



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL  
ESTADO**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**TESIS**

**CAUSAS DE MORTALIDAD NO REUMATOLÓGICA EN PACIENTES CON ARTRITIS  
REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA  
ENFERMEDAD SINTÉTICOS Y BIOLÓGICOS.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DR JUAN CARLOS REYES VILLARREAL**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. FEDRA CONSUELO IRAZOQUE PALAZUELOS**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**JULIO 2023**



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.

**CAUSAS DE MORTALIDAD NO REUMATOLÓGICA EN PACIENTES CON ARTRITIS  
REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD  
SINTÉTICOS Y BIOLÓGICOS  
264.2023**



---

DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN  
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



---

DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL  
ENCARGADO DE LA COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



---

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



---

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS  
TUTOR DE TESIS  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



---

DR. JUAN CARLOS REYES VILLARREAL  
MÉDICO RESIDENTE DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA  
Y AUTOR DE TESIS



GOBIERNO DE  
**MÉXICO**



**NUEVO  
ISSSTE**  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SALUD SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
DIRECCIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN

Oficio: No. **96.230.1.3.2/664/2023**  
Asunto: **Protocolo Retrospectivo Aprobado**

Ciudad de México a 06 de junio de 2023

**Dra. Fedra Irazoque Palazuelos**  
**Responsable del Proyecto**  
**Servicio Reumatología**  
**Presente.**

Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado: **Causas de mortalidad no reumatológica en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos.** El cual ha sido evaluado como **protocolo retrospectivo y/o sin riesgo** en sesión conjunta por los comités de Investigación. Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **264.2023.**

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio **Reumatología** el residente: **Dr. Juan Carlos Reyes Villarreal** a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

Así mismo deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

**ATENTAMENTE**

**Dr. Juan Antonio Pineda Juárez**  
**Enc de la Coordinador de Investigación**  
**En alcance al oficio 96.230.1.3.2/586/2023**

**Vo. Bo.**

**Dr. José Luis Aceves Chimal**  
**Enc. Subdirectora de Enseñanza e Investigación**  
**En alcance al oficio 096.230.1.3/175/2023**

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación.  
PMT/yfc\*



Av. Félix Cuevas No. 540, Col. Del Valle. C.P. 03229,  
Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX  
Teléfono: 52005003 Extensión: 14613

www.issste.gob.mx



## ÍNDICE

Resumen .....	5
Abstract .....	7
Introducción .....	9
Antecedentes.....	11
Pregunta de investigación.....	16
Justificación .....	16
Hipótesis .....	17
Objetivos .....	17
Metodología .....	18
Criterios de inclusión .....	18
Muestra .....	19
Variables .....	19
Procesamiento y análisis estadístico .....	21
Resultados .....	21
Discusión .....	34
Conclusión .....	36
Abreviaturas .....	37
Bibliografía .....	38

## **Resumen**

### **Introducción**

La artritis reumatoide ( AR ) es una enfermedad autoinmune sistémica inflamatoria y crónica que se asocia a discapacidad progresiva, complicaciones sistémicas, y muerte prematura. La AR se caracteriza por inflamación, hiperplasia sinovial, producción de autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA), clínicamente, sinovitis articular con deformidades articulares, y características sistémicas que incluyen alteraciones cardiovasculares, pulmonares, cutáneas, psicológicas etc.

Las causas de mortalidad a nivel mundial se han estudiado en diferentes poblaciones, pero en el servicio de Reumatología del CMN 20 de noviembre hemos observado mortalidad poco frecuente no usual secundaria al padecimiento reumatológico, por lo que no se conoce la magnitud del problema.

**Objetivo:** Describir las causas de mortalidad no reumatológica en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos.

**Material y métodos:** Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes atendidos en el servicio de Reumatología del CMN 20 de noviembre en el periodo comprendido entre enero 2003 y enero 2023. Se registraron las siguientes variables: Edad, sexo, comorbilidades, edad de diagnóstico, tiempo de evolución, terapia utilizada, en caso de defunción; fecha y diagnósticos de defunción.

Se utilizó el método estadístico descriptivo para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente. La asociación se determinará con análisis multivariado.

**Resultados:** Analizamos los expedientes de 72 pacientes con AR fallecidos de 2003 a 2023. 86% mujeres y 13.9% hombres, con edad media de 67 años, las causas mas frecuentes de muerte fueron: 62.5% por un proceso infeccioso, 8.3% de neoplasias, 6.9% patologías neurológicas, 6.9% origen cardiovascular, 4 pacientes por complicaciones gastrointestinales, 4.2% por enfermedad hepática, 2 por complicaciones no infecciosas pulmonares y 1 por causas renales.

Los sitios de infección documentados en este estudio fueron a nivel pulmonar en 21 pacientes, tejidos blandos 7 pacientes, gastrointestinal 7 pacientes, fallecieron 7 pacientes por infección COVID 19, 2 pacientes por infección a nivel articular, un paciente con infección vías urinarias y uno con endocarditis.

**Conclusiones:** Encontramos como primera causa de muerte a los procesos infecciosos, seguidas de neoplasias, causas neurológicas y cardiovasculares, lo cual no coincide con lo reportado en la literatura al ser principalmente las causas cardiovasculares. No se encontró relación entre los tratamientos utilizados por nuestros pacientes y la causa de defunción por lo que se deberá buscar otros factores que se puedan asociar.

**Palabras clave:** Artritis Reumatoide, Mortalidad, tratamiento

## **Abstract**

**Introduction:** Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic, systemic, and inflammatory autoimmune disease associated with progressive disability, systemic complications, and premature death. RA is characterized by inflammation, synovial hyperplasia, production of autoantibodies such as Rheumatoid Factor (RF) and Anti-Citrullinated Protein Antibodies (ACPA), joint synovitis with joint deformities, and systemic features including cardiovascular, pulmonary, cutaneous, and psychological alterations, among others.

Mortality causes have been studied in different populations worldwide, but at the CMN 20 de Noviembre Rheumatology service, we have observed uncommon and non-typical mortality related to rheumatological conditions, and the magnitude of the problem remains unknown.

**Objective:** To describe non-rheumatological causes of mortality in patients with rheumatoid arthritis undergoing treatment with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biologics.

**Materials and Methods:** We reviewed the medical records of patients attended at the CMN 20 de Noviembre Rheumatology service between January 2003 and January 2023. The following variables were recorded: age, sex, comorbidities, age at diagnosis, disease duration, therapy used, and in case of death, date and causes of death. Descriptive statistical methods were used for quantitative and qualitative variables, respectively. Associations were determined through multivariate analysis.



**Results:** We analyzed the medical records of 72 deceased patients with RA from 2003 to 2023. Of these, 86% were female and 13.9% were male, with a mean age of 67 years. The most frequent causes of death were: 62.5% died due to infectious processes, 8.3% due to neoplasms, 6.9% due to neurological pathologies, 6.9% due to cardiovascular origin, 4 patients due to gastrointestinal complications, 4.2% due to liver disease, 2 due to non-infectious pulmonary complications, and 1 due to renal causes.

Infections were documented in various sites, including 21 patients with pulmonary infections, 7 with soft tissue infections, 7 with gastrointestinal infections, 7 patients who died from COVID-19 infection, 2 patients with joint infections, 1 patient with urinary tract infection, and 1 with endocarditis.

**Conclusions:** Infectious processes were found to be the leading cause of death, followed by neoplasms, neurological, and cardiovascular causes. This contrasts with the literature, where cardiovascular causes are primarily reported. No relationship was found between the treatments used by our patients and the cause of death, suggesting the need to explore other associated factors.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis, Mortality, Treatment.

## **Introducción:**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica, sistémica potencialmente invalidante, que se caracteriza por inflamación articular simétrica, pero con manifestaciones tan diversas como afección pulmonar, vascular, ocular etc., todas ellas manifestaciones extraarticulares reportando hasta en el 50% de los pacientes las que constituyen por si mismas una de los factores de mal pronóstico (1,2). En México se ha estimado que la incidencia es del 1.6%; lo cual contrasta con la prevalencia reportada en población hispana a nivel mundial del 0.45% (1,3). La fisiopatología de la enfermedad ha sido descrita como un continuo de los factores genéticos, epigenéticos y ambientales en un individuo y esto ha sido demostrado por la concordancia del 12 a 15% en gemelos idénticos. Es en este rubro en donde la presentación de la enfermedad varía de acuerdo con el tiempo de evolución de esta y el inicio del desarrollo de la enfermedad por lo que podemos encontrar una fase de susceptibilidad a artritis reumatoide, una fase preclínica, artritis reumatoide temprana y artritis reumatoide establecida. La presentación clínica depende precisamente de la etapa en la que se encuentra el paciente, siendo los primeros síntomas de artritis inflamatoria hasta la fase temprana en la que el daño al tejido sinovial ya ha sido mermado en su capacidad de homeostasis (1)

El manejo de la AR ha ido evolucionando conforme los nuevos conocimientos acerca de la fisiopatología de la enfermedad por lo que actualmente se dispone de

fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) tanto sintéticos convencionales, pequeñas moléculas y terapia biológicos. Debido a esto, el pronóstico ha mejorado tanto en calidad de vida de los pacientes como en la sobrevida a largo plazo (4). En los últimos años se ha visto que el tratamiento con fase intensiva para alcanzar una actividad baja o remisión de la enfermedad disminuye la mortalidad (5). La meta de remisión puede ser alcanzada hasta en un 80% de los pacientes con una terapia adecuada por lo que es factible con un seguimiento estrecho (4).

Desde el año 1953 se demostró que la AR presenta mayor riesgo de mortalidad que la población general, sin embargo, con las nuevas terapias se ha logrado una disminución de esta (5). Las causas de mortalidad a nivel mundial se han estudiado en diferentes poblaciones, pero en el servicio de Reumatología del CMN "20 de Noviembre" hemos observado mortalidad poco frecuente no usual secundaria al padecimiento reumatológico, por lo que no se conoce la magnitud del problema. En el presente estudio se propone investigar las causas de mortalidad en el servicio de reumatología, así como las características clínicas y terapéuticas de los pacientes para con esto poder encontrar áreas de oportunidad para la mejora en la atención de los pacientes.

**Antecedentes:**

La AR es una enfermedad autoinmune caracterizada por inflamación articular, fue descrita por primera vez hace más de dos siglos por el médico francés Augustin Jacob Landre-Beauvais (6). La incidencia y prevalencia de la enfermedad es muy variable de acuerdo con la población estudiada; siendo más frecuente en los nativos americanos y la menos frecuente en la población blanca o caucásica, sin embargo, esta epidemiología también obedece a factores como la geografía de la población estudiada, tal es el caso de las diferentes prevalencias en el sur y norte de Europa (1). En nuestro país no se cuenta con información exacta acerca de la epidemiología de la enfermedad, pero de acuerdo con el estudio realizado por Peláez-Ballestas se estima que la prevalencia es de 1.6% (7) lo que contrasta con la prevalencia del 0.45% reportada a nivel mundial en población hispana (1).

Se han estudiado los diferentes factores que conllevan a estas diferencias encontrando que existen factores de riesgo inherentes como el antígeno leucocito humano (HLA por sus siglas en inglés) clase II que presenta una fuerte asociación con la enfermedad, especialmente HLA-DRB1\*01 y HLA-DRB1\*04 (1,8). Este polimorfismo, que se encuentra presente en el 70% de los pacientes con artritis reumatoide y se ha denominado epítipo compartido que es una secuencia de 5 aminoácidos en las posiciones 70 a 74 de la tercera región hipervariable de la cadena DR $\beta$  (8). Sin embargo, no solo los factores genéticos se encuentran asociados a la presentación de la enfermedad sino también los ambientales como el tabaquismo, la silicosis y otros como obesidad o modificaciones de la microbiota intestinal (1).

Una de las características de las enfermedades autoinmunes, la aparición de fenómenos inmunológicos se encuentra en una fase no clínica. Se ha encontrado que en la AR existe un periodo de autoinmunidad no detectable en el que no hay signos ni síntomas sin embargo existe una susceptibilidad a presentar la enfermedad fundada en los factores de riesgo de cada individuo. La segunda etapa en el desarrollo de la enfermedad es la preclínica, en la cual, comienza la autoinmunidad, por lo que se pueden encontrar aumento en los niveles de citocinas, quimiocinas y reactantes de fase aguda, sin embargo, los pacientes persisten asintomáticos o con síntomas leves, no obstante, comienza a haber infiltración de células inmunológicas en el tejido sinovial. La tercera fase inicia con la propagación de la autoinmunidad en la que hay una fase temprana y otra de artritis reumatoide establecida y en las que la diferencia radica en el hallazgo histopatológico de *pannus* en el tejido sinovial y la hiperplasia de la capa de revestimiento o "lining layer" secundario a la infiltración de interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6), factor de necrosis tumoral (TNF por sus siglas en inglés) entre otros (1,8)

Clínicamente la AR presenta sinovitis aguda y rigidez matutina. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las metacarpofalángicas, interfalángicas proximales de las manos y los pies, la muñecas, tobillos, codos, hombros y rodillas, aunque el resto de las articulaciones también pueden haber manifestaciones, la afección del esqueleto axial y las articulaciones interfalángicas distales es poco frecuente (1). Debido a que la historia natural de la enfermedad se caracteriza por destrucción de la articulación y que las principales articulaciones afectadas son las manos, esta enfermedad tiene un alto índice de discapacidad laboral por lo que

contribuye fuertemente a la calidad de vida de los pacientes, así como en la economía tanto familiar como gasto en salud público. Es por esto por lo que el tratamiento oportuno y adecuado de la enfermedad contribuye a la mejora en calidad de vida como del impacto socioeconómico (3).

El manejo de la AR debe ser multidisciplinario, sin embargo, el pilar de este tiene que ser llevado por un reumatólogo quien decidirá la pauta a seguir individualizando cada caso para llegar idealmente a la remisión o a la más baja actividad de la enfermedad. Actualmente existen múltiples fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) con diferentes mecanismos de acción con los cuales se puede llegar a remisión de la enfermedad y se previene el daño estructural hasta en un 90% si se inicia oportunamente (4).

Los FARMEs se clasifican en sintéticos y biológicos, la principal diferencia entre ambos es que los primeros han sido utilizados desde hace más de 50 años, sin embargo, no se han identificado todos los mecanismos moleculares de su función. Dentro de los FARMEs sintéticos se encuentran el metotrexato, leflunomida, sulfasalazina y en menor medida el uso de hidroxicloroquina por su poca eficacia (3,4). Por otro lado, la terapia biológica es relativamente actual y la llegada de las pequeñas moléculas que se han catalogado como sintéticos dirigidos y actúan en las vías de señalización para citocinas proinflamatorias como inhibidores de la enzima Janus Kinasa (JAK-i), todos han demostrado ser eficaces tanto como monoterapia o cuando se combinan con metotrexato u otro FARME sintético por lo que tiene la posibilidad de ser prescritos en monoterapia o terapia combinada. El

uso de estas diferentes opciones terapéuticas ha demostrado tener una eficacia de hasta 40% cuando se utilizan en monoterapia la cual aumenta cuando se usan en manera conjunta (4)

A pesar de las múltiples opciones en monoterapia y combinadas, un 50 a 60% de los pacientes no llegan a remisión de la enfermedad posterior a la primera opción terapéutica y hasta el 60% amerita un tercer FARME durante todo el seguimiento (4). Debido a esto, muchos pacientes continúan presentando deterioro en la calidad de vida, función y por lo tanto tiene una relación directa con la disminución de la esperanza de vida (3).

En estudios observacionales se ha encontrado que el riesgo de mortalidad en pacientes con AR se encuentra aumentado en 1.5 veces comparado con la población general (9). Diferentes hipótesis se han planteado de los factores que pudieran contribuir al aumento de la mortalidad, en el estudio de González A. *et al* en el año 2008, se encontró que los pacientes con factor reumatoide positivo presentan un aumento en la mortalidad por diferentes causas (cardiovasculares, respiratorias, hematológicas, infecciosas, entre otras) en comparación con su contraparte con factor reumatoide negativo los cuales tuvieron una mortalidad idéntica a la población sin la enfermedad (10). Este hallazgo dio paso a más investigaciones con el fin de identificar aquellos factores relacionados con la mortalidad ya que no se vio diferencia entre los pacientes en control aquellos con actividad de la enfermedad. En 2014 el estudio de Humphreys *et al* demostró que no solo la positividad de factor reumatoide sino de éste y de anticuerpos

antiproteínas citrulinadas (ACPAs) se asocian con el aumento de la mortalidad en los pacientes (11).

Otros factores que se asocian a la mortalidad son; actividad persistentemente de la enfermedad, pacientes con comorbilidades como enfermedad renal crónica, diabetes o enfermedad pulmonar (5). Aunado a esto también se ha encontrado que el uso prolongado de esteroides se asocia a un aumento de hasta el 6% en la mortalidad independiente de los efectos propios del medicamento, el riesgo de muerte por causas cardiovasculares en pacientes con esteroide se presenta en dosis mayores a 7.5 mg/día de prednisona o equivalente (12). En este mismo rubro, la terapia biológica con rituximab e inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) han sido asociados con una disminución de la mortalidad en monoterapia o combinados con metotrexate sin embargo esto pudiera estar en relación a la disminución de la actividad de la enfermedad (5).

De igual manera, sabemos bien que el uso de terapias biológicas y de pequeñas moléculas está asociado con incremento de desarrollar procesos infecciosos, que pueden incrementar la morbimortalidad, de ahí la selección adecuada de los pacientes para recibir este tipo de tratamiento.

Debido a que la principal causa de muerte continúa siendo la cardiovascular (CV), distintas terapias enfocadas a la disminución del riesgo CV han sido propuestas. Tal es el caso del uso de estatinas utilizado en el estudio de Schoenfeld S. *et al* en el que se encontró que el uso de estatinas en pacientes con AR se asocia a una



disminución del 21% de riesgo de muerte por todas las causas asociado a una terapia basal con FARMES (13)

A pesar de todos los estudios realizados hasta el momento en pacientes con AR y el riesgo aumentado de mortalidad, aun no se conocen todos los factores predisponentes, desencadenantes y asociados a la misma. Los estudios reportados han sido en población en su mayoría caucásica que como se mencionó al inicio, presentan una diferente epidemiología por causas probablemente genéticas por lo que un estudio en población mexicana es imperativo para encontrar cuáles son las causas de muerte en nuestro medio y los factores que se asocian a la misma.

**Pregunta de investigación:**

¿Cuáles son las causas de mortalidad no reumatológica en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos?

**Justificación:**

La artritis reumatoide tiene un gran impacto en la sobrevida de los pacientes, hasta ahora no se conocen todos los factores que predisponen a que exista una mayor mortalidad en estos pacientes. Las causas de mortalidad a nivel mundial se han estudiado en diferentes poblaciones, pero en el servicio de Reumatología del CMN 20 de noviembre hemos observado mortalidad poco frecuente no usual secundaria al padecimiento reumatológico, por lo que no se conoce la magnitud del problema. Por lo tanto, se propone investigar las causas de mortalidad en la población atendida

en el servicio de reumatología, así como las características clínicas y terapéuticas de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento y con esto poder encontrar áreas de oportunidad para la mejora en la atención de los pacientes.

**Hipótesis:**

El estudio que se propone es de tipo descriptivo por lo que estrictamente no requiere de planteamiento de hipótesis, sin embargo, considerando que los resultados se pueden comparar con información de la literatura se plantea la siguiente hipótesis:

H1: Las causas de mortalidad no reumatológica en pacientes con artritis reumatoide son diferentes a lo informado en la literatura.

Ho: Las causas de mortalidad no reumatológica en pacientes con artritis reumatoide no son diferentes a lo informado en la literatura.

**Objetivo general:**

Describir las causas de mortalidad no reumatológica en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos.

En pacientes con artritis reumatoide:

- Conocer el tiempo de evolución y la mortalidad
- Describir las características demográficas de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento

- Describir las terapias utilizadas
- Analizar la edad de diagnóstico y mortalidad

Objetivo secundario:

Determinar la asociación de las causas de mortalidad no reumática con las variables del estudio.

### **Metodología:**

#### **Diseño y tipo de estudio.**

Transversal retrolectivo, descriptivo y analítico.

#### **Población de estudio.**

Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo con los criterios ACR/EULAR 2010 atendidos en el servicio de Reumatología del CMN 20 de noviembre, aquellos diagnosticados previo al 2010 fueron reclasificados al contar con estos criterios.

#### **Universo de trabajo.**

Pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” de enero 2003 a enero 2023

#### **Criterios de inclusión.**

- Hombres y mujeres mayores de 18 años
- Diagnóstico de artritis reumatoide
- Fallecidos por causas no reumatológicas
- En tratamiento con FARMES sintéticos y biológicos

#### **Criterios de exclusión.**

- No aplican

### Criterios de eliminación.

- Pacientes con expediente clínico con información incompleta

### Cálculo de Muestra:

Asumiendo la mortalidad general descrita a nivel mundial del 15% y al utilizar una fórmula para proporciones, para una confianza de 95% se calcula una muestra de 48 pacientes

$$n = \frac{z^2 pq}{d^2}$$

En donde:

- $z = 1.96$
- $p = 15\%$
- $q = 1 - p$
- $d = 10\%$

### Tabla de variables

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Es el tiempo en años, transcurrido desde el nacimiento del encuestado	Cuantitativa	Años
Género	Es el concepto social que se refiere a las funciones, conductas y atributos por los que se identifican a hombres y mujeres.	Cualitativa	Masculino Femenino
Comorbilidades	Enfermedades que se encuentran presentes en un mismo momento en el mismo sujeto con una enfermedad de	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diabetes</li><li>• Hipertensión</li><li>• Enfermedad renal crónica</li><li>• Enfermedades tiroideas</li></ul>

	base y que contribuyen de manera sinérgica a la pérdida de la salud.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades cardiovasculares</li> <li>• Cáncer</li> <li>• Hepatopatía</li> <li>• Osteoporosis</li> <li>• Tabaquismo</li> </ul>
FARMEs (Fármacos modificadores de la enfermedad)	Medicamentos utilizados en el tratamiento de artritis reumatoide con el fin de disminuir el daño y llegar a remisión de la enfermedad. Pueden ser biológicos o sintéticos.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metotrexate</li> <li>• Leflunomida</li> <li>• Sulfasalazina</li> <li>• Hidroxicloroquina</li> <li>• Anti-TNFa</li> <li>• Rituximab</li> <li>• JAK-i</li> <li>• Anti IL-6</li> </ul>
Esteroides	Medicamentos anti inflamatorios utilizados como tratamiento transicional con el fin de disminuir inflamación.	Cuantitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis bajas 2.5- &lt;10mg</li> <li>• Dosis medias &gt;10- &lt;20mg</li> <li>• Dosis altas mas de 20mg</li> </ul>
Edad de diagnostico	Es el tiempo transcurrido dese el nacimiento del paciente hasta el momento en el que cumple con criterios clasificatorios para la enfermedad estudiada (artritis reumatoide)	Cuantitativa	Años
Fecha de defunción	Tiempo determinado por el día, mes y año en el que ocurre el fallecimiento del paciente.	Cuantitativa	Fecha
Diagnóstico de defunción	Nombre dado a los síntomas y signos que presento el paciente en sus últimos momentos	Cualitativa nominal	Variable

	de vida y que lo llevaron a la pérdida de signos vitales.		
--	---	--	--

### **Procesamiento y análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de las principales variables de interés, utilizando frecuencias y porcentajes para variables categóricas y medias de resumen no paramétricas para las variables continuas.

Las características de los pacientes se analizarán con la prueba de chi cuadrada en el caso de variables categóricas, se utilizará prueba de Shapiro-Wilk para determinar distribución de variables continuas. Se considerará como significativo un valor de  $P < 0.05$ .

Se buscará la frecuencia de las diferentes causas de mortalidad y se comparará con lo encontrado en la literatura para confirmar o rechazar nuestra hipótesis.

Se construyó una base de datos cuyo diseño conceptual, alimentación y administración fue responsabilidad del residente postulante. La base fue administrada con el software Excel Microsoft office y luego transferida al software SPSS statics 26.

### **Resultados:**

Se evaluó la información de 72 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide los cuales fallecieron en nuestro hospital entre 2003 y 2023 quienes llevaban su seguimiento por el servicio de reumatología en el centro médico nacional “20 de noviembre” para describir las causas de mortalidad no reumatológicas en estos.

La población del estudio estuvo conformada por 62 pacientes mujeres (86.1%) y 10 hombres (13.9%). Se documentó una edad media de 67 años (DE: 10.1) con un rango de 41 a 90 años y una distribución normal ( $p < 0.01$ ) (tabla 1). El tiempo de evolución obtuvimos una media de 17.8 (DE 10.9) con un rango de 1 a 46 años, sin encontrar una relación significativa con las causas de mortalidad obtenidas en nuestros pacientes. En cuanto a las comorbilidades estudiadas 17 pacientes (23.6%) padecían hipotiroidismo, 28 (39%) tenían antecedente de tabaquismo, 48 (66.7%) presento osteoporosis, 48 (66.7) diagnóstico de hipertensión arterial, diabetes mellitus en 23 (31.9%) pacientes, 31 (43%) pacientes presentaron comorbilidades cardiovasculares, 19 (26.4%) enfermedad hepática, 19 (26.4%) con enfermedad renal crónica, 22 (30.6%) con enfermedad pulmonar, 50 pacientes (69.4%) enfermedad gastrointestinal, 28 pacientes (39.9%) diagnosticados con enfermedad psiquiátrica y 18 (25%) pacientes de los cuales durante su evolución se les diagnosticó cáncer. (Tabla 2)

Se estudiaron las manifestaciones extraarticulares de los pacientes donde en 34 pacientes (47%) se documentaron y 5 (6.9%) fueron manifestaciones oftálmicas, 22 (30.6%) con nódulos reumatoides, 16 (22.2%) catalogados como enfermedad pulmonar intersticial difusa, 2 (2.8) pacientes con síndrome de Felty y 2 (2.8%) con vasculitis reumatoide. (Tabla 3)

Nuestro objetivo principal fue describir las causas de mortalidad de nuestros pacientes que no fueron asociadas a causas reumatológicas, de los 72 pacientes estudiados 45 (62.5%) fallecieron a causa de un proceso infeccioso, 6 (8.3%) como consecuencia de neoplasias, 5 pacientes (6.9%) a causas neurológicas, 5 (6.9%) origen cardiovascular, 4 pacientes por complicaciones gastrointestinales, 3 (4.2%)

por enfermedad hepática, 2 por complicaciones no infecciosas pulmonares y 1 por causas renales. (imagen 1)

Los sitios de infección documentados en este estudio fueron a nivel pulmonar en 21 pacientes, tejidos blandos 7 pacientes, gastrointestinal 7 pacientes, fallecieron 7 pacientes por infección COVID 19, 2 pacientes por infección a nivel articular, un paciente con infección vías urinarias y uno con endocarditis. (imagen 2)

En cuanto al tratamiento utilizado en los pacientes 33 (45%) utilizaron FARME sintético, 15 (20.8%) con anti CD20, 4 (5.6%) utilizaban anti TNF, 3 (4.2%) con anti IL6, 1 paciente utilizo abatacept y 13 se encontraban sin tratamiento previo a defunción. Valoramos de igual manera el uso de esteroide previo a defunción y 44 (61.4%) pacientes de los estudiados utilizaba esteroide. (imagen 3). Los FARMEs utilizados principalmente fue metotrexato en 19 pacientes, leflunomide 5 pacientes, cloroquina 3 pacientes y sulfasalazina 6 pacientes (imagen 4).

Dentro de la correlación del tratamiento con los fármacos estudiados, se documentó que los FARME sintéticos fueron los medicamentos más utilizados en procesos infecciosos (22 pacientes) seguido por el uso de anti-CD 20 (11 pacientes), sin embargo, al realizar estudio de chi cuadrada para investigar sobre la asociación de el uso de FARME sintéticos y la terapia anti CD-20 con la mortalidad de los pacientes se obtuvo un resultado no significativo con una  $p=0.989$  para FARMEs y una  $p=0.330$  para uso de Rituximab. (tabla 3 y 4) En cuanto al uso de esteroides de los pacientes infectados 27 pacientes utilizaba esteroides al momento de la defunción, de igual manera al realizar la búsqueda para asociación entre el uso de



esteroide y la mortalidad por infecciones no se encontró un resultado significativo ( $p=0.517$ ) (imagen 5).

De los pacientes estudiados 44 se encontraban con uso de esteroides, de los cuales 29 se encontraba con dosis bajas (5-7.5mg), 14 con dosis medias (10-25mg) y una con dosis alta (>30mg). (imagen 6)

Se buscó la asociación con las causas de mortalidad documentando que de los pacientes que fallecieron por infección 27 se encontraban en tratamiento con esteroide (imagen 7) de los cuales 18 se encontraban con dosis baja, 9 con dosis media y ninguno con dosis alta (imagen 8), al momento de buscar la asociación por chi cuadrado resulta no significativo con un valor de  $p=0.439$ .

Otros rasgos evaluados fue la presencia de actividad de la artritis reumatoide, donde se reportó que de nuestros pacientes el 47% se encontraba en remisión previo al momento de defunción y 24% con actividad (imagen 8). La presencia de factor reumatoide fue reportada mayormente como positiva en 73% de los pacientes sin embargo no se encontró una relación significativa al momento de comparar con causas de defunción obteniendo una  $p=0.522$ . (imagen 9)

Tabla 1. Características demográficas

		Pacientes	% o DE
Genero	Femenino	62	86.1%
	Masculino	10	13.9%
Edad (años) (min-máx.)		67 (41-90)	+/-10.1
Familiar 1er grado con AR	Si	11	15.3%
	No	61	84.7%
Hipotiroidismo	Si	17	23.6%
	No	55	76.4%
Tabaquismo	Si	28	38.9%
	No	44	61.1%
Osteoporosis	Si	36	50.7%
	No	35	49.3%
Osteoartritis	Si	48	66.7%
	No	24	33.3%
Fibromialgia	Si	8	11.1%
	No	64	88.9%
Síndrome Sjögren	Si	27	37.5%
	No	45	62.5%
Diabetes tipo 2	Si	23	31.9%
	No	49	68.1%
Hipertensión arterial sistémica	Si	48	66.7%
	No	24	33.3%

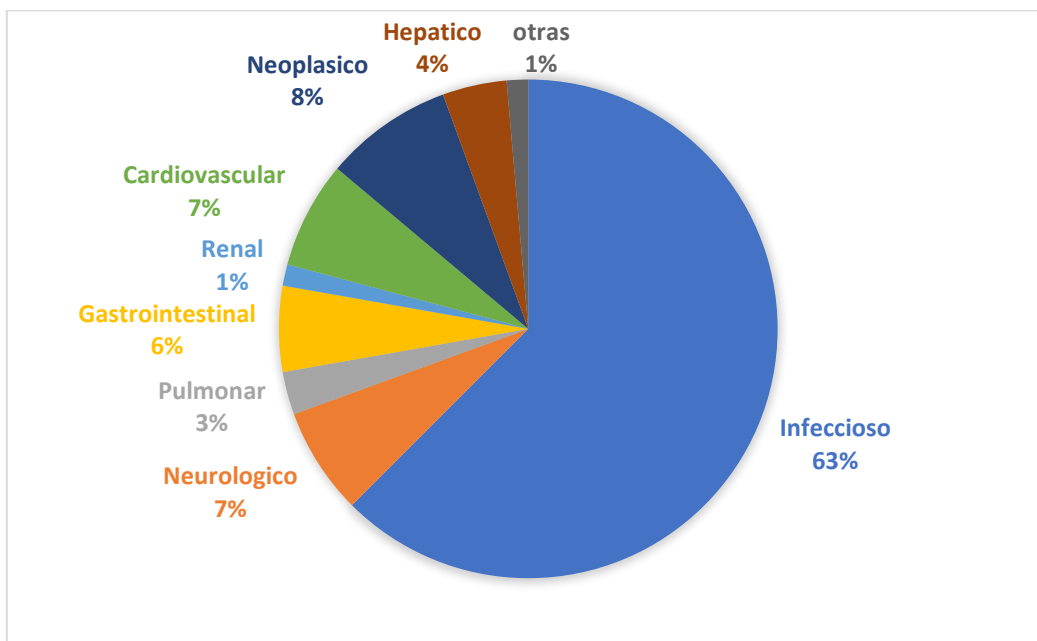
AR: artritis reumatoide,  
 DE: desviación estándar  
 Min: mínimo  
 Max: máximo

Tabla 2. otras comorbilidades		Pacientes (n)	%	
Comorbilidades	Cardiovascular	Si	31	43.10%
		No	41	56.90%
Hepática		Si	19	26.40%
		No	53	73.60%
Renal		Si	19	26.40%
		No	53	73.60%
Pulmonar		Si	22	30.60%
		No	50	69.40%
Neoplasias		Si	18	25.00%
		No	54	75.00%
Gastrointestinal		Si	50	69.40%
		No	22	30.60%
Psiquiátricas		Si	28	38.90%
		No	44	61.10%
Neurológicas		Si	25	34.70%
		No	47	65.30%

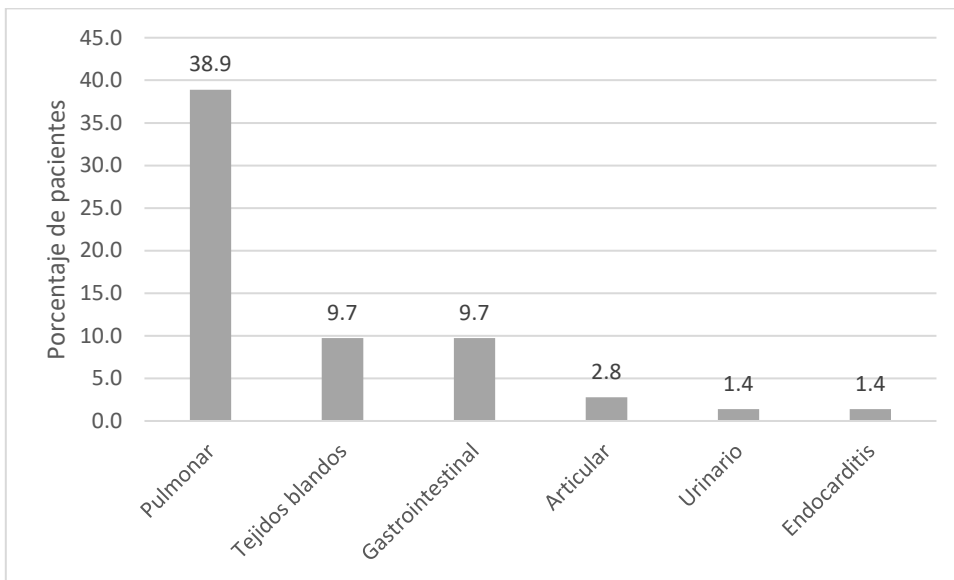
Tabla 3. Manifestaciones Extra articulares

		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Oculares	Si	5	6.9
	No	67	93.1
Nódulos Reumatoides	Si	22	30.6
	No	50	69.4
Enfermedad p	Si	16	22.2
	No	56	77.8
Síndrome de Felty	Si	2	2.8
	No	70	97.2
Vasculitis	Si	2	2.8
	No	70	97.2

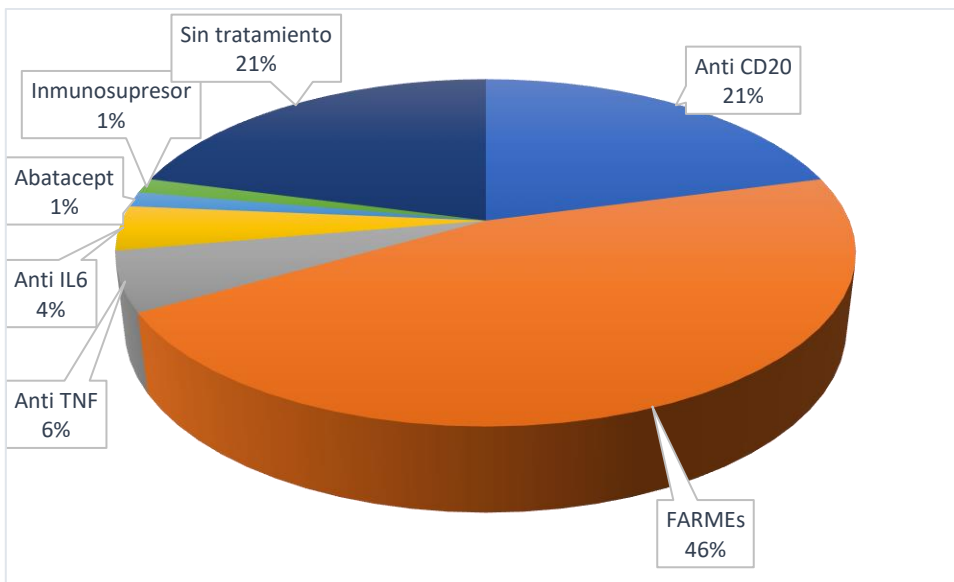
**Imagen 1. Causas de defunción**



**Imagen 2. Sitio de infección**

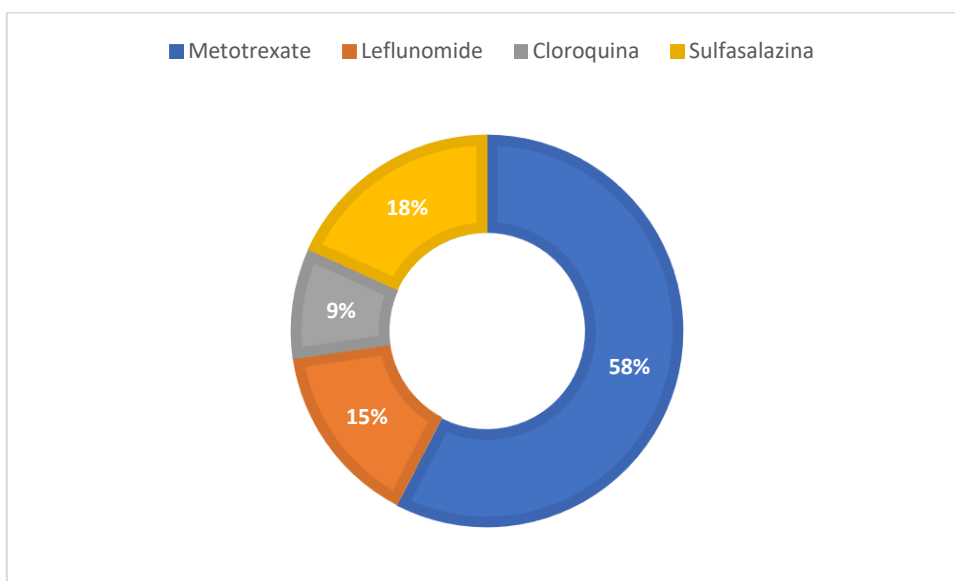


**Imagen 3. Medicamentos Utilizados**

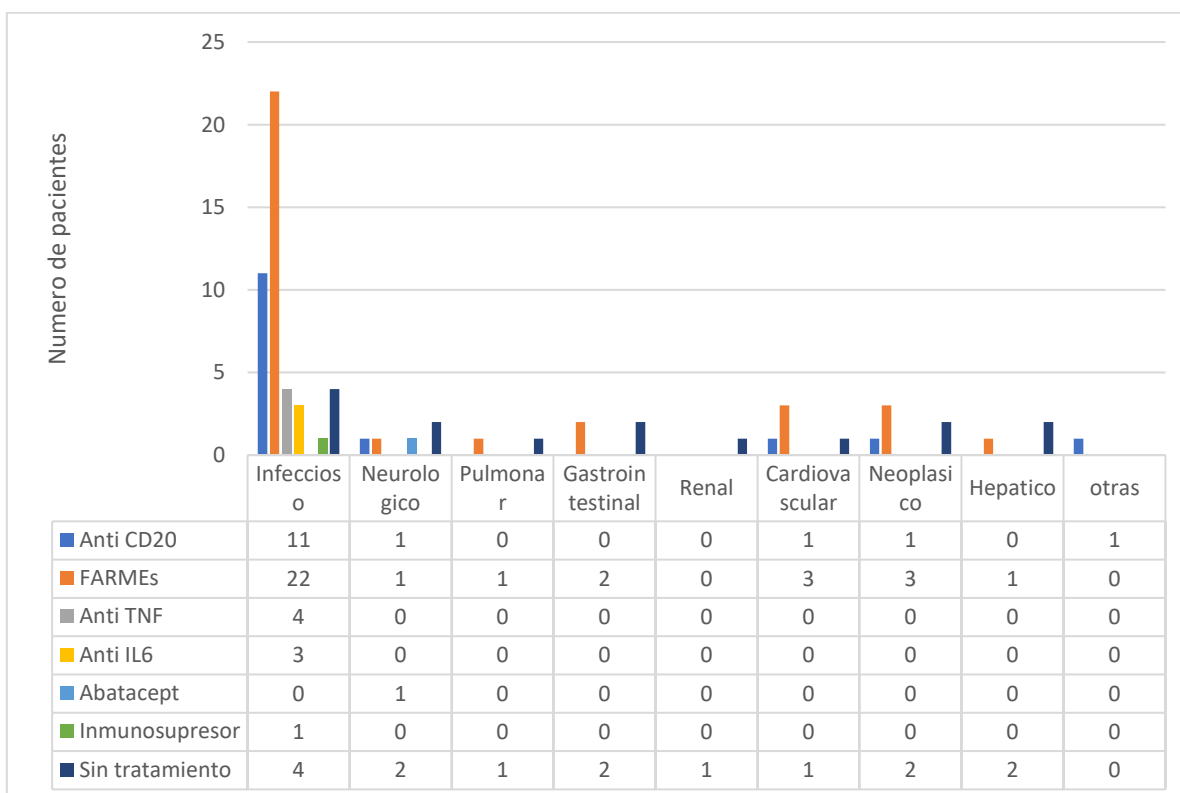


IL6: interleucina 6, TNF: factor de necrosis tumoral, FARMES: Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

**Imagen 4. FARME sintéticos utilizados**



**Imagen 5. Frecuencia de tratamiento según causa de defunción**



IL6: interleucina 6, TNF: factor de necrosis tumoral, FARMes: Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

**Tabla 3. Prueba de x2 FARMES en Infección**

	Valor	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0.126	0.989
Razón de verosimilitud	0.124	0.989
Asociación lineal por lineal	0.011	0.918

FARMES: Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

**Tabla 4. Prueba de X2 Anti CD20 en infección**

	Valor	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.949	0.330
Razón de verosimilitud	0.985	0.321
Asociación lineal por lineal	0.936	0.333

Imagen 6. Frecuencia de uso de esteroides

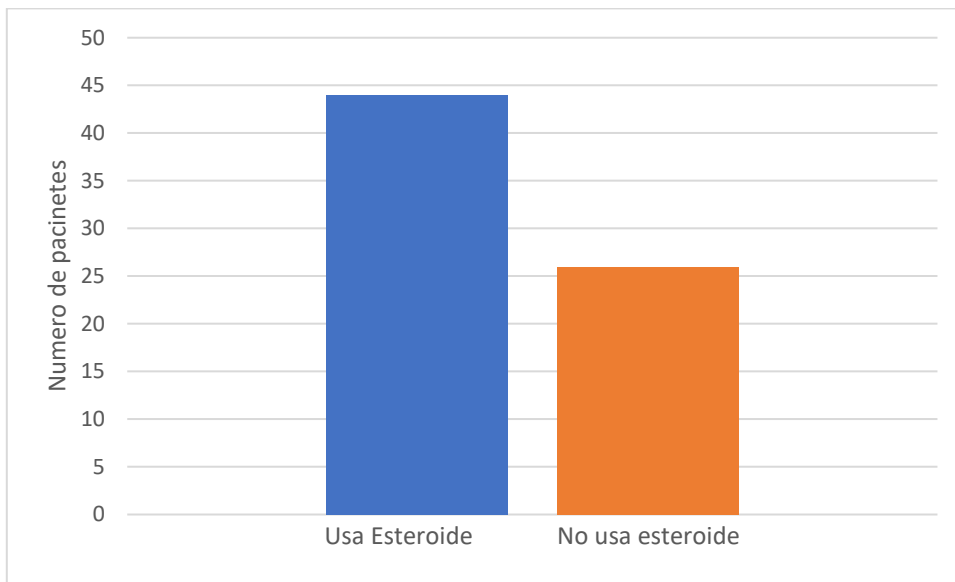


Imagen 7 Uso de Esteroide según causa de defunción

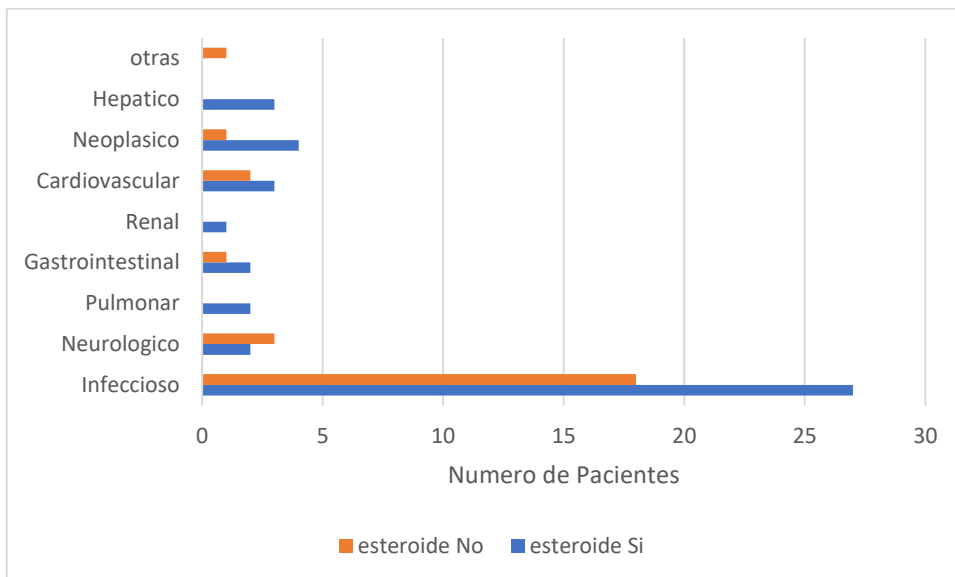




Imagen 8. Dosis de esteroide según defunción

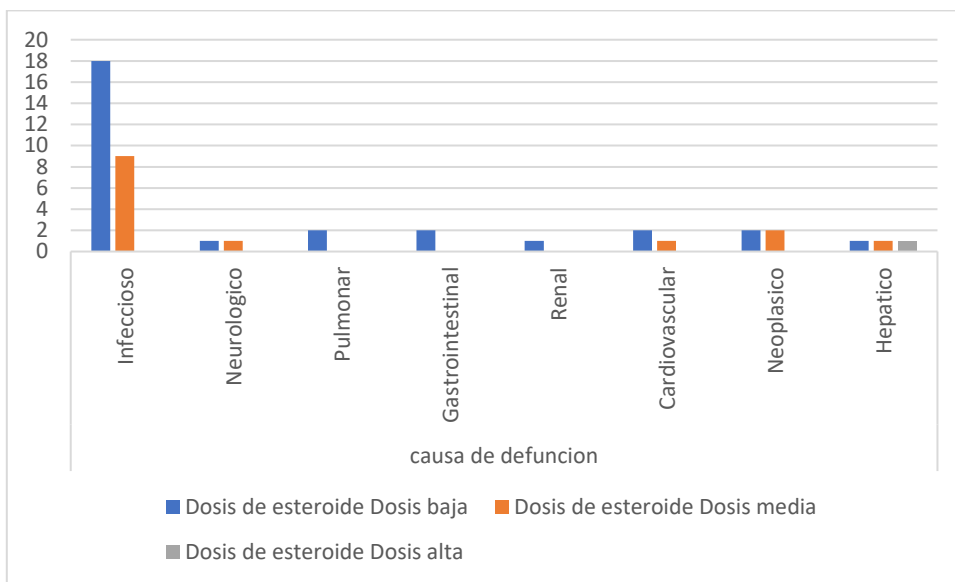


Imagen 9. Remisión al momento de la defunción

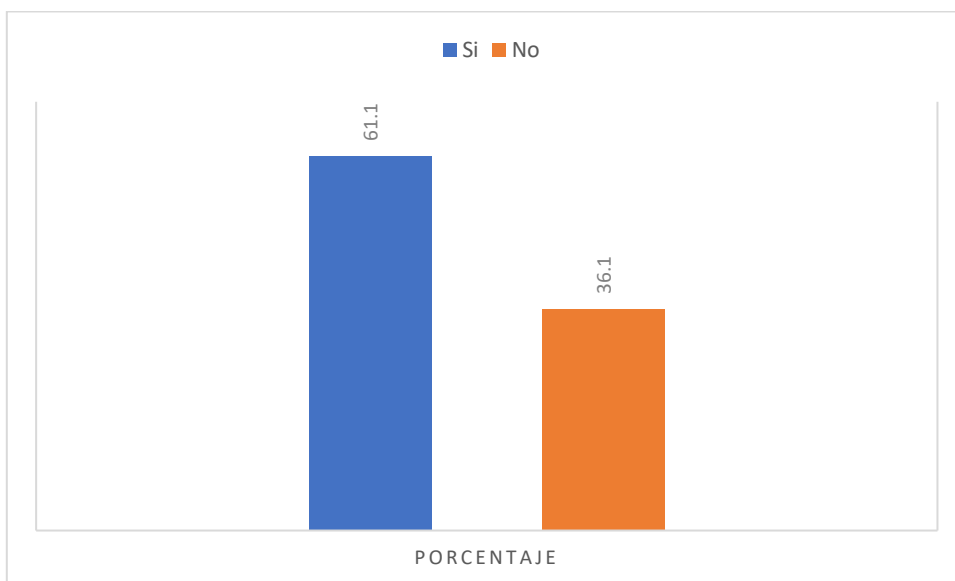
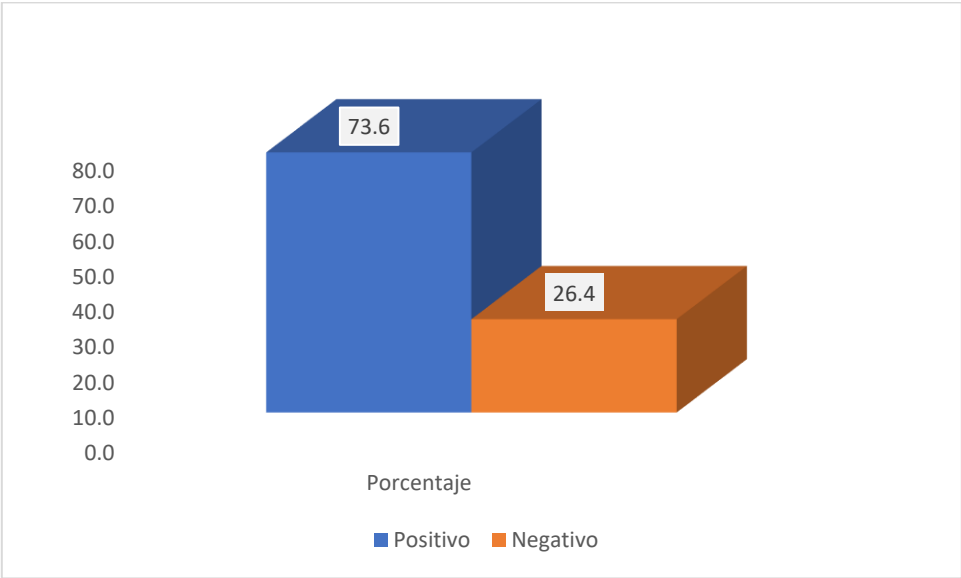


Imagen 10. Porcentaje de pacientes con Factor reumatoide positivo



## Discusión

En esta revisión de mortalidad en artritis reumatoide de los últimos 20 años observamos que nuestros pacientes en cuanto a características demográficas el género femenino corresponde con reportado previamente en la literatura, la edad reportada como media en 67 años un poco mayor que lo reportado en estudio de Saint Martin et al. (14), que puede ser debido a lo comentado previamente donde se ha visto mayor expectativa de vida debido al uso de los nuevos tratamientos en comparación con estudios previamente realizados donde la accesibilidad a terapia biológica no era tan frecuente.

Hablando de las causas de mortalidad a diferencia de lo reportado en la literatura donde las causas cardiovasculares fueron el diagnóstico mayormente reportado, en este estudio se documentó las causas infecciosas como causa principal de mortalidad con un predominio de infecciones a nivel pulmonar en mayor porcentaje y seguido por neoplásicas y cardiovasculares. La prevalencia de infecciones pulmonares como causa principal de mortalidad puede estar relacionada con diversas variables, como la edad de la población, ya que como comentamos previamente documentamos un aumento de la media en edad comparado con otros estudios, dentro de las comorbilidades estudiadas, ninguna fue asociada con las causas de defunción. Se igual manera existen variables no estudiadas como las condiciones de vida del paciente, apego a tratamiento, etc. por lo que identificar los factores de riesgo asociados con las infecciones pulmonares podría ayudar a desarrollar estrategias para prevenir y tratar estas condiciones, mejorando así el

estado de salud general y reduciendo la mortalidad. Además, la alta frecuencia de causas neoplásicas y cardiovasculares también merece atención, ya que estas son dos de las principales causas de muerte a nivel mundial. La prevalencia de estas enfermedades en esta población específica podría tener implicaciones significativas para la planificación y provisión de servicios de atención médica y recursos para el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado.

En cuanto al tratamiento la mayoría de los pacientes se encontraban en tratamiento con FARME sintético dentro de los cuales el metotrexato fue el más utilizado y aunado a esto fue el que más se relacionó con mortalidad, sin embargo, la asociación a mortalidad no fue significativa, el Rituximab fue el segundo en frecuencia sin embargo no se encontró relación con las causas de mortalidad estudiadas. Esto concuerda con el estudio de Listing et al. (5) donde se documenta que el uso de FARME y Biológicos se asocia a disminución de la mortalidad de pacientes por cualquier causa.

Cabe destacar que durante el tiempo estudiado nuestra población curso por el tiempo de pandemia COVID 19 con lo cual se reportaron 7 defunciones demostrando el impacto que tuvo esta situación en nuestros pacientes.

El uso de esteroide de igual manera fue valorado encontrando que la mayoría de los pacientes que presento como causa de defunción infecciones, si bien en la literatura se ha documentado que dosis altas de esteroide se asocian con mayor riesgo de infección, en esta valoración no encontramos asociación con el uso de esteroides a cualquier tipo de dosis por infecciones u otra causa de defunción.

Dentro de las otras comorbilidades estudiadas, se documentó a diferencia de otros estudios como el de Klodzinski et al (15), donde reportan una incidencia mayor de hipertensión y osteoporosis, en este estudio se documentó principalmente las enfermedades gastrointestinales seguido de osteoartritis y enfermedades cardiovasculares, sin embargo, no se asociaron de manera significativa a las defunciones.

Desde el punto de vista de la actividad de la enfermedad, en nuestros pacientes fue documentada más la remisión de la enfermedad que la persistencia de actividad, a diferencia de lo comentado por Listing et al (5), donde pacientes con mayor actividad presentaron mayor mortalidad. Y la asociación a factor reumatoide según lo reportado por González et al. (10) donde la presencia de factor reumatoide negativo se asocia más a causas en población general a diferencia de factor reumatoide positivo donde se reporta que no solo se asocia mortalidad a condiciones cardiovasculares, si no a otras causas como infecciones, resultado que se encuentra similar a nuestra población donde 73% fue positivo a factor reumatoide, sin embargo, al buscar una correlación con las causas de defunción estas fueron no significativas.

## Conclusión:

En esta investigación, se ha explorado y analizado la mortalidad no reumatológica en pacientes con artritis reumatoide, con el objetivo de identificar las principales causas de defunción donde se encontró como primera causa procesos infecciosos, seguidas de neoplasias, causas neurológicas y cardiovasculares, lo cual no coincide con lo reportado en la literatura al ser principalmente las causas cardiovasculares. No se encontró relación entre los tratamientos utilizados por nuestros pacientes y la causa de defunción por lo que se deberá buscar otros factores que se puedan asociar. Sin embargo, está documentado que las infecciones como causa de muerte están asociadas a uso crónico de esteroides, tratamiento y títulos altos de factor reumatoide.

En última instancia, esta investigación contribuye al cuerpo de conocimientos sobre la artritis reumatoide y sus implicaciones en la mortalidad. Se espera que los resultados de este estudio puedan informar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas y guiar futuras investigaciones para mejorar la atención y el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad crónica.

**Abreviaturas:**

Artritis reumatoide = AR

Factor reumatoide = FR

Anticuerpos contra proteínas citrulinadas = ACPA

Fármacos modificadores de la enfermedad = FARME

Factor de necrosis tumoral = TNF

Inhibidor de la Janus Kinasa = JAK-i

Cardiovascular = CV

Centro médico nacional = CMN

American college of rheumatology = ACR

European league against rheumatism = EULAR

## Bibliografía:

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. el 8 de febrero de 2018;4:18001.
2. Qiu M, Jiang J, Nian X, Wang Y, Yu P, Song J, et al. Factors associated with mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. el 11 de octubre de 2021;22(1):264.
3. Cardiel MH, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado Espinosa M, Gámez-Nava JI, Barile Fabris LA, Pacheco Tena C, et al. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin*. el 1 de julio de 2014;10(4):227–40.
4. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. el 2 de octubre de 2018;320(13):1360–72.
5. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. febrero de 2015;74(2):415–21.
6. Patel JP, Konanur Srinivasa NK, Gande A, Anusha M, Dar H, Baji DB. The Role of Biologics in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Cureus*. enero de 2023;15(1):e33293.
7. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the Rheumatic



- Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *The Journal of Rheumatology Supplement*. el 1 de enero de 2011;86:3–8.
8. Alivernini S, Firestein GS, McInnes IB. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. el 13 de diciembre de 2022;55(12):2255–70.
  9. Kerola AM, Kazemi A, Rollefstad S, Lillegraven S, Sexton J, Wibetoe G, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a nationwide registry study. *Rheumatology (Oxford)*. el 28 de noviembre de 2022;61(12):4656–66.
  10. Gonzalez A, Icen M, Kremers HM, Crowson CS, Davis JM 3rd, Thorneau TM, et al. Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor. *J Rheumatol*. junio de 2008;35(6):1009–14.
  11. Humphreys JH, van Nies JAB, Chipping J, Marshall T, van der Helm-van Mil AHM, Symmons DPM, et al. Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohorts. *Arthritis Res Ther*. el 4 de diciembre de 2014;16(6):483.
  12. Movahedi M, Costello R, Lunt M, Pye SR, Sergeant JC, Dixon WG. Oral glucocorticoid therapy and all-cause and cause-specific mortality in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Eur J Epidemiol*. octubre de 2016;31(10):1045–55.
  13. Schoenfeld SR, Lu L, Rai SK, Seeger JD, Zhang Y, Choi HK. Statin use and mortality in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. julio de 2016;75(7):1315–20.

14. Saint Martin M, Correa M, Schneeberger E. Frecuencia de mortalidad en pacientes con artritis reumatoidea en un centro de reumatología de Argentina. *Rev Argent Reumatol.* 2015;26(1):13-18.
15. Klodziński L, Wisłowska M. Comorbidities in rheumatic arthritis. *Reumatologia.* 2018;56(4):228-233.