidad, aunque esto no ha sido concluyente.

Dos han sido los ECA con etanercept (RENAISSANCE: *Ramdomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines* y RECOVER: *Research into Etanercept Cytokine Antagonism in Ventricular Dysfunction*). Los resultados de estos estudios se han unificado en un análisis combinado (RENEWAL 2004: *Ramdomized Etanercept Worldwide Evaluation*). Este análisis no mostró efecto beneficioso en mortalidad ni en reducción de ingresos hospitalarios, con un RR de 1,1 (IC 95% 0,91 a 1,33 $p=0,33$) para etanercept comparado con placebo. En el análisis de seguridad se vio una ligera tendencia a un aumento en el número de infecciones.

Con Infliximab está el ECA ATTACH 2003 (*Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure*) en el que se evaluaba el efecto de 3 inyecciones de Infliximab 5mg/kg (n=50) y 10 mg/kg (n=51) frente a placebo (n=49) en pacientes con ICC y clase funcional NYHA III/IV. La incidencia de mortalidad por cualquier causa o de ingreso por ICC en la semana 14 fue de 4% en el grupo placebo y 4% en el grupo infliximab 5mg/kg pero aumentó al 16% en el grupo infliximab 10 mg/kg. A la semana 28, la incidencia fue de 10% (placebo), 8% (infliximab 5mg/kg) y 26% (infliximab 10mg/kg).

- 2^o argumento: Descripción de la serie de casos recogida por el programa MedWatch de la FDA (Kwon 2003) en el que se describen 47 casos de ICC en pacientes que recibieron terapia anti-TNF. Se trata de una serie de casos sin grupo control. Si bien no reúne los criterios exigidos para la inclusión en la revisión, he decidido comentarlo pues en este artículo se basa en gran medida las recomendaciones del uso de anti-TNF e insuficiencia cardiaca congestiva. Consiste en la recopilación de los casos comunicados a través del programa MedWatch de la FDA de insuficiencia cardiaca en pacientes con terapia anti-TNF (en aquel momento infliximab y etanercept) desde que se aprobó su uso hasta febrero de 2002. Se incluyen tanto los casos de ICC de reciente diagnóstico como pacientes que ya tenía antecedentes de ICC. Resultados: un total de 47 pacientes presentaron ICC después de recibir tratamiento con anti-TNF. 38 casos (81%) era la primera vez que presentaban ICC y en 9 casos (19%) ya habían tenido previamente ICC. La media de edad era de 62 años para los primeros y de 70 años para los segundos. El 76% de los de diagnóstico reciente y el 100% de los que ya habían tenido ICC estaban recibiendo el tratamiento con la indicación de AR. De los 38 casos de diagnóstico reciente, en el 50% de los casos no se identificaron factores/enfermedades que condicionasen la ICC. El tiempo medio entre el desarrollo de ICC y el inicio del tratamiento fue de 4 meses. De los 10 casos en individuos por debajo de 50 años, el 100% de las ICC fueron de reciente diagnóstico, 6 recibieron infliximab y 4 etanercept. En 3 pacientes había otros factores de riesgo para ICC (2 diabetes y 1 HTA). Tras la retirada del tratamiento, 3 pacientes presentaron resolución completa, otros 6 mejoraron y 1 paciente falleció.

- 3er argumento: El banco de datos nacional americano de enfermedades reumáticas (Wolfe 2004), en el que se incluyen 13.171 pacientes diagnosticados de AR y 2.568 pacientes con artrosis tratados por 908 reumatólogos desde Julio 2000 hasta Junio 2002, se utilizó para estimar la frecuencia de ICC. Los pacientes con AR presentaron más frecuentemente ICC (3,9% n=461) que los pacientes con artrosis (2,3%, n= 87). Los 2 grupos tenían similares factores de riesgo para ICC. En contra de los resultados antes comentados, en este estudio observan que los pacientes con AR tratados con anti-TNF presentan menor incidencia de ICC que los no tratados (3,1% *versus* 3,8%, $P<0,05$).

ESTUDIOS CASOS y CONTROLES (Ecocardiografía)

Mustonen 1993 es un estudio de casos y controles en el que se evalúa, mediante estudio ecocardiográfico, a 12 pacientes varones con AR de larga evolución y se comparan frente a 14 controles sanos. Ninguno de los individuos del grupo de AR ni del grupo control estaba diagnosticado de enfermedad cardíaca o tenía factores de riesgo cardiovascular. Se evaluaron diferentes parámetros ecocardiográficos, entre los que cabe señalar: 1) Tamaño de aurícula izquierda, 2) Diámetro de la raíz aórtica, 3) Velocidad de cierre de la válvula mitral (E-A slope), 4) Tiempo de relajación isovolumen (IRT), 5) Diámetro del ventrículo izquierdo al final de la sístole, 6) Fracción de acortamiento, 7) Grosor del septo interventricular, 8) Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y 9) Masa del ventrículo izquierdo. Además se realizó angiografía isotópica y ergometría de esfuerzo con medida directa de gases.

Se evaluó la asociación entre los parámetros ecocardiográficos, angiográficos y ergométricos y parámetros de actividad de la AR (número de articulaciones dolorosas, tumefactas, VSG, PCR y presencia de FR), así como con tiempo desde el inicio de la enfermedad, sexo, presencia o no de manifestaciones extra-articulares e índices radiológicos. Resultados: La media de edad fue de 34 ± 2 años, con una duración media de la AR de 8 ± 2 años. La media de edad del grupo control fue de 32 ± 2 años. No hubo diferencias en el tamaño del diámetro de raíz aórtica, tamaño de la aurícula izquierda, grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo o en la masa del ventrículo izquierdo. El septo tendió a ser más grueso en los pacientes con AR ($p=0,05$). El tiempo de relajación isovolumen (IRT) fue más largo en pacientes con AR ($p=0,01$) y el índice pico de llenado inferior en pacientes con AR ($p=0,01$). La fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección medida a través de la angiografía isotópica (antes y después del ejercicio) fue similar en los dos grupos. No hubo diferencias en los parámetros medidos en la ergometría de esfuerzo con medida de gases (consumo de oxígeno, carga máxima de trabajo, etc.). No hubo correlaciones significativas entre los parámetros clínicos y las medidas del estudio.

Maione 1993 es un estudio de casos y controles en el que se evalúa, mediante estudio ecocardiográfico, a 39 pacientes con AR (12 varones y 27 mujeres) con una media de edad de 46,4 años y una DE 15,6 se comparan con 40 individuos sanos emparejados por sexo y edad con los del grupo AR. Se evaluaron diferentes parámetros ecocardiográficos, entre los que cabe señalar: 1) Diámetro ventrículo izquierdo al final de la diástole, 2) Masa del ventrículo izquierdo 3) Ratio velocidad de flujo en la diástole temprana *versus* diástole tardía (E/A). Se buscaron índices de correlación entre los parámetros ecocardiográficos y parámetros de actividad de la AR (número de articulaciones dolorosas, tumefactas, VSG, PCR y presencia de FR). Resultados: Se encontró dilatación auricular y/o ventricular en 5 (12,8%) del grupo AR y en ninguno del grupo control. Estos 5 pacientes tenían antecedentes de cardiopatía isquémica (3) y de HTA (2). Se encontró hipertrofia del ventrículo izquierdo en 2 (5,12%; los 2 con antecedentes de HTA) del grupo AR y en ninguno del grupo control. Se encontró una disminución en el ratio E/A sin que llegara a tener significación estadística. Tampoco se encontraron diferencias en el resto de parámetros evaluados (IRP, DT, RR, etc.). Se encontró

un aumento de disfunción diastólica (definida por un aumento del tiempo de IRP y la disminución del ratio E/A) que estaba presente en el 26% del grupo AR versus 5% del grupo control ($p=0,019$). No se encontraron correlaciones entre parámetros clínicos y los parámetros ecocardiográficos.

Corrao 1996 es un estudio de casos y controles en el que se evaluó, mediante estudio ecocardiográfico, a 40 pacientes con AR (8 varones y 32 mujeres) con una media de edad de 50 años y una DE 11 y a 40 individuos sanos emparejados por sexo y edad con los del grupo AR. Se evaluaron diferentes parámetros ecocardiográficos entre los que cabe señalar: 1) Diámetro ventrículo izquierdo al final de la diástole, 2) Masa del ventrículo izquierdo y 3) Ratio velocidad de flujo en la diástole temprana *versus* diástole tardía (E/A). Se buscaron índices de correlación entre los parámetros ecocardiográficos y parámetros de actividad de la AR (número de articulaciones dolorosas, tumefactas, VSG, PCR y presencia o no FR). Resultados: De la ecocardiografía en modo M se encontró un aumento significativo en el grosor del septo interventricular así como un aumento de la masa estimada del ventrículo izquierdo. Se encontró una disminución en el ratio E/A estadísticamente significativo. No se encontraron diferencias en el resto de parámetros evaluados (IRP, DT, RR, etc.).

Montecucco 1999 es un estudio de casos y controles en el que se evalúa por ecocardiografía a 54 pacientes con AR activa (11 varones y 43 mujeres) con una media de edad de 50 años y una DE 14 y a 54 individuos sanos emparejados por sexo y edad con los del grupo AR. Ninguno de los individuos del grupo de AR ni del grupo control estaban diagnosticados de enfermedad cardíaca, hipertensión o diabetes mellitus. Se evaluaron diferentes parámetros ecocardiográficos, entre los que cabe señalar: 1) Diámetro ventrículo izquierdo al final de la diástole, 2) Masa del ventrículo izquierdo y 3) Ratio velocidad de flujo en la diástole temprana *versus* diástole tardía (E/A). Se buscaron índices de correlación entre los parámetros ecocardiográficos y parámetros de actividad de la AR (número de articulaciones dolorosas, tumefactas, VSG, PCR y presencia de FR). Resultados: No hubo diferencias en los tamaños de de las diferentes cámaras cardíacas, masa de ventrículo izquierdo y grosor de la pared. Se encontró una disminución en el ratio E/A ($P=0,003$). La disminución del ratio E/A se asoció con la edad y la duración de la enfermedad.

Di Franco 2000 es un estudio de casos y controles en el que se evalúa mediante estudio ecocardiográfico a 32 pacientes con AR (4 varones y 28 mujeres), con una media de edad de 50 años y una DE 10, y a 33 individuos sanos (8 varones y 24 mujeres), con una media de edad de 49 años y una DE de 7. Ninguno de los individuos del grupo de AR ni del grupo control estaba diagnosticado de enfermedad cardíaca, hipertensión o diabetes mellitus. Se evaluaron diferentes parámetros ecocardiográficos entre los que cabe señalar 1) ratio velocidad de flujo en la diástole temprana *versus* diástole tardía (E/A), 2) Ratio velocidad de flujo venoso pulmonar durante la sístole ventricular y la diástole (S/D), 3) Fracción de eyección (FE%), 4) Tiempo de desaceleración (DT) y 5) Tiempo de relajación isovolumen (IRT). Se buscaron índices de correlación entre los parámetros ecocardiográficos y parámetros de actividad de la AR (número de articulaciones dolorosas, tumefactas, VSG, PCR y presencia de FR). Resultados: No hubo diferencias en los tamaños de de las diferentes cámaras cardíacas, masa de ventrículo izquierdo y grosor de la pared, excepto para el tamaño de aurícula izquierda, que se encontraba ligeramente aumentada en el grupo AR ($p=0,03$). Se encontró una disminución en el ratio E/A ($P=0,02$) y un aumento en el ratio S/D ($p=0,02$). No hubo asociación entre los parámetros ecocardiográficos y de actividad de la enfermedad, presencia de FR, u otros parámetros clínicos, excepto para la correlación entre el ratio E/A y la duración de la enfermedad ($r=0.4$ con una $p=0,01$)

Alpaslan 2003 es un estudio de casos y controles en el que se evalúa, mediante estudio ecocardiográfico, a 32 pacientes (9 varones y 20 mujeres (faltan 3)) con AR de larga evolución (tiempo medio de seguimiento \pm DE de 9 años \pm 8 años) y con una media de edad de 52 \pm 11 años, y se compara con 32 individuos sanos (7 varones y 22 mujeres (faltan 3)). Ninguno de los individuos del grupo de AR ni del grupo control estaban diagnosticados de enfermedad cardíaca, tenían factores de riesgo cardiovascular o tomaban medicación potencialmente cardioprotéctica. Se evaluaron diferentes parámetros ecocardiográficos entre los que cabe señalar: 1) Función sistólica ventricular: evaluación subjetiva del movimiento de la pared de ambos ventrículos, y por la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo; 2) Función diastólica del ventrículo izquierdo: *myocardial performance index* (MPI) y *transmitral flow propagation velocity* (TFPV); y 3) Función ventricular derecha: MPI. Resultados: La evaluación subjetiva del movimiento de la pared de ambos ventrículos y la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias en el tamaño de aurícula izquierda en el grupo AR frente a controles, ni en el diámetro de la raíz aórtica. No hubo diferencias en los tamaños del resto de cámaras cardíacas, masa de ventrículo izquierdo y grosor de la pared. Se encontró un aumento significativo en el MPI del ventrículo izquierdo del grupo AR con respecto al grupo control ($p < 0,05$). También se encontró: una disminución en el ratio E/A ($P < 0,05$), TFPV ($p < 0,05$) y un aumento en DT ($p < 0,05$) así como en IRT ($p < 0,05$). No hubo diferencias en los parámetros ecocardiográficos del ventrículo derecho.

Glez-Juanatey 2004 es un estudio de casos y controles en el que se evalúan mediante estudio ecocardiográfico 47 pacientes (11 varones y 36 mujeres) con AR de larga evolución (tiempo medio de seguimiento \pm DE de 15,5 años \pm 8,5 años) y con una media de edad de 43,3 \pm 12,2 años, y se comparan con 47 individuos sanos pareados por sexo y edad. Ninguno de los individuos del grupo de AR ni del grupo control estaban diagnosticados de enfermedad cardíaca o tenían factores de riesgo cardiovascular. Se evaluaron diferentes parámetros ecocardiográficos entre los que cabe señalar: 1) Ratio velocidad de flujo en la diástole temprana *versus* diástole tardía (E/A), 2) Ratio velocidad de flujo venoso pulmonar durante la sístole ventricular y la diástole (S/D), 3) Fracción de eyección (FE%), 4) Tiempo de desaceleración (DT) y 5) Tiempo de relajación isovolumen (IRT). Se definió disfunción ventricular como: E/A $< 1,1$, DT > 240 ms, IRT > 90 ms o A-pw < 25 cm/s. Se evaluó la asociación entre disfunción ventricular y parámetros de actividad de la AR (número de articulaciones dolorosas, tumefactas, VSG, PCR y presencia de FR), así como con el tiempo desde el inicio de la enfermedad, sexo, presencia o no de manifestaciones extra-articulares, índices radiológicos, así como con el genotipo HLA-DRB1. Resultados: Ligero aumento del tamaño de aurícula izquierda en el grupo AR frente a controles ($p = 0,02$). No hubo diferencias en los tamaños del resto de cámaras cardíacas, masa de ventrículo izquierdo y grosor de la pared. Se encontró un aumento significativo en la presión arterial sistólica pulmonar (PASP) en el grupo AR frente a controles. Una disminución en el ratio E/A ($P = 0,01$) y un aumento en DT ($p = 0,04$) así como en IRT ($p = 0,003$). No hubo diferencias en la FE(%). El 66% de los individuos con AR tenían disfunción ventricular frente a solo el 43% del grupo control ($p = 0,02$). La presencia de disfunción ventricular se asoció con mayor edad, comienzo de la enfermedad a mayor edad y presencia de manifestaciones extra-articulares. No se encontró asociación con el tiempo medio de evolución de la enfermedad, sexo, presencia de FR, índice radiológico, dosis total de prednisona, tratamiento o no con MTX. No hubo tampoco asociación con el genotipo HLA-DRB1.

ESTUDIOS DE COHORTES (EVENTOS CLÍNICOS)

Bernatsky 2005 es un estudio de cohortes orientado a investigar el efecto de los diferentes fármacos modificadores de enfermedad (FME), incluidas las terapias biológicas, en la

incidencia de ingresos hospitalarios por ICC. El diseño es un casos-controles anidado en el que, a través de una base de datos administrativa, sin confirmación del diagnóstico de AR, se identifican todos los pacientes con ICD-9 714.0 (AR), a los que se les había indicado al menos un FME entre septiembre de 1998 y diciembre de 2001. Fueron excluidos aquellos con un episodio previo de ICC. Por cada caso de ingreso por ICC se seleccionaron 10 controles de similar edad, sexo y tiempo de seguimiento en la cohorte. Se realizó una regresión logística condicional para estimar el riesgo relativo (RR) de hospitalización por ICC según los diferentes FMEs, ajustados por sexo y comorbilidad. Resultados: La cohorte incluyó 41.855 pacientes; 75% eran mujeres, con una media de edad a la entrada en la cohorte de 51 años. Durante el seguimiento de la cohorte se identificaron 520 ingresos hospitalarios por ICC, que corresponde con una incidencia 10,1 casos / 1000 pacientes-años. En individuos mayores de 65 años fue de 26 casos /1000 pacientes-años (en la cohorte de Framingham en este grupo de edad la incidencia fue inferior a 10 casos /1000 pacientes-años). El RR ajustado para ingreso por ICC por uso actual de cualquier FME fue 0,7 (95% IC 0,6-0,9) frente a no uso de FME. Específicamente para metotrexato el RR fue de 0,8 (95% IC 0,6-1), leflunomida RR 0,8 (95% IC 0,5-1,3), agentes anti-TNF RR 0,5 (95% IC 0,2-0,9) y el resto de FME RR 0,7 (95% IC 0,5-1). Para el resto de la medicación prescrita para AR (AINEs tradicionales y glucocorticoides) no se encontró asociación, excepto para rofecoxib, en el que el RR fue de 1,8 (95% IC 1,0-3,1) y para celecoxib, con un RR de 0,6 (95% IC 0,4-1).

Wolfe 2004 es un estudio de cohortes orientado a estudiar la prevalencia de ICC en pacientes con AR, en comparación con pacientes con artrosis. El estudio se basa en la explotación de datos de la base de datos nacional americana de enfermedades reumáticas. Los pacientes son reclutados por reumatólogos clínicos y se les envía cada 6 meses unos cuestionarios. En los cuestionarios se incluyeron preguntas que permitían detectar los eventos y diagnósticos de ICC. Resultados: En total se incluyeron 13.171 enfermos con AR y 2.568 pacientes con artrosis. De la cohorte de pacientes con AR, el 77% eran mujeres, con una media de edad a la entrada en la cohorte de 61 ± 13 años. El 50% de los pacientes tenía historia de enfermedad cardiovascular concomitante. Un tercio de los pacientes recibió tratamiento anti-TNF. La cohorte de pacientes con artrosis tenía mayor edad media (67 ± 12 años) y, de ella, un 82% eran mujeres. Durante el seguimiento de la cohorte se identificaron 461 (3,9%) casos de ICC en el grupo AR, de los que 42 fueron de diagnóstico reciente (de estos 24 no tenían historia de enfermedad cardiovascular). La incidencia en hombres fue del 5,2% y en mujeres del 3%. En los pacientes con artrosis hubo 87 casos (3,4%). Después de ajustar por características demográficas, el riesgo de ICC en el grupo AR fue de 3,9% (IC 95% 3,4 al 4,3%) y en el grupo artrosis de 2,3% (IC 95% 1,6 a 3,3%). Los factores asociados con la presencia de ICC en uno y otro grupo fueron similares (HTA, IAM, diabetes, IMC aumentada, hombre, tabaquismo). Medidas de actividad de la AR, como el índice de discapacidad, el dolor y la gravedad de la enfermedad también se asociaron con la incidencia de ICC. Con respecto al efecto del tratamiento con anti-TNF en la prevalencia e incidencia de ICC, se observó que los pacientes en tratamiento con anti-TNF presentaban menos frecuentemente ICC que los que no recibieron estos tratamientos. Estas diferencias fueron mayores cuando se ajustó la incidencia por diferentes variables. La frecuencia de ICC fue un 12% menor en los pacientes tratados con anti-TNF.

Nicola 2005 es un estudio de cohortes retrospectivo orientado a estudiar la incidencia y prevalencia de ICC en pacientes con AR comparada con la de una cohorte de individuos sin AR de la misma edad y sexo. Ambas cohortes fueron seleccionadas, a través del proyecto epidemiológico de Rochester (Minnesota), mediante la revisión de las historias clínicas. La definición de ICC se estableció en base a los criterios diagnósticos de ICC utilizados en la cohorte de Framingham y también a través de la revisión de las historias clínicas. Resultados:

Desde 1955 hasta 1994, 603 pacientes reunieron criterios para el diagnóstico de AR y se seleccionaron otros 603 pacientes sin AR pareados por sexo y edad. Un total de 48 pacientes (28 en el grupo AR y 20 en el grupo control) reunía criterios de ICC antes de la fecha de entrada, por lo que fueron excluidos. La cohorte final de pacientes con AR está compuesta por 575 pacientes y la cohorte control por 583. La incidencia de ICC en el grupo AR fue de 1,99 casos por 100 personas-años y en el control de 1,16 casos por 100 personas-años (RR 1,7; IC 95% 1,3 a 2,1%). Esta mayor incidencia fue más marcada entre las mujeres (RR 1,9; IC 95% 1,4 a 2,5%) que entre los hombres (RR 1,3; IC 95% 0,9 a 2,0%). Tras 30 años de seguimiento, la incidencia acumulada de ICC en pacientes con AR fue del 34%, mientras que en el grupo control fue del 25,2%. El *hazard ratio* (HR) fue de 1,87 (IC 95% 1,47 a 2,39%), después de ajustar para características demográficas, cardiopatía isquémica y factores de riesgo cardiovascular. El riesgo fue mayor en los pacientes que eran FR positivo (HR 2,59; IC 95% 1,95 a 3,43%) que los negativos (HR 1,28; IC 95% 0,93 a 1,78%).

Resultados

Los resultados de los distintos trabajos incluidos en esta revisión se comentan en el apartado de descripción de los estudios. La valoración conjunta de todos los estudios se realiza en el apartado de discusión.

Discusión

Estudios de casos y controles (ecocardiografía).

Del análisis de los diferentes estudios de casos y controles en los que se evalúan parámetros ecocardiográficos, podemos concluir que los pacientes con AR, y en ausencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, presentan:

1. Una disminución del ratio E/A (velocidad de flujo en la diástole temprana/diástole tardía): SMD -0,68 (-0,86 a -0,5).
2. Un aumento del ratio S/D (velocidad del flujo venoso pulmonar durante la sístole ventricular /diástole ventricular): SMD 0,60 (0,1 a 1,09).
3. Un aumento del DT (tiempo de desaceleración de la velocidad del flujo en la diástole temprana) SMD -0,25 (-0,01 a 0,52).
4. Un aumento del IRT (tiempo de relajación isovolumétrica) SMD 0,98 (0,44 a 1,53).

Estas alteraciones no se traducen en una diferencia de fracción de eyección ni tampoco en alteraciones de parámetros ecocardiográficos en modo M (tamaños de cámaras, grosor de septo, ventrículo, etc.).

Estas alteraciones traducen la presencia de una disfunción ventricular subclínica en los pacientes con AR. La presencia de disfunción ventricular se asoció con mayor edad, comienzo más tardío de la enfermedad y presencia de manifestaciones extra-articulares. No se encontró asociación con el tiempo medio de evolución de la enfermedad, sexo, presencia de FR, índice radiológico, dosis total de prednisona o tratamiento con MTX. No hubo tampoco asociación con el genotipo HLA-DRB1.

Estudios de cohortes

Incidencia de ICC en AR versus controles

El análisis conjunto de los dos trabajos que permiten extraer datos de incidencia de ICC (Nicola 2005; Wolfe 2004) muestra que la incidencia de ICC está aumentada un 22% en la AR con respecto a controles: RR 1,22 (1,05 a 1,42). Esta mayor incidencia es más marcada en

mujeres (RR 1,9; IC 95% 1,4 a 2,5%) que en hombres (RR 1,3; IC 95% 0,9 a 2,0%). Tras 30 años de seguimiento, la incidencia acumulada de ICC en pacientes con AR es del 34%, y del 25,2% en controles, siendo el HR de 1,87 (IC 95% 1,47 a 2,39%), después de ajustar por características demográficas, cardiopatía isquémica y factores de riesgo cardiovascular. El riesgo es mayor en pacientes con el FR positivo (HR 2,59; IC 95% 1,95 a 3,43%) que en los que no tienen FR (HR 1,28; IC 95% 0,93 a 1,78%).

Incidencia de ICC en AR con tratamiento con anti-TNF versus AR sin anti-TNF.

El análisis de los dos únicos estudios de cohortes en pacientes con AR (Bernatsky 2005, Wolfe 2004) en los que se analiza el efecto de la terapia biológica anti-TNF en la frecuencia de eventos de ICC, se observa que la incidencia está disminuida un 13% con respecto a controles: RR 0,87 (0,77 a 0,97). De igual forma, el metotrexato, y no la leflunomida y otros FAME, tendría un efecto protector sobre eventos ICC: MTX RR 0,8 (0,7 a 0,92); leflunomida RR 1,02 (0,72 a 1,44); otros FAME 0,88 (0,74 a 1,06).

De todas formas, y teniendo en cuenta otros dos argumentos:

1. Resultados de los estudios ATTACH 2003 y RENEWAL 2004, en los que el uso de anti-TNF en pacientes con ICC clase funcional NYHA II-IV no ha demostrado ser beneficioso, sugiriendo los datos una tendencia a un aumento de la mortalidad.
2. La descripción de 47 casos de ICC capturados por el programa MedWatch (Kwon 2003) en pacientes que recibieron terapia anti-TNF.

Es razonable mantener la cautela de la no utilización de terapias biológicas en pacientes con antecedentes de ICC.

Conclusiones

Implicaciones para la práctica

Los pacientes con AR presentan datos ecocardiográficos de disfunción ventricular subclínica, frente a controles sanos, que se asocia a la edad, comienzo de la AR tardío y manifestaciones extra-articulares, pero no a la duración de la enfermedad, el sexo, el FR, el índice radiológico, la dosis total de prednisona, el genotipo HLA-DRB1 o el tratamiento con MTX (Nivel de evidencia 1b).

La incidencia de ICC está aumentada un 22% en los pacientes con AR frente a controles, sobre todo en mujeres y en pacientes con factor reumatoide positivo (Nivel de evidencia 1b).

Aunque el análisis de los estudios publicados hasta el momento muestran un efecto protector de las terapias biológicas frente al desarrollo de ICC (Nivel de evidencia 2b), existen otros argumentos que hacen mantener la cautela de la no utilización de estas terapias en pacientes con ICC (Nivel de evidencia 4).

Implicaciones para la investigación

Hacen falta estudios de seguridad bien diseñados para responder a la pregunta de si las terapias biológicas tienen o no efecto protector en el desarrollo de ICC en pacientes con AR.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Estudio	Métodos	Pacientes	Intervenciones	Medidas	Comentarios
Alpaslan 2003	Estudio de casos y controles en el que se comparan pacientes con AR y controles sanos	32 (9 hombres y 20 mujeres) AR, sin evidencia de enfermedad cardíaca y sin factores de riesgo cardiovascular se compararon con 32 controles sanos	Ecocardiografía	1. Función sistólica ventricular: evaluación subjetiva del movimiento de la pared de ambos ventrículos, y por la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo. 2) Función diastólica del ventrículo izquierdo: myocardial performance index (MPI), transmitral flow propagation velocity (TFPV), ratio E/A, IRT y DT. 3. Función ventricular derecha: MPI.	1) La evaluación subjetiva del movimiento de la pared de ambos ventrículos y la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo fue similar en ambos grupos. 2) No hubo diferencias en el tamaño de aurícula izquierdo en el grupo AR frente a controles, ni en el diámetro de la raíz aórtica. 3) No hubo diferencias en los tamaños del resto de cámaras cardíacas, masa de ventrículo izquierdo y grosor de la pared. 4) Se encontró un aumento significativo en el MPI del ventrículo izquierdo del grupo AR con respecto al grupo control ($p<0,05$). 5) También se encontró: una disminución en el ratio E/A ($P<0,05$), TFPV ($p<0,05$) y un aumento en DT ($p<0,05$) así como en IRT ($p<0,05$). 6) No hubo diferencias en los parámetros ecocardiográficos del ventrículo derecho.
Bernatsky 2005	Estudio de cohortes (casos-controles anidados) a partir de bases de datos administrativas.	520 ingresos por ICC y 5200 controles pareados por edad, sexo y tiempo en la base de datos.	Prescripción de al menos un FME.	Ingresos por ICC	1) Incidencia 10,1 casos / 1000 pacientes-años. 2) En individuos mayores de 65 años fue de 26 casos /1000 pacientes-años. 3) El RR ajustado para ingreso por ICC por uso actual de cualquier FME fue 0,7 (95% IC 0,6-0,9) frente a no uso de FME. 4) MTX el RR fue de 0,8 (95% IC 0,6-1) 5) Leflunomida el RR fue de 0,8 (95% IC 0,5-1,3), 6) Agentes anti-TNF el RR fue de 0,5 (95% IC 0,2-0,9) 7) Resto de FME el RR fue de 0,7 (95% IC 0,5-1). 8) Rofecoxib en el que el RR fue de 1,8 (95% IC 1-3,1) 9) Celecoxib el RR fue de 0,6 (95% IC 0,4-1).
Di Franco 2000	Estudio de casos y controles en el que se comparan pacientes con AR y controles sanos	32 (4 hombres y 28 mujeres) AR, sin evidencia de enfermedad cardíaca y sin factores de riesgo cardiovascular se compararon con 33 controles sanos (no macheados por sexo y edad).	Ecocardiografía	1. Ratio E/A; 2. Ratio S/D; 3. FE (%); 4) DT; 5) IRT	No hubo diferencias en los tamaños de de las diferentes cámaras cardíacas, masa de ventrículo izquierdo y grosor de la pared, excepto para el tamaño de aurícula izquierda. Se encontró una disminución en el ratio E/A ($P=0,02$) y un aumento en el ratio S/D ($p=0,02$). No hubo asociación entre los parámetros ecocardiográficos y actividad de la enfermedad, presencia de FR, u otros parámetros clínicos, excepto la correlación entre ratio E/A y duración de la enfermedad ($r=0,4$).

Estudio	Métodos	Pacientes	Intervenciones	Medidas	Comentarios
Glez-Juanatey 2004	Estudio de casos y controles en el que se comparan pacientes con AR y controles sanos (pareados)	47 (11 hombres y 36 mujeres) AR, sin evidencia de enfermedad cardiaca y sin factores de riesgo cardiovascular se compararon con 47 controles sanos (emparejados por sexo y edad).	Ecocardiografía	1. Ratio E/A; 2. Ratio S/D; 3. FE (%); 4) DT; 5) IRT	<p>1. Ligeramente aumento del tamaño de aurícula izquierda en el grupo AR ($p=0,02$).</p> <p>2. Se encontró un aumento significativo en la presión arterial sistólica pulmonar (PASP) en el grupo AR.</p> <p>3. Una disminución en el ratio E/A ($P=0,01$)</p> <p>4. Aumento en DT ($p=0,04$)</p> <p>5. Aumento en IRT $p=0,003$.</p> <p>6. Disfunción ventricular: El 66% del pacientes con AR frente al 43% del grupo control ($p=0,02$).</p> <p>7. La presencia de disfunción ventricular se asoció con mayor edad, comienzo de la enfermedad a mayor edad y presencia de manifestaciones extra-articulares. No se encontró asociación con el tiempo medio de evolución de la enfermedad, sexo, presencia de FR, índice radiológico, dosis total de prednisona, tratamiento o no con MTX. No hubo tampoco asociación con el genotipo HLA-DRB1.</p>
Hochberg 2005	Revisión de expertos				<p>3 argumentos:</p> <p>1) ECA de anti-TNF en pacientes con ICC</p> <p>2) Serie de casos con ICC en pacientes tratados con anti-TNF</p> <p>3) Incidencia de ICC en la base de datos nacional americana de enfermedades reumáticas.</p>
Kwon 2003	Serie de casos del programa MedWatch de la FDA.				<p>47 pacientes presentaron ICC después de recibir tratamiento con anti-TNF.</p> <p>38 casos (81%) era la primera vez que presentaban ICC y en 9 casos (19%) ya habían tenido previamente ICC.</p> <p>La media de edad era de 62 años para los primeros y de 70 años para los segundos.</p> <p>El 76% de los de diagnóstico reciente y el 100% de los que ya habían tenido ICC estaban recibiendo el tratamiento con la indicación de AR.</p> <p>De los 38 casos de diagnóstico reciente en el 50% de los casos no se identificaron factores/enfermedades que condicionasen la ICC.</p>

Estudio	Métodos	Pacientes	Intervenciones	Medidas	Comentarios
Montecucco 1999	Estudio de casos y controles en el que se comparan pacientes con AR y controles sanos (pareados)	54 (11 hombres y 43 mujeres) AR con datos de actividad, sin evidencia de enfermedad cardíaca y sin factores de riesgo cardiovascular se compararon con 54 controles sanos (emparejados por sexo y edad).	Ecocardiografía	1. Ratio E/A;	1. Una disminución en el ratio E/A ($P=0,003$)
Mustonen 1993	Estudio de casos y controles en el que se comparan pacientes con AR y controles sanos (pareados)	14 (varones) AR, sin evidencia de enfermedad cardíaca y sin factores de riesgo cardiovascular se compararon con 12 controles sanos (emparejados por edad).	Ecocardiografía Angiografía isotópica Ergometría de esfuerzo con medición directa de gases.	1. Medidas de las diferentes cámaras. 2. FE (%) por gammagrafía; 3) IRT. Otras	1) Aumento del IRT
Nicola 2005	Estudio de cohortes (proyecto epidemiológico de Rochester),	575 pacientes con AR y 583 pacientes sin AR. Emparejados por sexo y edad.	No aplicable	Los casos de ICC se detectaron a través de los criterios de ICC utilizados en la cohorte de Framingham y a través de la revisión de historias clínicas.	La incidencia de ICC en el grupo AR fue 1,99 casos por 100 personas-años y 1,16 casos por 100 personas-años en el grupo sin AR (RR 1,7; IC 95% 1,3 a 2,1%). Este exceso de incidencia fue más marcado en mujeres (RR 1,9; IC 95% 1,4 a 2,5%) que en varones (RR 1,3; IC 95% 0,9 a 2,0%). Después de 30 años de seguimiento, la incidencia acumulada de ICC en pacientes con AR fue del 34%, mientras que en el grupo sin AR fue del 25,2% (HR 1,87; IC 95% 1,47 a 2,39%). El riesgo fue mayor en los pacientes que eran factor reumatoide (FR) positivo (HR 2,59; IC 95% 1,95 a 3,43%) que los FR negativo (HR 1,28; IC 95% 0,93 a 1,78%).

Estudio	Métodos	Pacientes	Intervenciones	Medidas	Comentarios
Wolfe 2004	Estudio de cohortes (base de datos americana de enfermedades reumáticas). Los casos de ICC se detectaron a través de cuestionarios enviados cada 6 meses durante un periodo de 2 años.	13.171 pacientes con AR y 2568 pacientes con artrosis.	No aplicable	Los casos de ICC se detectaron a través de cuestionarios auto rellenos por los pacientes, durante un periodo de 2 años.	De la cohorte de pacientes con AR el 77% eran mujeres, con una media de edad a la entrada en la cohorte de 61 ± 13 años. El 50% de los pacientes tenían historia de enfermedad cardiovascular concomitante. Un tercio de los pacientes recibieron tratamiento anti-TNF. Con respecto a la cohorte de pacientes con artrosis eran mayores con una media de edad de 67 ± 12 años, un 82% eran mujeres. Durante el seguimiento de la cohorte se identificaron 461 (3,9%) casos de ICC en el grupo AR, de los que 42 fueron de diagnóstico reciente (de estos 24 no tenían historia de enfermedad cardiovascular). La incidencia en hombres fue del 5,2% y en mujeres del 3%. En los pacientes con artrosis hubo 87 casos (3,4%). Después de ajustar por características demográficas, el riesgo de ICC en el grupo AR fue de 3,9% (IC 95% 3,4 al 4,3%) y en el grupo artrosis de 2,3% (IC 95% 1,6 a 3,3%). Los factores asociados con la presencia de ICC en uno y otro grupo fueron similares (HTA, IAM, Diabetes, IMC aumentada, hombre, tabaquismo). Medidas de actividad de la AR como el índice de discapacidad, dolor, severidad de la enfermedad también se asociaron con la incidencia de ICC. Con respecto al efecto del tratamiento con anti-TNF en la prevalencia e incidencia de ICC se observó que los pacientes en tratamiento con anti-TNF presentaban menos frecuentemente ICC que los que no recibieron estos tratamientos.

Tabla 2. Características de los estudios excluidos

Estudio	Razón para exclusión
Badui 1987	Se trata de una serie de casos. No hay grupo control.
Crowson 2005	Cohorte de Rochester que ha sido evaluada en otros artículos.
Gabriel 1999	Cohorte de Rochester que ha sido evaluada en otros artículos.
Gonzalez-Gay 2005	Carta al director que hace referencia al trabajo de Glz-Juanatey 2004
Levendoglu	Serie de casos. No hay grupo control.
Maisch	No reúne criterios de inclusión.
Malingue	No reúne criterios de inclusión
Maradit-Kremers	Cohorte de Rochester que ha sido evaluada en otros artículos desde el punto de vista de insuficiencia cardiaca. En este artículo se centra en cardiopatía isquémica.
Mikuls	Artículo de revisión.
Mikuls TR, Weav1	Artículo de revisión.
Nicola 2006	La misma cohorte que el estudio Nicola 2005.
Suzuki 1994	Artículo en japonés
Vapra	En alemán. No grupo control.
Wolfe 2003	Se trata de la misma cohorte de pacientes que se describe en Wolfe 2004
Yokoyama	Caso clínico

Referencias

Estudios incluidos

Alpaslan M, Onrat E, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003;22(2):84-8.

Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(5):677-80.

Corrao S, Salli L, Arnone S, Scaglione R, Pinto A, Licata G. Echo-Doppler left ventricular filling abnormalities in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1996;26(4):293-7.

Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation By echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59(3):227-9.

Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A 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.

Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34(6):819-36.

Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138(10):807-11.

Maione S, Valentini G, Giunta A et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: an echocardiographic study. *Cardiology* 1993;83(4):234-9.

Montecucco C, Gobbi G, Perlini S et al. Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(4):407-12.

Mustonen J, Laakso M, Hirvonen T et al. Abnormalities in left ventricular diastolic function in male patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1993;23(4):246-53.

Nahar IK, Shojania K, Marra CA, Alamgir AH, Anis AH. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Ann Pharmacother* 2003;37(9):1256-65.

Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):412-20.

Schiff MH, Burmester GR, Kent JM et al. Safety Analyses of Adalimumab (HUMIRA(R)) in Global Clinical Trials and US Postmarketing Surveillance of Patients With Rheumatoid Arthritis.

Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004;116(5):305-11.

Estudios excluidos

Badui E, Jimenez J, Saldivar C, Mintz G, Lavallo C, Fraga A. [The heart and rheumatoid arthritis. Prospective study of 100 cases]. *Arch Inst Cardiol Mex* 1987;57(2):159-67.

Crowson CS, Nicola PJ, Kremers HM et al. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum* 2005;52(10):3039-44.

Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol* 1999;26(11):2475-9.

Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. The increased risk of ventricular diastolic dysfunction and congestive heart failure in patients with rheumatoid arthritis is independent of the duration of the disease. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(2):132-3.

Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici M. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int* 2004;24(3):141-6.

Maisch B, Richter A, Sandmoller A, Portig I, Pankuweit S. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). *Herz* 2005;30(6):535-44.

Malingue S, Perramant Y, Le Guyader MH, Le Bourdonnec A, Courtois B. [Mortality after regular implantations of total hip prostheses]. *Cah Anesthesiol* 1986;34(3):227-30.

Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52(3):722-32.

Mikuls TR, Moreland LW. Benefit-risk assessment of infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Saf* 2003;26(1):23-32.

Mikuls TR, Weaver AL. Lessons learned in the use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5(4):270-7.

Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):60-7.

Suzuki A, Koito N, Ohosone Y et al. [Causes of death in 140 patients with rheumatoid arthritis]. *Ryumachi* 1994;34(3):601-7.

Vapra A, Pokk L. [Analysis of the causes of death in patients with rheumatoid arthritis]. Z Gesamte Inn Med 1979;34(9):262-4.

Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003;30(1):36-40.

Yokoyama T, Kurosaka D, Hashimoto N. [An autopsy case of rheumatoid arthritis associated with proliferative endarteritis died of sudden severe melaena]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 1996;19(3):179-84.

Adicionales

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31(3):315-24.

ATTACH 2003

Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation 2003;107(25):3133-40.

RENEWAL 2004

Mann DL, McMurray JJ, Packer M et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation 2004;109(13):1594-602.

Comparaciones

Comparación o medida	Estudios	Pacientes	Tamaño del efecto
01 Ecocardiografía			
01 Ratio E/A: velocidad de flujo en la diástole temprana/diástole tardía	5	897	-0.68 [-0.86, -0.50]*
02 Ratio S/D: velocidad de flujo venoso pulmonar durante la sístole ventricular/diástole ventricular	1	65	0.60 [0.10, 1.09] [†]
03 Fracción de Eyección (%)	3	239	-0.05 [-0.31, 0.20] [†]
04 DT (tiempo de desaceleración de la velocidad del flujo en la diástole temprana)	3	223	0.25 [-0.01, 0.52] [†]
05 IRT (tiempo de relajación isovolumétrica)	5	328	0.98 [0.44, 1.53] [†]
06 Disfunción ventricular	2	168	3.26 [1.57, 6.78]**
02 Incidencia de eventos de ICC			
01 FME	5	36341	0.86 [0.79, 0.93] [‡]
02 ICC	2	16897	1.22 [1.05, 1.42]*

* SMD (fixed), 95% CI

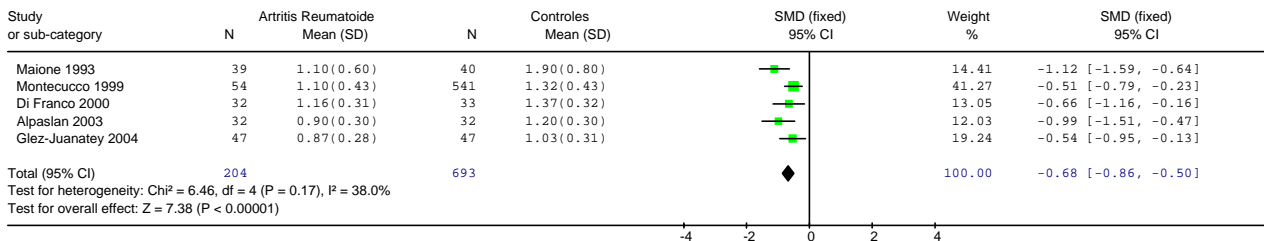
[†] SMD (random), 95% CI

** OR (fixed), 95% CI

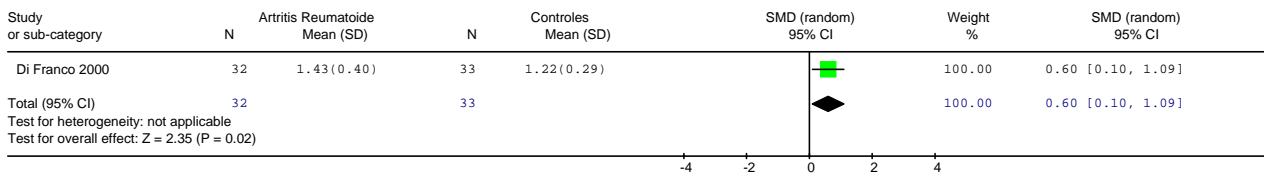
[‡] RR (random), 95% CI

Figuras

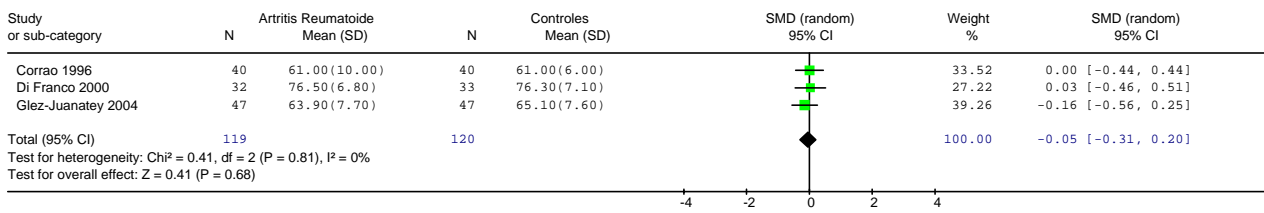
Review: Incidencia de insuficiencia cardiaca en artritis reumatoide (AR) con o sin anti-TNF.
 Comparison: 01 Ecocardiografia
 Outcome: 01 Ratio E/A: velocidad de flujo en la disatole temprana/diastole tardía



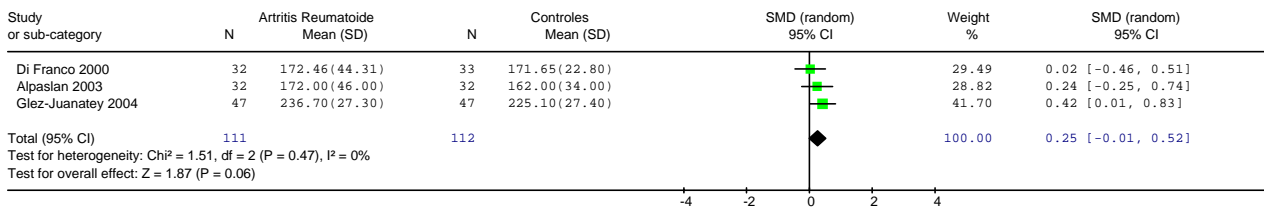
Review: Incidencia de insuficiencia cardiaca en artritis reumatoide (AR) con o sin anti-TNF.
 Comparison: 01 Ecocardiografia
 Outcome: 02 Ratio S/D: velocidad de flujo venoso pulmonar durante la sistole ventricular/diastole ventricular



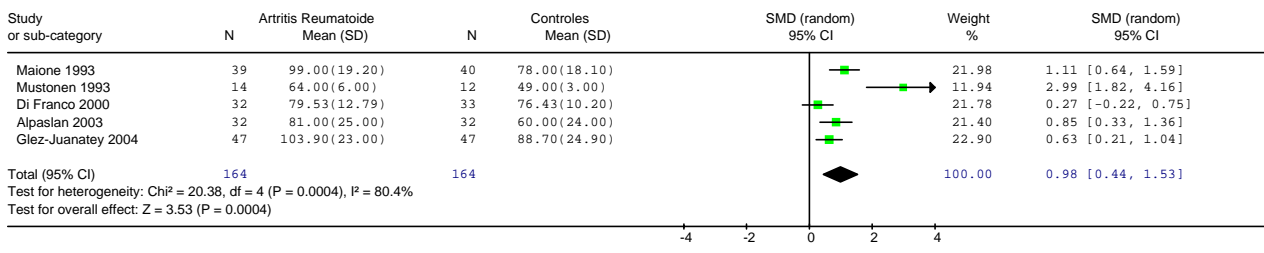
Review: Incidencia de insuficiencia cardiaca en artritis reumatoide (AR) con o sin anti-TNF.
 Comparison: 01 Ecocardiografia
 Outcome: 03 Fracción de Eyección (%)



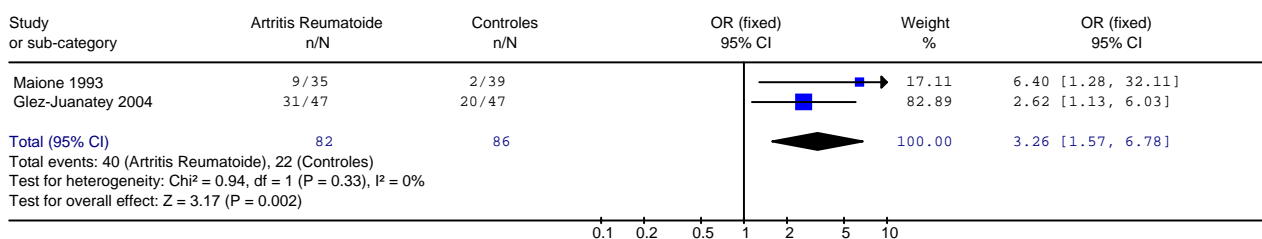
Review: Incidencia de insuficiencia cardiaca en artritis reumatoide (AR) con o sin anti-TNF.
 Comparison: 01 Ecocardiografia
 Outcome: 04 DT (tiempo de desaceleración de la velocidad del flujo en la diastole temprana)



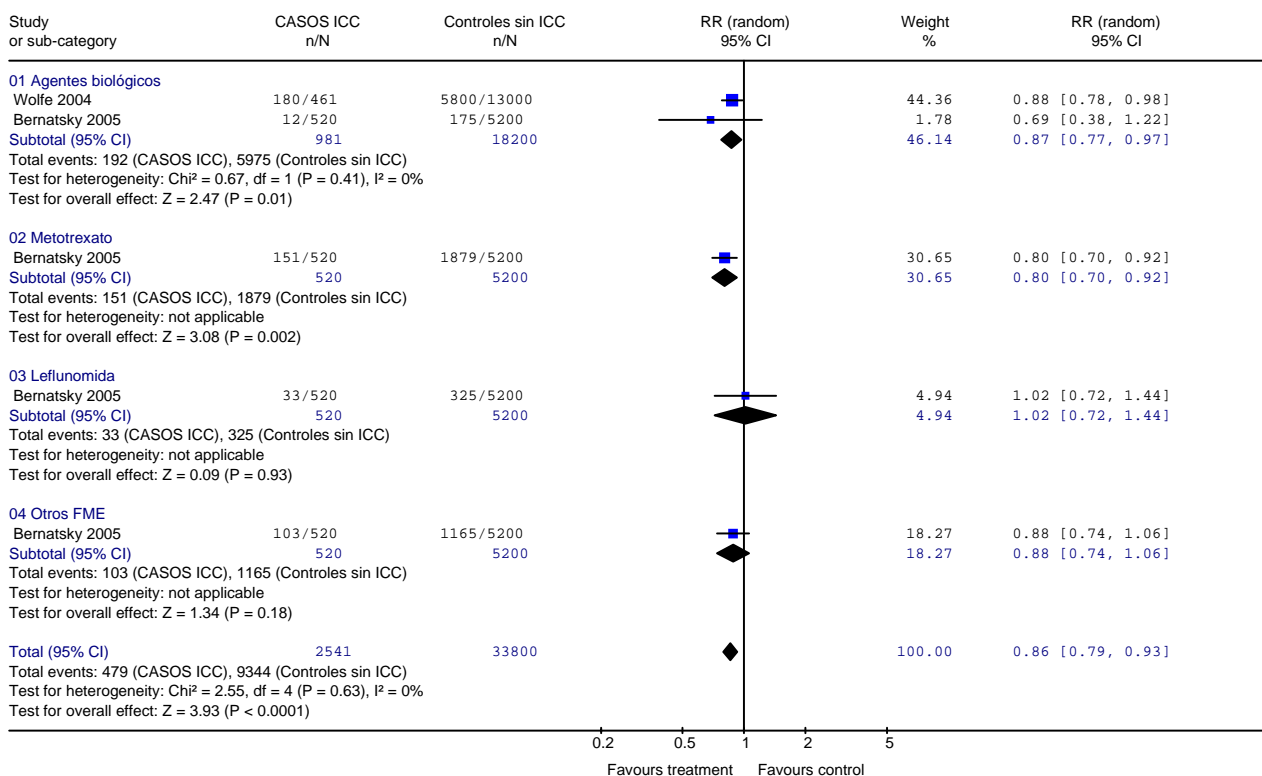
Review: Incidencia de insuficiencia cardiaca en artritis reumatoide (AR) con o sin anti-TNF.
 Comparison: 01 Ecocardiografia
 Outcome: 05 IRT (tiempo de relajación isovolumetrica)



Review: Incidencia de insuficiencia cardiaca en artritis reumatoide (AR) con o sin anti-TNF.
 Comparison: 01 Ecocardiografia
 Outcome: 06 Disfunción ventricular



Review: Incidencia de insuficiencia cardiaca en artritis reumatoide (AR) con o sin anti-TNF.
 Comparison: 02 Incidencia de eventos de ICC
 Outcome: 01 FME



Review: Incidencia de insuficiencia cardiaca en artritis reumatoide (AR) con o sin anti-TNF.
 Comparison: 02 Incidencia de eventos de ICC
 Outcome: 02 ICC

