

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**MORTALIDAD EN ARTRITIS REUMATOIDE, SEGUIMIENTO
RETROSPECTIVO A LO LARGO DE 10 AÑOS.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

P R E S E N T A :

JUAN MANUEL AVALOS GÓMEZ.

DIRECTOR DE TESIS: DR. JORGE ALCOCER VARELA.

MÉXICO, D. F.

OCTUBRE DEL 2007.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**MORTALIDAD EN ARTRITIS REUMATOIDE, SEGUIMIENTO
RETROSPECTIVO A LO LARGO DE 10 AÑOS.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

P R E S E N T A :

JUAN MANUEL AVALOS GÓMEZ.

**Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza**

**Dr. Jorge Alcocer Varela
Investigador Titular y
Profesor Titular del Curso
de la Especialización en
Reumatología**

**Dr. Jorge Alcocer Varela.
Director de Tesis**

MÉXICO, D. F.

OCTUBRE DEL 2007.

AGRADECIMIENTOS:

Por el temor de sucumbir ante mi mala memoria; he decidido dar un agradecimiento general, a todos mis familiares, maestros, amigos, instituciones, compañeros y animales que hicieron posible este trabajo, y no solo esto sino más fructífero y feliz mi paso por esta vida. Muchas gracias, ustedes saben quienes son.

TABLA DE CONTENIDO:

Índice	1
Introducción	2
Definición del problema	9
Justificación	10
Hipótesis de trabajo	11
Objetivos	12
Diseño experimental	13
Material y métodos	13
Análisis estadístico	27
Resultados	28
Discusión	38
Anexos	41
Bibliografía	48

Palabras clave: Artritis reumatoide, mortalidad, glucocorticoides, tabaquismo, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

MORTALIDAD EN ARTRITIS REUMATOIDE. SEGUIMIENTO RETROSPECTIVO A LO LARGO DE 10 AÑOS.

INTRODUCCIÓN:

La artritis reumatoide (AR) es la artropatía inflamatoria más frecuente, pues afecta aproximadamente al 1% de la población mundial, y tiene una prevalencia que varía entre 0.3 a 1.1%²⁶. Su incidencia es constante en todo el mundo, independientemente de las áreas geográficas o de los grupos étnicos, y varía entre 20 a 50/100,000 habitantes¹⁷.

Aunque la AR se considera una enfermedad propiamente articular, es importante tener en cuenta que puede producir numerosas manifestaciones extra-articulares³⁴. Estas manifestaciones ponen de relieve que la AR se comporta como una enfermedad sistémica capaz de afectar a múltiples órganos internos. En algunos casos, la producción de factor reumatoide (FR) y la formación de inmuno-complejos con capacidad para fijar el complemento contribuyen al desarrollo de las manifestaciones extra-articulares³⁵.

La morbimortalidad ha sido estudiada en población abierta, población hospitalaria, casos prevalentes de AR establecida con cohortes de casos, series de casos y controles; así como en cohortes de pacientes con AR de inicio temprano³⁸. En la AR establecida, la mediana de esperanza de vida es menor que la de la población control¹. En un estudio prospectivo, con un seguimiento de 25 años de duración sobre 208 pacientes, la mediana de

esperanza de vida estaba acortada en 7 años para los hombres y en 3 años para las mujeres. Los principales factores que contribuyeron a la excesiva mortalidad en los pacientes con AR fueron las infecciones, la enfermedad renal y la insuficiencia respiratoria⁷. En un estudio de 1990 de 100 pacientes con AR, 63 habían muerto tras 25 años de seguimiento, mostrando un exceso de mortalidad de aproximadamente el 40%²⁷. En general diversos estudios han demostrado que el riesgo de morir es un 38% mayor en pacientes con AR, que el paciente con AR muere entre 5 a 15 años antes que los controles pareados por edad y sexo y que no son consistentes las diferencias con relación al género³⁸.

Sin embargo existen estudios que muestran que la mortalidad en la AR es similar a la de la población general, como el estudio de Lindqvist y colaboradores que siguieron a 183 pacientes durante 8 años y observaron una tasa de mortalidad estandarizada (TME) de 8.7¹⁶, así como el estudio de Kroot de 622 pacientes seguidos a 10 años donde tampoco se observaron diferencias en la mortalidad al compararla con la población general¹⁴.

En la tabla 1 se muestra que a lo largo del tiempo la TME en diversos estudios es consistentemente mayor al compararse con la población general. En el 2005 Hakoda reportó una cohorte longitudinal de 91 pacientes. La TME en pacientes con AR fue estimada por el modelo proporcional de Cox. La TME para edad y sexo fue de 1.6 (95%IC, 1.29-1.99) $p < 0.001$, la TME para estilo de vida y factores físicos fue de 1.57 (95%IC, 1.24-1.94) $p < 0.001$ y la neumonía, tuberculosis y enfermedad hepática fueron las principales causas de muerte³⁷.

Tabla 1.

Año	Autor	Seguimiento	n	Muertes	TME	Período
1984	Vanden-Broucker Holanda	25	209	165	-	1954-1957
1984	Prior Inglaterra	3-18	489	199	3.0	1964-1978
1986	Mitchell Canadá	12	805	233	1.5	1966-1974
1993	Jacobsson EU	2-25	172	79	1.3	1965-1989
1994	Pincus EU	15	75	34	1.6	1973
1994	Wolfe EU	9-35	3501	922	2.3	1965-1990
2005	Book Suecia	12	152	111	1.5	1978-1998

En 1996 Anderson publicó una revisión de la literatura de 25 artículos que estudiaban la asociación de edad y género con incremento en la mortalidad; los estudios retrospectivos sugieren un incremento en la mortalidad en mujeres mayores con AR, sin embargo los estudios longitudinales sugieren éste incremento en hombres mayores³. Se ha estudiado la relación del índice de masa corporal (IMC) con el incremento en el riesgo de mortalidad, en un estudio compararon pacientes con AR e IMC bajo con población con IMC normal, con ajuste de factores demográficos, co-morbilidad y factores de riesgo cardiovascular conocidos y la TME fue de 3.4 (95%IC, 2.23-4.99) para los de IMC bajo al compararlos con pacientes con IMC normal¹³.

Recientemente ha surgido el cuestionamiento de, si ¿ha cambiado la mortalidad a lo largo del tiempo?; y los resultados de cohortes retrospectivas seguidas por 10 años

comparadas contra controles pareados por edad y sexo muestran que la mortalidad fue mayor en AR que lo esperado en la población general para cada año ($p < 0.0001$) y que el exceso de mortalidad no se modificó en ninguna década^{19, 22}, con razones de probabilidad sin diferencias significativas en las décadas de 1965, 1975 y 1985⁸. Un meta-análisis de 15 cohortes posteriores a 1980 en las cuales 2 eran de AR de inicio temprano basado en población, 3 de AR de inicio temprano no basado en población y 10 en AR establecida, muestra que el promedio de la TME fue de 1.7²⁹. La TME fue menor en los 5 estudios de cohorte de inicio temprano (1.22 contra 1.89 $p = 0.03$), la TME fue menor en los 5 estudios basados en población abierta (1.47 contra 1.79 $p = 0.22$) y el análisis de varianza mostró que el cambio en TME a lo largo del tiempo se asoció a la presencia de un estudios de pacientes con AR temprana ($p = 0.04$)³². En conjunto, estos datos sugieren que la TME es menor en una cohorte de casos incipientes porque la mayoría de las personas fallecen al tener 10 o más años con la enfermedad y probablemente por esto aún no sea valorable el impacto de la misma¹⁶.

El impacto de los FARME en la mortalidad ha sido estudiado y demostrado su beneficio, así en 1991 Lehtinen demostró en un seguimiento a 25 años mayor sobrevida con el uso de sales de oro; en 1998 Wolfe demostró disminución del 50% de la mortalidad con el uso de metotrexate, en el 2000 Krause demostró disminución de la TME en el seguimiento a 10 años de 271 pacientes con adecuada respuesta clínica al metotrexate (1.47 contra 4.11) y en el 2002 Choi demostró una disminución del 60% de la mortalidad en el seguimiento a 6 años de pacientes que recibieron metotrexate contra los que no^{2, 31}. Se encuentra en estudio el efecto de la introducción de los nuevos agentes biológicos para el tratamiento de la AR en la mortalidad; en el 2006 Watson publicó el seguimiento a 1.6

años/sujeto de pacientes tratados con agentes biológicos contra fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) sin demostrarse diferencias entre las TME de ambos grupos; así mismo en el 2005 Michaud mostró que el riesgo relativo de mortalidad ajustada a gravedad de la AR, comorbilidad, género y edad no mostró diferencias entre etanercept, infliximab y metotrexate con un riesgo relativo (RR) de 0.62, 0.95 y 0.82 respectivamente¹⁰.

En cuanto a las causas de mortalidad es de importancia señalar que sólo en el 33% de los certificados de muerte de estos pacientes se consigna que padecían AR¹⁵, y que solo alrededor del 5% de las muertes son atribuidas propiamente a la AR^{7, 28}. En el 2002 Bjornadal reportó una cohorte de 46917 pacientes en Suecia donde las principales causas de muerte fueron las cardiovasculares en 49% y las neoplasias en 12%^{20, 21}.

El reto para el reumatólogo consiste en dilucidar que pacientes van a evolucionar bien y cuáles no⁵. La muerte asociada a la AR se produce en general como consecuencia de las complicaciones (tanto articulares como extra-articulares) y por los efectos secundarios del tratamiento⁴. La probabilidad de muerte depende directamente de la gravedad de las complicaciones. Las complicaciones articulares potencialmente mortales son las distintas formas de subluxación atloaxoidea, la sinovitis cricoaritenoides y la infección de las articulaciones afectadas³⁵. Las complicaciones extra-articulares que causan un aumento directo de la mortalidad incluyen el síndrome de Felty, el síndrome de Sjögren, las complicaciones cardiopulmonares y la vasculitis diseminada^{3, 36}.

Los principales informes en cuanto a las variables predictoras se resumen en la tabla

2.

Tabla 2.

Autor	Variables predictoras	Variables no predictoras
Pincus 1992 75 pacientes seguidos a 9 años	Fuerza prensión Tiempo caminata Prueba botón	Edad, duración enfermedad cuenta articular, RM, escolaridad
Pincus 2004 1378 casos seguidos a 10 años	MHAQ Discapacidad funcional (valor 0-0.12 vs 0.87-3) RR 1.7 Minusvalía Edad RR 1.08 Baja escolaridad RR 1.1	No evaluó características clínicas, laboratorios ni radiografías
Pincus 2006 210 pacientes	MHAQ RR 1.86 a 5 años RR 1.64 a 10 años RR 1.58 a 15 años	VAS, cuenta articular, Radiografías, VSG, FR, actividad extra-articular, comorbilidad
Ang/Wolfe 2005 1290 casos seguidos por 18 años	Depresión 2.2 (1.2-3.9) $p < 0.0001$	Ajustado por comorbilidad, VSG, datos demográficos
Wolf 1994 Cohorte ARAMIS 3501 casos	Edad RR 1.078/año Hombres RR 4.3 Estado funcional RR 3.1 VSG RR 2 Cuenta articular RR 1.01/art. PDN RR 1.4	FR, erosiones, etnia
Chehata 2001 309 casos seguidos por 14 años	Edad 1.08/año Nódulos Reumatoides 2.02 Título FR 1.09/100	VSG, RM, Índice Ritchie, erosiones, VAS, hemoglobina, plaquetas
Turesson 2002 Cohorte retrospectiva de 424 pacientes seguidos a 14.8 años	Edad Manifestaciones extraarticulares Síndrome de Felty, Vasculitis, pericarditis y pleuritis. Principalmente a 2 años	Escleritis, Sjögren, mielopatía cervical, amiloidosis

Book 2005 111 casos seguidos durante 20 años	Escala global del médico 1.32 VSG 1.47	Clase funcional, índice de Larsen, EVC, esteroides, FR, FARME
--	---	---

Uno de los estudios más amplios y mejor documentados sobre la supervivencia, el pronóstico y las causas de muerte en la AR fue publicado por Mitchell y sus colaboradores. En este estudio prospectivo de 805 pacientes, a lo largo de 12 años de observación, 233 murieron durante el curso del estudio; la supervivencia fue sólo del 50% respecto a la población control³⁸. Es sorprendente este aumento de mortalidad asociada a la AR y comparable a la de los pacientes con enfermedad de Hodgkin, diabetes mellitus o infarto (ajustada a la edad). En otro grupo de 107 pacientes seguidos durante 8 años, todos ellos con enfermedad extra-articular o con necesidad de hospitalización por causas relacionadas con la enfermedad, los que presentaban úlceras cutáneas, erupción vasculítica, neuropatía y escleritis tuvieron una mayor mortalidad que aquellos con la enfermedad confinada a las articulaciones³⁵. Con objeto de clasificar la importancia relativa de las manifestaciones de la AR, en comparación con factores independientes de la enfermedad, se han diseñado modelos para determinar factores de mal pronóstico y asociados a una mayor probabilidad de destrucción articular y muerte; como los son el FR positivo en suero, la presencia de nódulos reumatoides, mujeres jóvenes, etc^{18, 25, 30}.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

Se ha demostrado que la AR tiene mayor mortalidad con respecto a la población general, sin embargo al estudiar las causas específicas de la misma y su asociación a factores demográficos, co-morbilidad y factores pronósticos; los resultados son divergentes y controversiales en las distintas poblaciones estudiadas.

Además aunque hasta el momento no ha sido demostrado que la mortalidad cambie en el tiempo, debido a los avances en el diagnóstico y la terapéutica, es importante continuar actualizando los estudios de mortalidad.

JUSTIFICACIÓN:

Debido a los avances y cambios en diversos aspectos de la AR, así como a su alta prevalencia e incidencia, deben estudiarse continuamente todos los aspectos relacionados con la misma; como una forma de actualización en la información para detectar los cambios en el tiempo y sus relaciones con los procesos antes comentados. No existen reportes recientes acerca de las causas específicas, factores demográficos y físicos relacionados con mortalidad en la población mexicana con Artritis Reumatoide y particularmente del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

HIPÓTESIS:

1.- **H₀**. Los pacientes con AR no tienen una elevada tasa de mortalidad, sus causas no varían en el tiempo y no existen diferencias asociadas a factores demográficos, físicos y co-morbilidad. No existen factores pronósticos para la mortalidad en pacientes con AR.

2.- **H_a**. Los pacientes con AR tienen una elevada tasa de mortalidad, sus causas varían en el tiempo y existen diferencias asociadas a factores demográficos, físicos y co-morbilidad. Existen factores pronósticos para la mortalidad en pacientes con AR.

OBJETIVOS:

a) **General.** Determinar la tasa de mortalidad total en pacientes con Artritis Reumatoide.

b) Específicos.

1.- Identificar las causas específicas de mortalidad en pacientes con AR.

2.- Identificar factores pronósticos asociados a mortalidad en pacientes con AR.

3. Identificar las principales causas de co-morbilidad asociadas a mortalidad en pacientes con AR.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Observación retrospectiva longitudinal. Una cohorte de casos.

PACIENTES, MATERIALES Y METODOS.

COHORTE DE CASOS.

Se realizó una cohorte de pacientes que cumplieron criterios diagnósticos de AR y que ingresaron al INCMNSZ entre Enero de 1987 y Diciembre de 1996.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO.

CRITERIOS PARA INCLUIR A LOS SUJETOS EN EL ESTUDIO.

Pacientes que ingresaron al INCMNSZ entre Enero de 1987 y Diciembre de 1996, y que además cumplieron 4 o más de los siguientes criterios:

- 1.-Rigidez matutina (al menos seis semanas): Rigidez matutina en las articulaciones y alrededor de ellas por lo menos de una hora de duración antes de la mejoría máxima.
- 2.-Artritis de tres o más articulaciones (al menos seis semanas): Al menos tres áreas articulares deben tener simultáneamente hinchazón de tejidos blandos o derrame (no sólo crecimiento óseo=, observado por un médico. Las 14 áreas articulares posibles son: interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas (MTF), derechas e izquierdas.
- 3.-Artritis de las articulaciones de las manos (al menos seis semanas): Al menos un área articular inflamada, según se describe antes, de la muñeca, metacarpofalángica e interfalángica proximal.

4.-Artritis simétrica (al menos seis semanas): Afección simultánea de las mismas áreas articulares (como en 2) en ambos lados del cuerpo (el trastorno bilateral de IFP, MCF y MTF es aceptable sin absoluta simetría).

5.-Nódulos reumatoides: Nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxta-articulares, observadas por un médico.

6.-Factor reumatoide en suero: Demostración de cantidades anormales de factor reumatoide en el suero por un método que sea positivo en menos de 5% de la población de controles sanos.

7.-Cambios radiológicos: Cambios radiológicos típicos de artritis reumatoide en la radiografía postero-anterior de manos y muñecas, los cuales deben incluir erosiones o descalcificación inequívoca localizada o más acentuada en zonas adyacentes a las articulares afectadas (los cambios de osteo-artritis únicamente no califican).

CRITERIO PARA NO INCLUIR A LOS SUJETOS EN EL ESTUDIO.

No se incluyó a aquellos sujetos que no padecían AR, cumpliendo los criterios de inclusión. No se incluyó a aquellos sujetos que durante el tiempo de seguimiento del estudio cumplieron criterios de síndrome de sobreposición.

CRITERIO PARA EXCLUIR A LOS SUJETOS DEL ESTUDIO.

Se excluyeron todos aquellos sujetos que aunque cumplieron criterios de inclusión, tuvieron un seguimiento en el INCMNSZ en el departamento de reumatología menor a un año y a los pacientes que tuvieron cambio en el diagnóstico reumatológico de base durante el período de seguimiento.

SEGUIMIENTO.

Se registró el inicio de seguimiento desde el ingreso al INCMNSZ, el cual concluyó en el desenlace primario que fue la pérdida del seguimiento por: 1) No acudir a consulta, 2) Muerte, 3) Cambio de lugar de residencia 4) Referencia a otra institución y 5) Otros; ó cuando terminara el período de seguimiento en Diciembre de 2006. En los casos en que el motivo de pérdida de seguimiento no fuese la muerte, se localizó al paciente y/o familiar vía telefónica para determinar el estado actual del paciente y si el caso lo requiriera solicitar reporte del certificado de defunción. En aquellos casos en que existió pérdida del seguimiento y no fue posible indagar el estado actual del paciente se consigno como: “no hay datos”.

VARIABLES.

- Nombre.
- Registro.
- Estado socioeconómico.
- Fecha de nacimiento.
- Edad.
- Sexo.
- Nivel escolar.
- Medio.
- Teléfono.
- Fecha de ingreso al INCMNSZ.
- Rigidez matutina.
- Artritis de tres o más articulaciones.

- Artritis de las articulaciones de las manos.
- Artritis simétrica.
- Nódulos reumatoides.
- Factor reumatoide en suero.
- Cambios radiológicos.
- Fecha de primera manifestación de AR.
- Fecha de diagnóstico de AR.
- Peso.
- Talla.
- Índice de masa corporal.
- Tabaquismo.
- Número de cigarrillos al día.
- Años de fumador.
- Ex-fumador (más de un año sin fumar).
- Índice tabáquico.
- Factor reumatoide al inicio (cualitativo y cuantitativo).
- Velocidad de sedimentación globular al inicio.
- Nódulos reumatoides.
- Diabetes mellitus.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Dislipidemia.
- Cardiopatía isquémica.
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Insuficiencia renal crónica.

- Cirugía de reemplazo (rodillas, caderas o ambas).
- Otras cirugías de reemplazo.
- Número de infecciones menores.
- Número de infecciones mayores.
- Fecha de última consulta a Reumatología (hasta 31 de Diciembre de 2006).
- Pérdida del seguimiento.
- Motivo de pérdida del seguimiento (no acudió a consulta, muerte, cambio de lugar de residencia, referencia a otra institución u otros).
- Defunción.
- Fecha de defunción.
- Causa de muerte.
- Evaluación de tratamiento farmacológico de acuerdo al índice de Von Korff.
- Evaluación de la co-morbilidad asociada de acuerdo al índice de Charlson.

DEFINICIONES.

Las siguientes definiciones son los criterios que se tomaron en cuenta, al efectuar la recolección de datos (Apéndice A), se anexan con la finalidad de estandarizar los criterios para la evaluación y elementos de juicio en los resultados.

FECHA DE PRIMERA MANIFESTACIÓN DE AR.

Aquella en que ocurre la primera manifestación atribuible a AR.

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE AR.

Aquella en que se hizo el diagnóstico, ya sea fuera del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (FINCMNSZ) o dentro del propio instituto (INCMNSZ, aunque no se reúnan los criterios suficientes de la ACR al momento del diagnóstico.

EX-FUMADOR.

Cuando el pacientes cumplió ininterrumpidamente un año o más sin fumar.

ÍNDICE TABÁQUICO.

Se calculó de acuerdo al número de cigarrillos por mes.

DIABETES MELLITUS.

Cuando el diagnóstico fuera realizado por un médico dentro de INCMNSZ y/o FINCMNSZ, previo o en el momento de su ingreso al instituto. De acuerdo a los criterios de clasificación para Diabetes Mellitus en el momento de la inclusión en el estudio.

NÓDULOS REUMATOIDES.

Nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxta-articulares, observadas por un médico, previo o al momento de su ingreso al instituto.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA.

Cuando el diagnóstico halla sido realizado por un médico dentro de INCMNSZ y/ó FINCMNSZ, previo o en el momento de su ingreso al instituto. De acuerdo a los criterios de clasificación para Hipertensión Arterial Sistémica en el momento de la inclusión en el estudio.

DISLIPIDEMIA.

Cuando el diagnóstico fuera realizado por un médico dentro de INCMNSZ y/ó FINCMNSZ, previo o en el momento de su ingreso al instituto; tomándose como referencia los valores dados por el laboratorio en el momento de la toma de muestra sanguínea para colesterol total, triglicéridos, HDL y/ó LDL (esto debido a que los pacientes fueron recolectados en diversos períodos de tiempo y los niveles recomendados como normales han variado a lo largo del tiempo, según diversas asociaciones internacionales).

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

Cuando el diagnóstico fuera realizado por un médico dentro de INCMNSZ y/ó FINCMNSZ, previo o en el momento de su ingreso al instituto.

INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA.

Cuando el diagnóstico fuera realizado por un médico dentro de INCMNSZ y/ó FINCMNSZ, previo o en el momento de su ingreso al instituto.

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.

Cuando el diagnóstico fuera realizado por un médico dentro de INCMNSZ y/ó FINCMNSZ, previo o en el momento de su ingreso al instituto.

CIRUGÍA DE REEMPLAZO (RODILLA, CADERA U OTROS).

Cuando se fuera realizado artroplastía total de rodillas, cadera u otra articulación, antes o durante el ingreso al estudio.

NÚMERO DE INFECCIONES MENORES.

Incluye: vías respiratorias altas, celulitis, absceso de tejidos blandos, infección urinaria baja, conjuntivitis, gastroenteritis (con excepción de fiebre tifoidea).

NÚMERO DE INFECCIONES MAYORES.

Incluye: 1) Aquellas menores que se compliquen con septicemia o choque séptico y 2) Vías respiratorias bajas, urinaria alta, fiebre tifoidea, artritis séptica, herpes zoster, peritonitis, absceso en órganos internos, y todas las no incluidas como menores.

*No fue necesario diagnóstico bacteriológico.

FECHA DE ÚLTIMA CONSULTA EN REUMATOLOGÍA.

Se consignó la fecha en que fué visto por última vez en la consulta de reumatología, y en el caso de hospitalización la fecha de alta; más próximas al 31 de Diciembre de 2006.

PÉRDIDA DEL SEGUIMIENTO.

Se consignó como pérdida del seguimiento en los casos en que dejó de acudir a consulta, muerte, cambio de lugar de residencia, referencia a otra institución y otros.

DEFUNCIÓN.

En los casos de muerte intra-hospitalaria se consignó de acuerdo a la nota de defunción y/o al certificado de defunción, en el caso de pérdida de seguimiento se localizó vía telefónica al paciente o familiares para conocer el estado de salud actual del paciente, en caso de muerte se solicitó copia del certificado de defunción determinando la causa de muerte como la primera anotada en el mismo, en los casos en que no se tuvo acceso al certificado de defunción se consignó de acuerdo a la información dada por los familiares y en el caso de no localizar al paciente y/o al familiar se consignó como “no hay datos”.

EVALUACIÓN DEL ESTADO DE ENFERMEDADES CRÓNICA DE ACUERDO A LA TERAPIA UTILIZADA.

Se utilizó una escala validada para la calificación de enfermedad crónica desarrollado por Von Korff M³⁸. De acuerdo a las siguientes definiciones.

Enfermedad crónica	Clases de Medicación	Puntaje
Enfermedad cardíaca	(1) anticoagulantes, hemostáticos	3 puntos por clase 1
	(2) agentes cardíacos, inhibidores de la ECA	4 puntos por clase 2
	(3) Diuréticos de Asa	5 puntos por clase 3

Enfermedad respiratoria	(1) isoproterenol (2) Agentes betaadrenérgicos (3) Productos de Xantinas (4) Productos respiratorios como broncodilatadores y mucolíticos pero excluyendo la cromolina. (5) Epinefrina	2 puntos por clase 1 3 puntos por 2 o más clases
Asma, reumatismo	glucocorticoides	3
Artritis reumatoide	Fármaco modificador de la enfermedad	3
Cáncer	Antineoplásicos.	3
Enfermedad de Parkinson	Levo-dopa.	3
Hipertensión arterial sistémica.	(1) Antihipertensivos (excepto inhibidores de la ECA) o bloqueadores de canales de calcio. (2) Beta bloqueo ó diuréticos.	1 punto sí clase 2 únicamente 2 punto sí clase 1
Diabetes Mellitus	Insulina y/ó hipoglucemiantes orales	2
Epilepsia	Anticonvulsivos	2
Asma, rinitis.	Cromolina.	2
Acné.	(1) Tretinoína antiacné (2) Macrólidos tópicos	1 punto por cada clase con dos o más prescripciones
Úlcera péptica	Inhibidores H2 o inhibidor de la bomba de protones	1
Glaucoma	Mióticos oftálmicos	1
Gota, hiperuricemia.	Agentes anti-ácido úrico.	1
Colesterol alto.	Antilipémicos	1
Migraña	Derivados de ergotamina	1
Tuberculosis	Agentes antifímicos	1

Interpretación:

Puntaje de enfermedad crónica	Razón de probabilidad ajustada para hospitalización	Razón de probabilidad ajustada para muerte
0	1.00	1.00
1	1.37	1.20
2	1.66	1.96
3	1.61	1.99
4	2.28	2.94
5	2.82	4.01
6	3.09	5.62
≥ 7	5.02	9.84

Limitaciones

- Algunos de los agentes descritos no son comúnmente prescritos.
- Algunas infecciones crónicas como el SIDA o la hepatitis viral C no son representadas.

EVALUACIÓN DE LA COMORBILIDAD DEL PACIENTE.

Se utilizó una escala validada para la calificación de la comorbilidad, la valoración de la cuenta combinada de relación condición edad y sobrevida estimada a 10 años en porcentaje de acuerdo al índice desarrollado por Charlson ⁶, de acuerdo a las siguientes definiciones:

- Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG.
- Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente a tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén

tomando estos tratamientos, pero no podemos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales.

- Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de *by-pass* arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm. de diámetro.
- Enfermedad cerebro-vascular (AVC): pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio.
- Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.
- Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.
- Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes y artritis reumatoide.
- Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por una úlcera y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras.
- Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica.
- Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta.
- Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición.

- Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida.
- Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar.
- Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas.
- Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas.
- Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldestrom y mieloma.
- Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).
- Tumor o neoplasia sólida con metástasis.
- Sida definido: no incluye portadores asintomáticos.

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

Comentarios:

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (Charlson M, J Chron Dis 1987; 40: 373-83). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente

a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos. Tiene la limitación de que la mortalidad del sida en la actualidad no es la misma que cuando se publicó el índice.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó análisis estadístico descriptivo, con cálculo de medias, modas, medianas, desviación estándar y distribución de frecuencias.

Posteriormente se efectuó un análisis univariado, comparando cada variable en las defunciones contra las no defunciones, mediante estadística paramétrica y no paramétrica, según el tipo y distribución de la variable, con cálculo de prueba exacta de Fisher o chi cuadrada según fue el caso.

Finalmente, de acuerdo con los resultados obtenidos en el análisis previo, se llevó a cabo un análisis de regresión logística.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

REGISTRO DE DATOS.

*Se anexa una copia del protocolo (plan) que se empleó en la recopilación de datos (apéndice A).

RESULTADOS.

De una cohorte de 553 pacientes con AR que acudieron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, de modo consecutivo a partir del 1 de Enero de 1987 y hasta el 31 de Diciembre de 1996 se seleccionó un grupo de pacientes. Se capturaron 269 pacientes que cumplieron criterios de inclusión para el estudio. Se siguieron los pacientes desde su ingreso al Instituto hasta el 31 de Diciembre del 2006 tomándose como desenlace primario la defunción o el fin del período de estudio. Durante el seguimiento se detectaron 42 defunciones que correspondieron al 15.6%.

De los 269 pacientes reunidos 32 (11.9%) eran del género masculino y 237 (88.1%) del género femenino; el tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 13.4 años en promedio (± 6.3 años); el tiempo de evolución desde el momento del diagnóstico fue de 16.8 años en promedio (± 8 años) y el tiempo de evolución a partir de la primera manifestación de la AR fue de 19.5 años en promedio (± 8.7 años).

La tabla 1 muestra las principales características demográficas de los pacientes al momento de su ingreso al estudio. La media de edad fue de 41.6 ± 12.8 años; con una media de escolaridad de 8 ± 4.2 años; con un índice tabáquico de 96.6 ± 244.3 cigarrillos/mes e IMC de 24.1 ± 4.4 ; entre otras. La tabla 2 muestra el análisis de seguimiento en años en donde se observa que el seguimiento total fue de 3590.7 años/paciente con un total de 42 defunciones; con una tasa de mortalidad (TME) total de 12 por 1000 años/persona (95% IC 8.8-16.1); en donde se destacan las tasas más altas de mortalidad entre los años 6 a 7 con

29.3 (95% IC 14-61.5), los años 12 a 13 con 33.2 (12.5-88.5) y los años 14 a 15 con una TME de 26.4 (95% IC 6.6-105.6) por 1000 años/persona.

Las frecuencias de las principales variables estudiadas incluyendo la evaluación del tratamiento y co-morbilidad del grupo de estudio se demuestran en la tabla 3; donde se destaca que el 84.4% (n=227) de los pacientes fueron factor reumatoide positivo, el 80.7% (n=217) tuvieron cambios radiológicos al momento de ingreso al estudio y 30.9% (n=83) fumaban. En cuanto a la co-morbilidad 5.6% (n=15) padecían Diabetes Mellitus y 1.1% (n=3) tenían antecedente de tumor sólido maligno (dos Cáncer de mama y uno de ellos cáncer papilar de tiroides). En relación al tratamiento 58% (n=158) tenían el antecedente o el uso actual de glucocorticoides a largo plazo. Además se observa que el 49.4% (133) tuvieron pérdida del seguimiento antes del término del estudio, aunque hay que mencionar que de éstos el 15.6% correspondieron a las defunciones y el resto principalmente fue por abandono a la consulta de reumatología. En todos los casos se investigó vía telefónica y se logró obtener, el estado de salud actual de los pacientes para descartar la presencia del desenlace primario (muerte) en aquellos pacientes en los que se perdió el seguimiento; lográndose un 100% de registro de datos completos.

De las 42 (15.5%) defunciones detectadas; 10 (23.8%) fueron del género masculino y 32 (76.2%) correspondieron al género femenino. En la tabla 4 se muestran las causas específicas de muerte y sus frecuencias; las cuales agrupándolas corresponden a 42.9% por causas infecciosas, 28.6% por causas cardiovasculares (cardiopatía isquémica) y 19% a causas neoplásicas.

Para la comparación de las variables entre los grupos correspondientes a defunción contra no defunción se realizó un análisis de contingencia cuyos resultados se muestran en la tabla 5; las variables que demostraron diferencias significativas fueron tabaquismo con 48% contra 28% con una razón de momios (RM) de 2.96 [95% IC(intervalo de confianza) 1.20-4.62] con $p=0.017$, Diabetes Mellitus 17% contra 4% con RM de 5.42 (95% IC 1.85-15.9) con $p=0.004$, cardiopatía isquémica 5% contra 0% con RM de 6.62 (95% IC 4.97-8.81) con $p=0.024$, género masculino 24% contra 10% con RM de 2.88 (95% IC 1.25-6.64) con $p=0.018$, EPOC 12% contra 1% con RM de 10 (95% IC 2.29-43.12) con $p=0.003$ y uso de glucocorticoides 76% contra 54% con RM de 2.65 (95% IC 1.24-5.65) con $p=0.010$; aunque es de importancia mencionar que tanto el género masculino y el antecedente de cardiopatía isquémica son hallazgos cuestionables debido al bajo número de pacientes incluidos con dichas variables. Cabe mencionar que algunos pacientes se trataron por primera vez fuera del Instituto; por ello las variables correspondientes a dosis, tiempo de uso y fármaco específico rara vez pueden evaluarse retrospectivamente.

Con estos hallazgos se seleccionaron las variables con diferencias significativas y con tendencia a las mismas para realizar un análisis de regresión logística excluyendo a la edad como variable; como se muestra en la tabla 6, y en donde cabe destacar que no fue consistente la relación de mortalidad con antecedente de tabaquismo y el género masculino; sin embargo, persistió dicha relación con el uso de glucocorticoides a largo plazo con RM de 2.45 (95% IC 1.10-5.44) con $p=0.027$, con DM con RM de 4.63 (95% IC 1.38-15.54) con $p=0.013$ y con EPOC con RM de 7.8 (95% IC 1.54-39.74) con $p=0.027$. Demostrándose consistentemente como variables de importancia relacionada con la defunción en este estudio. Además se demostró una adecuada correlación del índice

ajustado de mortalidad de la escala de Von Korff con la mortalidad en este estudio con una correlación de Pearson de 0.243 ($p=0.0001$) y con el porcentaje de supervivencia estimado de la escala de Charlson con una correlación de Pearson de 0.0268 ($p=0.0001$) (datos no mostrados).

Tabla 1. Principales características descriptivas.

Variable	N	Media±(DE)	Mínimo	Máximo
Edad*	269	41.6±(12.8)	16	73
Escolaridad*	213	8±(4.2)	0	17
Peso ⁺	267	58.3±(11.5)	32	101
Talla [#]	262	1.6±(0.08)	1.3	1.8
IMC	262	24.1±(4.4)	14.8	42.6
Índice Tabáquico	269	96.6±(244.3)	0	1800
VSG ⁻	262	36.2±(13.7)	0	70
I.A.H.	269	2.4±(1.3)	1	5
I.E.C.	269	4±(2.7)	0	15
I.A.M.	269	3.9±(3)	1	9.8

*Años

+Kgm

#Metros

-mm/hr

Ver apéndice B para las abreviaturas

Tabla 2. Análisis de la tasa de mortalidad de acuerdo al tiempo de seguimiento.

Año	Años/persona	Defunción	Tasa Mort. X1000años/per	95% IC
0-1	265.1	2	7.5	1.8-30.2
1-2	260.9	2	7.6	1.9-30.6
2-3	260	0	0	
3-4	259.1	1	3.9	0.5-27.4
4-5	254.3	4	2.0	8.2-47.2
5-6	247.2	2	8.1	2-32.2
6-7	238.1	7	29.3	14-61.5
7-8	235.3	0	0	
8-9	228.8	4	17.5	6.6-46.6
9-10	210.2	2	9.5	2.4-38
10-11	197	0	0	
11-12	160.9	1	6.2	0.9-44.1
12-13	120.4	4	33.2	12.5-88.5
13-14	90.7	2	22	5.5-88.2
14-15	75.7	2	26.4	6.6-105.6
>15	486.2	9	18.5	9.6-35.6
Total	3590.7	42	12	8.8-16.1

Tabla 3. Frecuencias de las principales variables estudiadas.

Variable	n(%)	Variable	n(%)
Nódulos Reumáticos	36(13.4)	Diuréticos	3(1.1)
Factor Reumatoide	227(84.4)	Glucocorticoides	156(58)
Cambios Radiológicos	217(80.7)	FARMEs	130(48.3)
Tabaquismo	83(30.9)	Antineoplásicos	2(0.7)
Diabetes Mellitus	15(5.6)	Antidiabéticos	15(5.6)
Hipertensión Arterial Sistémica	29(10.8)	Anticomociales	2(0.7)
Dislipidemia	21(8)	Antiulcerosos	56(20.8)
Cardiopatía isquémica	2(0.7)	Antiglaucomatosos	3(1.1)
Insuficiencia cardiaca congestiva	2(0.7)	Antilipídicos	4(1.5)
Insuficiencia renal crónica	0(0)	Beta-bloqueo	12(4.5)
Cirugía de reemplazo	11(4.1)	Bloqueo canal de calcio	8(3)
Pérdida del seguimiento	133(49.4)	Enfermedad hemática	20(7.4)
Tratamiento respiratorio	3(1.1)	Enfermedad renal	3(1.1)
Anticoagulante y antiplaquetario	10(3.7)	Tumor sólido maligno	3(1.1)
Drogas cardiacas	4(1.5)	Inhibidores de la ECA	11(4.1)

Ver apéndice B para abreviaturas.

Tabla 4. Causas específicas de defunción.

Causa de Defunción	n(%)
Cardiopatía Isquémica	12(28.6%)
Insuficiencia Renal Crónica Terminal	3(7.1)
Neumonía	13(30.9%)
Neumonía Atípica	1(2.4%)
Neumonía Focos Múltiples	1(2.4%)
CA de Mama	3(7.1%)
Cáncer Cervicouterino	1(2.4%)
Cáncer Gástrico	1(2.4%)
Cáncer Pulmonar	3(7.1%)
Evento Vascular Cerebral	1(2.4%)
Coagulación Intravascular	1(2.4%)
Piocolocisto	1(2.4%)
Hemorragia Pulmonar	1(2.4%)

Tabla 5. Análisis de contingencia.

Variable	Defunción N=42 (%)	No defunción N=225 (%)	Razón de momios	95% IC	valor de p*
Género masculino	10(24)	22(10)	2.88	1.25-6.64	0.018
Estado S.E. bajo	33(82)	186(85) ¹	0.31	0.33-1.99	0.634
Tabaquismo	20(48)	62(28) ³	2.96	1.20-4.62	0.017
Factor reumatoide	35(83)	195(87) ³	0.71	0.29-1.77	0.460
Nódulos reumatoides	3(7)	24(11)	0.64	0.18-2.24	0.780
Cambios radiológicos	28(66)	187(84) ²	0.39	0.18-0.80	0.016
Diabetes mellitus	7(17)	8(4)	5.42	1.85-15.9	0.004
Hipertensión arterial	6(14)	23(10)	1.46	0.55-3.84	0.423
Dislipidemia	4(10)	16(7) ⁴	1.38	0.43-4.39	0.529
Cardiopatía isquémica	2(5)	0(0)	6.62	4.97-8.81	0.024
EPOC	5(12)	3(1) ⁵	10.0	2.29-43.62	0.003
Cirugía de reemplazo	2(5)	9(4)	1.2	0.25-5.76	0.686
Glucocorticoides	32(76)	123(54)	2.65	1.24-5.65	0.010
FARMEs	23(55)	105(47)	1.38	0.71-2.68	0.401

*Determinados mediante chi cuadrada o prueba exacta de fisher

1 n=219, 2 n=215, 3 n=223, 4 n=216 y 5 n=8.

Ver apéndice B para abreviaturas.

Tabla 6. Análisis de regresión logística.

Variable	Razón de momios	95% IC	Valor p
Género masculino	1.60	0.51-4.98	0.420
Tabaquismo	2.02	0.83-4.89	0.120
Índice tabáquico	1.0	0.99-1.02	0.728
Diabetes mellitus	4.63	1.38-15.54	0.013
EPOC	7.8	1.54-39.74	0.013
Glucocorticoides	2.45	1.10-5.44	0.027

Ver apéndice B para abreviaturas.

DISCUSIÓN.

En este trabajo mostramos la tasa de mortalidad en pacientes con AR seguidos por un período de 10 años, así como las causas específicas de muerte. Además presentamos la relación de diversas variables clínicas, serológicas, comorbilidad y relación de tratamiento con la misma.

En nuestro estudio se encontró una TME de 12 por 1000 años/persona, lo cual se corresponde a los estudios publicados por Mitchell en 1986, Pincus en 1994 y Book en 2005, en donde los años de seguimiento fueron similares; mientras que en las publicaciones en donde la TME ha sido consistentemente más alta son aquellos estudios con tiempo de seguimiento significativamente mayor. A pesar de que hubo un alto porcentaje de pérdida del seguimiento de los pacientes, en donde se incluyó la defunción; en todos los casos estudiados se logró conocer su desenlace, incluyendo la causa de la muerte.

Encontramos una relación consistente entre la mortalidad y la edad, sin embargo debe discernirse si este hallazgo es debido a una relación directa de la mortalidad con el aumento en la edad ó relacionado a un mayor tiempo de evolución de la enfermedad, por lo cual deberían realizarse estudios posteriores en donde se controlen dichas variables. En cuanto a los hallazgos de la relación entre el género masculino con una mayor mortalidad, tenemos la limitación del bajo número de muestra captada para este estudio, sin embargo, es un aspecto que debe tomarse en cuenta y estudiarse en trabajos posteriores en donde se incluya un mayor número de pacientes varones. En estudios previos se ha demostrado asociación de mortalidad con la presencia de factor reumatoide como el estudio de Chahata

en 2001, sin embargo dicha asociación no fue demostrada en nuestro estudio al igual que los resultados publicados por Book en 2005 y Pincus en 2006; nosotros consideramos que dicha falta de relación en este trabajo puede estar contribuida debido a que este estudio es realizado en una unidad médica de referencia y por lo tanto a un alto porcentaje de seropositividad para factor reumatoide en los pacientes incluídos en el estudio. Así mismo en este estudio tampoco se encontró relación de la mortalidad con el IMC como lo muestran los resultados publicados por Iacovino en 2002, y que puede ser explicado debido a que en dicho estudio la población con AR e IMC bajo fue comparada con población sana e IMC normal y nuestro estudio comparó pacientes con AR e IMC normal. La ausencia de relación de mortalidad con la presencia de nódulos reumatoides a diferencia de lo publicado por otros autores puede ser debido al bajo número de pacientes con éstos en el grupo de estudio de defunción. Tanto en el análisis de contingencia como en el de regresión logística encontramos asociación de mortalidad con tabaquismo y EPOC, lo cual es un hallazgo esperado debido a que las causas principales de muerte son asociadas al mismo, como lo son cardiopatía isquémica, neoplasias principalmente de vías respiratorias e infecciones de vías respiratorias.

Se encontró una relación consistente con el uso de glucocorticoides la cual incluso se mantuvo en el análisis de regresión logística, lo cual podría indicar un factor independiente a la AR en la mortalidad de este grupo de pacientes. Así mismo, al estudiar las causas de mortalidad por grupos observamos principalmente a las infecciones, por lo cual hay dos aspectos importantes a comentar: a) la diferencia en la frecuencia de mortalidad con infecciones a lo publicado en otros estudios puede ser debido al alto porcentaje en el uso de glucocorticoides lo cual puede indicar a los mismos como factor

independiente para infecciones en los pacientes con AR y b) debe tomarse en cuenta que probablemente el aumento en la mortalidad por causas infecciosas puede deberse a que a lo largo del tiempo se ha aceptado el uso de un tratamiento más agresivo para la actividad de la enfermedad lo cual puede estar asociado a una mayor inmunosupresión con los efectos secundarios que esto implicaría. Lo anterior sugiere la necesidad de realizar ensayos clínicos controlados que mejoren las limitaciones de los estudios retrospectivos con la finalidad de determinar el papel del tratamiento inmunosupresor y el uso de glucocorticoides como factores independientes de mortalidad en pacientes con AR. Aunque el objetivo y diseño del estudio no fue para validar las escalas utilizadas en la evaluación del tratamiento y comorbilidad (Escala de Von Korff M y Escala de Charlson M, respectivamente); el análisis estadístico demostró una adecuada correlación estadísticamente significativa; lo cual sugiere que dichas escalas podrían ser evaluadas para su validación y uso posterior en los estudios de mortalidad en pacientes con AR.

Sin embargo es importante mencionar que nuestro estudio tiene las limitaciones conocidas del diseño retrospectivo en donde destaca el que en algunos pacientes a su ingreso al instituto tenían diversos tiempos de evolución de la enfermedad en muchas ocasiones con tratamientos previos que incluyeron FARMES y glucocorticoides en donde en la mayoría de las ocasiones no se pudo registrar de forma precisa el fármaco específico utilizado, las dosis y el tiempo de uso del mismo; lo cual limita el procesamiento e interpretación de los datos y la homogenización de la muestra.

En curso se encuentra la información de mortalidad por edad y género durante la década de estudio de la población general, lo que completará el estudio.

APÉNDICE A

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
PROYECTO: MORTALIDAD EN AR

Nombre					
Registro				Estado socioeconómico	
Fecha de nacimiento	dd/mm/aa			Nivel Escolar	
Edad	Años			Medio	
Sexo	1 - masc	0 - fem			Rural
				Teléfono	
Fecha de ingreso al INCMNSZ	año	mes	día		
1.- Rigidez matutina (al menos seis semanas)	sí	no	nhd	Rigidez matutina en las articulaciones y alrededor de ellas por lo menos de una hora de duración antes de la mejoría máxima	
2.- Artritis de tres o más articulaciones (al menos seis semanas)	sí	no	nhd	Al menos tres áreas articulares deben tener simultáneamente hinchazón de tejidos blandos o derrame (no sólo crecimiento óseo), observado por un médico. Las 14 áreas articulares posibles son: interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas (MTF), derechas e izquierdas	
3.- Artritis de las articulaciones de las manos (al menos seis semanas)	sí	no	nhd	Al menos un área articular inflamada, según se describe antes, de la muñeca, metacarpofalángica o interfalángica proximal	
4.- Artritis simétrica (al menos seis semanas)	sí	no	nhd	Afección simultánea de las mismas áreas articulares (como en 2) en ambos lados del cuerpo (el trastorno bilateral de IFP, MCF y MTF es aceptable sin absoluta simetría)	
5.- Nódulos reumatoides	0 sí	no	nhd	Nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, observadas por un médico	
6.- Factor reumatoide en suero	0 sí	no	nhd	Demostración de cantidades anormales de "factor reumatoide" en el suero por un método que sea positivo en menos de 5% de la población de controles normales	
7.- Cambios radiológicos	sí	no	nhd	Cambios radiológicos típicos de artritis reumatoide en la radiografía PA de manos y muñecas, los cuales deben incluir erosiones o descalcificación inequívoca localizada o más acentuada en zonas adyacentes a las articulaciones afectadas (los cambios de osteoartritis únicamente no califican)	
Total de puntos	0				
Artritis reumatoide	sí	no			

* Según Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis Rheum. 1988; 31:315-324

Fecha de 1era Manifestación AR	año	mes	día
Fecha diagnóstico AR	año	mes	día
Peso			
Talla			
IMC	#¡VALOR!		
Tabaquismo	sí	no	nhd
Número de cigarrillos al día			
Años de fumador			

Ex - fumador (>/año sin fumar)	<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> nhd
Índice tabaquico	<input type="text"/>		
Factor reumatoide	<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> nhd
Nódulos reumatoides	<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> nhd
Diabetes	<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> nhd
Hipertensión arterial sistémica	<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> nhd
Dislipidemia	<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> nhd
Cardiopatía isquémica	<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> nhd
ICC	<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> nhd
IRC	<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> nhd
Cirugía de reemplazo	<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> nhd
Rodilla	<input type="checkbox"/> Der	<input type="checkbox"/> Izq	<input type="checkbox"/> Ambas
Cadera	<input type="checkbox"/> Der	<input type="checkbox"/> Izq	<input type="checkbox"/> Ambas
Otro especificar	<input type="text"/>		
Número de infecciones menores	<input type="text"/>		
Número de infecciones mayores	<input type="text"/>		
Fecha de última consulta (Reuma) (hasta 30 dic 2007)	<input type="text"/> año	<input type="text"/> mes	<input type="text"/> día <input type="checkbox"/> nhd
Pérdida al seguimiento	<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> nhd
Motivo pérdida al seguimiento:	1- No acudió a consulta <input type="checkbox"/> 2- Muerte <input type="checkbox"/> 3- Cambio de lugar de residencia <input type="checkbox"/> 4- Referencia a otra institución <input type="checkbox"/> Otros <input type="text"/> <input type="checkbox"/>		
Defunción:	<input type="checkbox"/> sí	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> nhd
Fecha de defunción	<input type="text"/> año	<input type="text"/> mes	<input type="text"/> día <input type="checkbox"/> nhd
Causa de muerte	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> nhd		

Descripción

¿ Estás evaluando a una persona para enfermedad crónica basada en el tratamiento que recibe?
Número de las diferentes clases de drogas prescritas para enfermedad respiratoria (excepto Cromogina)
Número de prescripciones de medicamentos para acné
El paciente esta recibiendo:
¿ Anticoagulantes y antiplaquetarios ?
¿ Drogas cardíacas ?
¿ Inhibidores de la ECA ?
¿ Diurético para enfermedad cardiaca ?
¿ Glucocorticoides largo plazo ?
¿ FARME ?
¿ Antineoplásicos ?
¿ Antiparkinsonianos ?
¿ Antidiabéticos ?
¿ Anticonvulsivantes ?
¿ Cimetidina o antiulcerosos ?
¿ Antiuricémicos ?
¿ Tto. para glaucoma ?
¿ Antilipídicos ?
¿ Antimigrañosos ?
¿ Antifímicos ?
¿ B-Bloqueo o diurético para HTA ?
¿ Antihipertensivo ? Bloqueador de canal de calcio

Si	No
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Si	No
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Si	No
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Si	No
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Si	No
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Si	No
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Si	No
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Si	No
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Si	No
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Si	No
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Si	No
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Si	No
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Calculo
Datos completos
¿ Evaluación apropiada ?
Índice de enfermedad crónica
OR ajustado para hospitalización
OR ajustado para muerte

Resultado
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>

Relativo a alguien con enfermedad crónica

* Von Korff M, wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. J Clin Epidemiol. 1992; 45: 197-203.
--

Edad del paciente

Años

- ¿ SIDA ?
- ¿ EVC ?
- ¿ Enfermedad pulmonar crónica ?
- ¿ ICC ?
- ¿ Enfermedad del tejido conectivo ?
- ¿ Demencia ?
- ¿ Hemiplejia ?
- ¿ Leucemia ?
- ¿ Linfoma maligno ?
- ¿ Infarto al miocardio ?
- ¿ Enfermedad vascular periférica ?
- ¿ Enfermedad ulcerosa ?

Si	No
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Diabetes mellitus No

Sin daño a órgano Con daño a órgano

Enfermedad hemática No

Leve Moderado Grave

Enfermedad renal No

Leve Moderado Grave

Tumor sólido maligno No

No metastásico Metastásico

Evaluación

Carga de índice de comorbilidad

Cuenta combinada de relación condición y edad

Sobrevida estimada a 10 años %

*Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987; 40: 373-83

APÉNDICE B

ABREVIATURAS.

FINCMNSZ	Fuera del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
TME	Tasa de mortalidad estandarizada
FARMEs	Fármacos modificadores de la enfermedad
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IMC	Índice de masa corporal
IC	Intervalo de confianza
VSG	Velocidad de sedimentación globular
I.A.H.	Índice ajustado de hospitalización
I.E.C.	Índice de enfermedad crónica
I.A.M.	Índice ajustado de mortalidad
% S.V. Est.	Porcentaje de sobrevida estimada
DE	Desviación estándar
Est. S.E.	Estado socio-económico
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

REFERENCIAS:

1. Allebeck P. Increased mortality in rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 11(2):81-6, 1982.
2. Allebeck P., Rodvall Y., Allander E. Mortality in rheumatoid arthritis, particularly as regards drug use. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 14(2):102-8, 1985.
3. Anderson ST. Mortality in rheumatoid arthritis: do age and gender make a difference?. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. 25(5):291-6, 1996.
4. Arnett FC., Edworthy SM., Bloch DA. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis rheumatism. 31: 315-324, 1988.
5. Book C., Saxne T., Jacobsson LT. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *Journal of Rheumatology*. 32(3):430-4, 2005.
6. Charlson ME., Pompei P., Ales KL., MacKenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 40 (5): 373-383, 1987.

7. Chehata JC., Hassell AB., Clarke SA., Matthey DL., Jones MA., Jones PW., Dawes PT. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology*. 40(4):447-52, 2001.
8. Coste J., Jouglu E. Mortality from rheumatoid arthritis in France, 1970-1990. *International Journal of Epidemiology*. 23(3):545-52, 1994.
9. Fries JF., Bloch DA. Mortality in rheumatoid arthritis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 58(11):723-4, 1999.
10. Gabriel SE., Crowson CS., O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades?. *Journal of Rheumatology*. 26(12):2529-33, 1999.
11. Guedes C., Dumont-Fischer D., Leichter-Nakache S., Boissier MC. Mortality in rheumatoid arthritis *Revue du Rhumatisme (English Edition)*. 66(10):492-8, 1999.
12. Hakoda M., Oiwa H., Kasagi F., Masunari N., Yamada M., Suzuki G., Fujiwara S. Mortality of rheumatoid arthritis in Japan: a longitudinal cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 64(10):1451-5, 2005.
13. Iacovino JR. Population-based mortality outcome of rheumatoid arthritis in females. *Journal of Insurance Medicine (Seattle)*. 34(2):86-8, 2002.

14. Jacobsson LT., Knowler WC., Pillemer S., Hanson RL., Pettitt DJ., Nelson RG., Del Puente A., McCance DR., Charles MA., Bennett PH. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis & Rheumatism*. 36(8):1045-53, 1993.
15. Kremers HM., Nicola PJ., Crowson CS., Ballman KV., Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 50(11):3450-7, 2004.
16. Kroot EJ., van Leeuwen MA., van Rijswijk MH., Prevoo ML., Van 't Hof MA., van De Putte LB., van Riel PL. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 59(12):954-8, 2000.
17. Laakso M., Mutru O., Isomaki H., Koota K. Cancer mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 13(3):522-6, 1986.
18. Lindqvist E., Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 58(1):11-4, 1999.
19. Linos A., Worthington JW., O'Fallon WM., Kurland LT. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: a study of incidence, prevalence, and mortality. *American Journal of Epidemiology*. 111(1):87-98, 1980.

20. Maiden N., Capell HA., Madhok R., Hampson R., Thomson EA. Does social disadvantage contribute to the excess mortality in rheumatoid arthritis patients?. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 58(9):525-9, 1999.
21. Mutru O., Laakso M., Isomaki H., Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *British Medical Journal Clinical Research Ed.* 290(6484):1797-9, 1985.
22. Myllykangas-Luosujarvi R., Aho K., Isomaki H. Mortality from cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 24(2):76-8, 1995.
23. Myllykangas-Luosujarvi R., Aho K., Kautiainen H., Isomaki H. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 22(6):1065-7, 1995.
24. Peltomaa R., Paimela L., Kautiainen H., Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 61(10):889-94, 2002.
25. Pincus T., Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously--predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *Journal of Rheumatology*. 13(5):841-5, 1986.

26. Pincus T., Sokka T. Quantitative measures for assessing rheumatoid arthritis in clinical trials and clinical care. *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology*. 17(5):753-81, 2003.
27. Pincus T., Sokka T. Quantitative target values of predictors of mortality in rheumatoid arthritis as possible goals for therapeutic interventions: an alternative approach to remission or ACR20 responses?. *Journal of Rheumatology*. 28(7):1723-34, 2001.
28. Rasker JJ., Cosh JA. The natural history of rheumatoid arthritis over 20 years. Clinical symptoms, radiological signs, treatment, mortality and prognostic significance of early features. *Clinical Rheumatology*. 6 Suppl 2:5-11, 1987.
29. Reilly PA., Cosh JA., Maddison PJ., Rasker JJ., Silman AJ. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 49(6):363-9, 1990.
30. Riise T., Jacobsen BK., Gran JT., Haga HJ., Arnesen E. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clinical Rheumatology*. 20(2):123-7, 2001.
31. Savolainen A., Isomaki H., Myllykangas-Luosujarvi R., Aho K. Trends in mortality of patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 29(1):29-37, 2000.

32. Sihvonen S., Korpela M., Mustila A., Mustonen J. The predictive value of rheumatoid factor isotypes, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, and antineutrophil cytoplasmic antibodies for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 32(11):2089-94, 2005.
33. Singer RB. Mortality in rheumatoid arthritis patients treated with or without methotrexate. *Journal of Insurance Medicine (Seattle)*. 35(3-4):144-9, 2003.
34. Singer RB. Mortality in rheumatoid arthritis: experience in four clinical series compared with the experience in the 1983 medical impairment study. *Journal of Insurance Medicine (Seattle)*. 30(2):88-95, 1998.
35. Symmons DP. Looking back: rheumatoid arthritis--aetiology, occurrence and mortality. *Rheumatology*. 44 Suppl 4:iv14-iv17, 2005.
36. Turesson C., Matteson EL. Signs of systemic disease are strong determinants of mortality in rheumatoid arthritis: comment on the article by Navarro-Cano et al.. *Arthritis & Rheumatism*. 50(5):1695-6; author reply 1696-7, 2004.
37. Turesson C., O'Fallon WM., Crowson CS., Gabriel SE., Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 29(1):62-7, 2002.

38. Von Korff M., Wagner ED., Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *Journal of Clinical Epidemiology*. 45 (2): 197-203, 1992.
39. Wolfe F., Michaud K., Gefeller O., Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 48(6):1530-42, 2003.
40. Wolfe F., Mitchell DM., Sibley JT., Fries JF., Bloch DA., Williams CA., Spitz PW., Haga M., Kleinheksel SM., Cathey MA. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 37(4):481-94, 1994.
41. Wong JB., Ramey DR., Singh G. Long-term morbidity, mortality, and economics of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 44(12):2746-9, 2001.