



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN**

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

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

**“CAUSAS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL CENTRO
MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. REYNA AMPARO GALAVIZ PEREZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:
REUMATOLOGIA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS**

**PROFESOR TITULAR:
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS**

NO. REGISTRO DE PROTOCOLO: 266.2014



2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos
Jefe del servicio de Reumatología

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos
Profesor titular del curso de Reumatología

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos
Asesor de Tesis

Dra. Reyna Amparo Galaviz Pérez
Médico residente de segundo año del curso de Reumatología

INDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
DEFINICION DEL PROBLEMA	6
ANTECEDENTES	7
HIPOTESIS	12
JUSTIFICACION	13
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y METODOS	15
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFIA.....	30
ANEXO I.....	32
ANEXO II.....	33

RESUMEN

Introducción: La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica y sistémica, la prevalencia a nivel mundial es de 1% y en México es de 1.6%. Aunque hace poco más de 20 años la AR todavía era considerada como una enfermedad benigna y no necesariamente fatal, numerosos estudios han demostrado que los pacientes tienen una mortalidad incrementada con respecto a la población general. La mayoría de los estudios coinciden que la principal causa de muerte en estos pacientes son las enfermedades cardiovasculares y las infecciones, otras causas se han publicado como las neoplasias, complicaciones gastrointestinales y renales.

Objetivo: determinar las causas de mortalidad en pacientes con diagnóstico de AR del servicio de reumatología del centro médico nacional 20 de noviembre del ISSSTE.

Material y métodos: se realizó un estudio transversal, retrospectivo, incluyendo a todos los pacientes con diagnóstico de AR que causaron defunción entre el año 2003 y 2013 del HCMN20 de Noviembre, analizando los expedientes de los pacientes y registros de morbimortalidad en dicho periodo. El análisis incluye estadística descriptiva y correlación, se realizó análisis bivariado con prueba de chi² o exacto de Fisher para evaluar la asociación entre los factores de riesgo asociados. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.25. Inc.

Resultados: la población de pacientes con AR que murieron en el periodo comprendido del 2003-2013 fueron 41 pacientes de los cuales 32 fueron mujeres (78%) y 9 fueron hombres (22%). La media de edad al momento de la defunción fue de 61.9 años, con un tiempo de evolución promedio de 15 años. Se obtuvo la tasa cruda de mortalidad global en 10 años la cual fue de 3.21 muertes en 10 años, observándose la tasa más alta de mortalidad en el periodo 2012-2013 con una tasa de mortalidad anual de 0.98 /100 pacientes con AR, con una proporción de muerte por genero de 1:3.5, hombre-mujer. Las causas de mortalidad observadas en estos pacientes fueron 58.5% infecciones, el 12.2% neoplasias, enfermedades cardiovasculares se observó en el 12.2%, 2.4% se reportó como causa pulmonar y un 14.6% incluyo otras etiologías diversas.

Conclusiones: la tasa de mortalidad global a lo largo de 10 años fue de 3.2 muertes siendo equiparable a los estudios reportados. Las causas de mortalidad más frecuente en nuestra población son las causas infecciosas, seguidas por las neoplasias y cardiovasculares, los factores asociados a mortalidad en este grupo de pacientes fue la edad, el ser mujer, la presencia de comorbilidad, la severidad de la AR, el uso de terapia biológica y la presencia de FR a títulos elevados. Podemos concluir que se encontraron factores potencialmente modificables que podrían servir en última instancia como objetivos en los esfuerzos para reducir la mortalidad en nuestra población.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic inflammatory autoimmune disease, the worldwide prevalence is 1% and in Mexico is 1.6%. Although just over 20 years ago the AR was still considered as a benign disease and not necessarily fatal, numerous studies have shown that patients have an increased relative to the general population mortality. Most studies agree that the main cause of death in these patients is cardiovascular disease and infections, other causes have been published as neoplasms, gastrointestinal and renal complications.

Objective: To determine the causes of mortality in patients diagnosed with RA Rheumatology Service National Medical Center November 20, ISSSTE.

Material and methods: A retrospective study including all patients diagnosed with RA causing death between 2003 and November 2013 HCMN20 by analyzing patient records and records of mortality in this period was performed. The analysis included descriptive and correlation statistics, bivariate analysis was performed with chi2 test or Fisher exact test for assessing the association between risk factors associated. SPSS v.25 was used. Inc.

Results: The population of RA patients who died in the period of 2003-2013 were 41 patients of whom 32 were women (78%) and 9 were male (22%). The mean age at death was 61.9 years, with an average time evolution of 15 years. Crude overall mortality rate in 10 years which was 3.21 deaths in 10 years was obtained, showing the highest mortality rate in the 2012-2013 period with an annual mortality of 0.98 / 100 RA patients, with a death rate by gender of 1: 3.5, men and women. The causes of mortality observed in these patients were 58.5% infections, 12.2% neoplasms, cardiovascular disease was observed in 12.2%, 2.4% was reported as pulmonary disease and 14.6% included other various etiologies.

Conclusions: The overall mortality rate over 10 years was 3.2 deaths being comparable to the reported studies. The most frequent causes of mortality in our population are infectious causes, followed by neoplasms and cardiovascular factors associated with mortality in this group of patients was age, being female, the presence of comorbidity, severity of RA, using biological therapy and the presence of a high titer FR. We conclude that potentially modifiable factors that could ultimately serve as targets in efforts to reduce mortality in our population was found.

DEFINICION DEL PROBLEMA

La mortalidad en los pacientes con artritis reumatoide (AR) incluye varios factores entre los cuales encontramos la mala capacidad funcional, las condiciones comorbidas y la actividad de la enfermedad, inflamación sistémica persistente todo lo anterior conduce a un aumento de la mortalidad, se sabe que el éxito del control de la actividad de la enfermedad mediante los diferentes tratamientos puede reducir la tasa de la misma. En los diferentes estudios realizados sobre la mortalidad de los pacientes con AR se han encontrado tasas más altas entre este grupo de pacientes en comparación con la población en general. Entre las principales causas se encuentra la enfermedad cardiovascular, infecciones y cáncer. En México la prevalencia de AR es de 1.6% de la población general sin embargo no hay estudios sobre las causas de mortalidad en nuestro país. Debido a esto y con la posibilidad de contar con una base de datos de los últimos 10 años establecimos la siguiente pregunta :

¿ Cuáles son las causas de muerte en los pacientes con artritis reumatoide, en los últimos 10 años en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE ?

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica y sistémica, que comprende una amplia gama de características desde la enfermedad progresivamente crónica con grados variables de destrucción articular hasta las manifestaciones extraarticulares clínicamente evidentes ⁽¹⁾. Hay pocos informes sobre la prevalencia de la AR en América latina. Informes recientes de Argentina muestran tasas de prevalencia que oscilan entre el 0.2% en la ciudad de Buenos Aires. El reciente estudio epidemiológico sobre el dolor muscular que implica 25,587 sujetos realizado en cinco regiones de México, estudio COPCORD, mostro una prevalencia general de AR del 1.6%. A nivel mundial la AR afecta a 1% de la población mundial, con un impacto económico comparable con el de la enfermedad coronaria ⁽²⁾.

La etiología de la AR se desconoce aunque parece haber factores genéticos, infecciosos, ambientales y hormonales que están involucrados en mecanismos relacionados y complejos. En este proceso inflamatorio participan muchas poblaciones de células, incluyendo monocitos, macrófagos, células B, células T, células endoteliales y fibroblastos, Se ha identificado un gen asociado a la AR en el grupo polimórfico de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH); encontraron que aproximadamente 70% de pacientes blancos con AR clásica, comparados con solo 28% de pacientes sin AR expresaban HLA-DR4. La artritis reumatoide muestra fuerte enlace con los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad HLA clase II DRB1*0404 y DRB1*0401; la principal función de las moléculas HLA clase II es presentar pépticos antihigiénicos a células T CD4 positivo, por lo cual sugiere fuertemente que la AR se origina por un antígeno artritogénico no identificado. ^{3,4}

La AR es una enfermedad predominantemente articular, en cualquier momento de su evolución pueden aparecer manifestaciones extraarticulares. Las dos manifestaciones extraarticulares más específicas son los nódulos y vasculitis reumatoide, las manifestaciones pulmonares (dentro de las más frecuentes encontramos pleuritis, con o sin derrame, fibrosis intersticial progresiva, nódulos pulmonares, con

neumoconiosis), manifestaciones cardiovasculares (al realizar estudios ecocardiográficos se ha demostrado que cerca del 50% de los pacientes pueden presentar derrame pericárdicos, con o sin pericarditis, arteritis coronaria, insuficiencia valvular, manifestaciones hematológicas (anemia normocítica hipocromica, debida a perdidas crónicas por vía gastrointestinal, niveles bajos de hierro, absorción deficiente y eritropoyesis alterada, además de alteraciones en linfocitos y trombocitos).^{5,6}

Hasta este momento y pese a los esfuerzos que se han realizado no existe un medicamento que ponga fin en su totalidad a la AR, sin embargo existen múltiples algoritmos de los diferentes medicamentos que pueden utilizarse en su manejo basados principalmente en bloquear la inflamación, la proliferación sinovial y prevenir la erosión de la articulación.

Aunque hace poco más de 20 años la artritis reumatoide todavía era considerada como una enfermedad fundamentalmente benigna y no necesariamente fatal, numerosos estudios han demostrado de manera consistente que los pacientes tienen una mortalidad incrementada con respecto a la población general incrementada con respecto a la población general.

La razón de mortalidad estandarizada (RME) expresa la relación entre el número de muertes en personas con artritis reumatoide en cierto periodo y el número de muertes en la población general en ese mismo periodo. Por lo tanto valores de RME mayores de uno indican un incremento en el riesgo a morir por la enfermedad. La mayoría de los estudios publicados en las últimas dos décadas demuestran un RME entre 1 y 2 , y algunos entre 2 y 3, esto disminuye en los estudios realizados con paciente de reciente inicio que han sido tratadas de manera oportuna.

Por otra parte evaluar las causas de muerte en pacientes con AR puede ser muy complicado ya que existe gran variabilidad dependiendo de la serie estudiada. Generalmente los certificados de defunción de estas pacientes se omiten la artritis como causa de muerte lo que sin lugar a dudas subestima el papel de la enfermedad en la mortalidad. La mayoría de los estudios coinciden que la principal causa de muerte en los pacientes con AR son las enfermedades cardiovasculares y las infecciones, otras causas se han publicado como las neoplasias, complicaciones gastrointestinales, renales, respiratorias diferentes de las infecciosas.

La Artritis Reumatoide por si misma puede ser causa directa de muerte en un 1 % de los pacientes y esto es secundario a vasculitis reumatoide, subluxación atlanto-axoidea, nódulos reumatoides en el sistema cardiaco, trastornos de conducción, pulmón reumatoide, amiloidosis, etc. Las enfermedades cardiovasculares, incluidas la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares, ocasionan entre el 40% y el 50% de las muertes en los pacientes con artritis reumatoide. Además, en varios estudios se ha demostrado mayor mortalidad cardiovascular en la artritis reumatoide con respecto a la población general con RME superior a la unidad.

Una de las interrogantes que se han hecho los reumatólogos en los últimos años es ¿Por qué los pacientes con AR experimentan lo que podría llamarse el envejecimiento prematuro? ¿Es que a carga de actividad inflamatoria crónica conduce a un proceso de envejecimiento más rápido? La AR conduce a la deformidad de las articulaciones, discapacidad y muerte prematura, conduciendo a un aumento de la mortalidad, como se muestra desde 1953 por Cobb et al, y posteriormente por varios estudios observacionales longitudinales. ⁽⁷⁾

No está claro si el desarrollo de la AR provoca el envejecimiento prematuro o si AR es parte de un proceso de este tipo, que ya fue establecido. La mayoría de exceso de muertes se debe a la infección, la enfermedad cardiovascular, especialmente las enfermedades del corazón, o enfermedad respiratoria. Factores de riesgo de muerte prematura incluyen el tabaquismo, actividad de la enfermedad acumulada y la discapacidad física. Existe alguna evidencia de que la esperanza de vida está comenzando a mejorar, pero todavía es débil.

La mortalidad precoz es atribuida a la mala capacidad funcional, las condiciones comorbidas y los marcadores de la severidad o actividad de la AR, como el factor reumatoide o la velocidad de sedimentación globular. Existe evidencia de la investigación cardiovascular que la inflamación sistémica persistente conduce a un aumento de la mortalidad. Además, sabemos que el éxito del control de la actividad de la enfermedad mediante los diferentes tratamientos reduce la mortalidad en la AR. ⁽⁸⁾

La mayoría de los estudios han encontrado tasas más altas de mortalidad entre los pacientes con AR en comparación con la población en general. Entre las principales causas de muerte entre los pacientes con AR identificados se encuentra la enfermedad

cardiovascular (un tercio de las muertes prematuras), infección y el cáncer. Sin embargo, algunos otros estudios no han demostrado una tasa de mortalidad más alta en comparación con la población general.

Además, los estudios que se centran en las tendencias de la mortalidad AR a través del tiempo han producido resultados inconsistentes. Algunos estudios han reportado una disminución de la mortalidad en los pacientes con AR durante la década de 1980 que podría explicarse por el diagnóstico precoz, los nuevos tratamientos y de una estrategia de control estricto. Los resultados contradictorios pueden explicarse por las diferencias en las poblaciones de estudio, la duración del seguimiento y la ubicación geográfica del estudio. Una mejor estimación de la tasa de mortalidad entre los pacientes con AR y sus tendencias en el tiempo es esencial para evaluar el impacto de la evolución de las estrategias de tratamiento ⁽⁹⁾.

Se encontró evidencia de una asociación significativa entre la AR altamente activa y la mortalidad. Los pacientes con una enfermedad persistente, de gran actividad tenían una mortalidad significativamente mayor que aquellos con actividad leve. Los pacientes con baja capacidad funcional, con diabetes, enfermedad pulmonar crónica o enfermedad renal crónica, trastornos cardíacos, así como los tratados con dosis altas de glucocorticoides, se encontraban en un aumento en el riesgo. Asociaciones significativas entre la mortalidad y el uso de glucocorticoides (como variable en el tiempo) fueron descritos por Mikuls et al y Jacobsson et al. Una asociación dosis-dependiente con el apoyo de los hallazgos de un aumento de enfermedad cardiovascular, así como por todas las causas de mortalidad asociados con el uso de glucocorticoides. ⁽¹⁰⁾

Las tasas de mortalidad en los pacientes con artritis reumatoide se han notificado a ser mayor que en la población general. Afortunadamente, los tratamientos eficaces han reducido la actividad de la enfermedad y puede ser capaz de disminuir el exceso de riesgo de mortalidad ⁽¹¹⁾.

Los estudios de la clínica mayo sugieren que no ha habido una mejora en la supervivencia absoluta basada en décadas en la incidencia desde 1995 hasta 1985, sin embargo, un estudio que vincula el alta hospitalaria con diagnóstico de AR en el registro de defunciones en Suecia informo que la mortalidad en relación con la población en general mejoraron con las décadas siguientes. Tres estudios de cohortes en

pacientes con AR en Suecia no encontraron ningún aumento de la mortalidad y esto relacionado a una mejoría en la calidad de vida y reducción de las complicaciones en la historia natural de la enfermedad secundario a la mejora en las opciones de tratamiento para este grupo de pacientes.

Se han realizado estudios sobre la mortalidad en este grupo de pacientes en América del Norte y Europa, así como un estudio realizado en Australia sobre la base de los certificados de defunción, se encontró que la AR se registró como una causa básica de muerte en solo 0.17% de muertes. Sin embargo hay una ausencia total de datos sobre la mortalidad de América del Sur, África y Asia y esto se atribuye a que la AR es menos común en países subdesarrollados sin embargo es necesario realizar más estudios para poder saber y documentar los patrones de enfermedad y mortalidad cardiovascular en los pacientes con AR.

En una revisión sobre la mortalidad de AR en los últimos 50 años, analizándose 11 estudios comprendido entre 1955 hasta 1995, encontrando que la mortalidad en AR disminuyó durante las últimas cinco décadas, pero se mantuvo más alta que la mortalidad de la población general. Aunque las razones de la disminución de la tasa de mortalidad entre los pacientes con AR pueden ser las mismas razones que se aplican a la población general, las mejoras en la atención de reumatología y nuevas terapias como el metotrexato y biológicos posteriores pueden haber tenido un impacto en esta. A pesar de las nuevas terapias, AR sigue siendo una enfermedad grave que presenta un mayor riesgo de mortalidad y otros estudios son necesarios para identificar qué factores pueden disminuir este riesgo para los pacientes. ⁽¹²⁾

Se han encontrado un serie de factores determinantes en pacientes con AR (5) que incrementan la mortalidad,⁽¹³⁾ entre las cuales se encuentran medidas sociodemográficas, índice de masa corporal, medidas de actividad de la enfermedad, severidad y el uso de medicamentos asociándose de forma independiente con la mortalidad en esta singular población de pacientes. Los factores asociados con la mortalidad incluyen no solo los factores no modificables, como la edad avanzada y la raza, sino que también incluyen una serie de factores potencialmente modificables que podrían servir en última instancia, como objetivos en los esfuerzos para reducir la brecha de mortalidad en los hombres con AR.

HIPOTESIS

Las causas de mortalidad de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre son similares a las reportadas a nivel mundial.

JUSTIFICACION

En México no hay estudios sobre las causas de mortalidad de pacientes con artritis reumatoide (AR), esta investigación pretende documentar las causas de mortalidad en la población de pacientes con AR del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, además de evaluar los factores de riesgo que influyen en las causas de mortalidad, con el objetivo de incidir en la prevención para reducir dichos factores de riesgo, y así aplicar medidas de diferente grado de intensidad, posteriormente con ello poder realizar en un futuro intervenciones necesarias para tratar de influir sobre la calidad de vida de los pacientes y disminuir la tasa de mortalidad en nuestra población con este padecimiento. Es un estudio factible ya que se basara en la revisión de expedientes clínicos, revisión de las bases de datos por lo que no causara costos adicionales a la institución.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar las causas de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide del servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la tasa de mortalidad de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en el centro médico nacional 20 de noviembre.
- Determinar los factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio:

- Por el control de maniobra por el investigador: Observacional.
- Por el número de mediciones: Transversal.
- Por la temporalidad del fenómeno y la fuente de información: retrospectivo
- Por su finalidad: analítico.

Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva, analítico, en el cual se busca documentar las causas de defunción de los pacientes con Artritis Reumatoide durante su tratamiento y seguimiento en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

POBLACION OBJETIVO:

- Todos los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que fallecieron, de la consulta de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

UNIDADES DE OBSERVACION:

- Se revisaran expedientes clínicos y bases de datos de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que fueron atendidos en la consulta externa de Reumatología en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, con registro de defunción

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSION

- Cualquier género
- Mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide de acuerdo a los criterios del ACR de 1987 y/o del 2010.
- pacientes que causaron defunción en el periodo enero 2003 a enero 2013

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Que padezcan alguna otra enfermedad reumatológica

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo o se encuentre extraviado

TAMAÑO DE MUESTRA:

- Al ser un estudio retrospectivo, se incluirá el número total de defunciones de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide en los últimos 10 años de enero 2003 a enero 2013.

METODO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico que consiste en todos los pacientes que causaron defunción con diagnóstico de Artritis Reumatoide, que cumplieron con los criterios de inclusión.

VARIABLES

Las principales variables en el presente estudio son las siguientes, los detalles se presentan en la sección de anexos II

- Edad
- Genero
- Escolaridad
- Fecha de diagnostico de AR
- Tiempo de evolución de AR
- Fecha de defunción de AR
- Diagnostico de defunción
- Manifestaciones extraarticulares
- Tipo de tratamiento farmacológico
- Tipo de tratamiento FARME biológico

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Se reviso el archivo de altas hospitalarias desde enero 2003 hasta enero 2013 de donde se obtuvieron los registros de pacientes con diagnostico de artritis reumatoide, previa autorización y apoyo del departamento de informática y estadística del CMN 20 de Noviembre, con los datos anteriores se realizo relación de pacientes captados con dicho diagnostico y se realizo revisión de expedientes clínicos y electrónicos previa autorización de Archivo Clínico, obteniendo los datos requeridos en la hoja de recolección para dicho fin, la cual se muestra en el anexo I, posteriormente se procedió a realizar la base de datos, se incluyeron a todos los pacientes captados hasta enero 2013, posterior a esto se procedió a realizar análisis estadístico.

ANALISIS ESTADISTICO

Con todas la variables se realizo análisis estadístico descriptivo, determinando la distribución y reportando resumen numérico, con las variables cualitativas se reportaron la frecuencia absoluta y relativa, y con las variables cuantitativas media y desviación estándar. En caso de que una variable cuantitativa presente la forma de distribución no compatible con el modelo normal, se reportaron la mediana y el rango intercuartil. Se aplico prueba t de Student para muestras independientes. Se realizó un análisis bivariado con prueba de chi 2 o exacto de Fisher para evaluar la asociación entre los factores de riesgo asociados. La significancia estadística fue reconocida con el nivel de $p < 0.05$. Los estimadores de parámetro de interés fueron reportados con su intervalo de confianza de 95%. El análisis de los datos se llevo a cabo con el Paquete Estadístico SPS v.25. Inc.

CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio no conlleva ningún riesgo establecido de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, publicado en el diario oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987. No tiene implicaciones éticas en vista de que no se manipularan las variables y no se administrará maniobra terapéutica. Se trata de un estudio retrospectivo por lo que los datos se obtendrán del expediente clínico, debido a ello, no requiere elaboración de carta de consentimiento informado, sin embargo los datos obtenidos serán manejados confidencialmente.

Considerando además los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki Finlandia junio 1964 y enmendado por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón Octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica Octubre 1996 y la 52ª Asamblea general Edimburgo Escocia, Octubre 2000 y con la Ley General de Salud de la República Mexicana, artículos 96, 97 y 99.

Se presento este protocolo al Comité local para su evaluación y aprobación, posterior a la aprobación se inicio el estudio.

RESULTADOS

La población evaluada de pacientes con Artritis Reumatoide que murieron en el periodo comprendido del 2003-2013 en el Hospital Centro Medico Nacional 20 de noviembre fueron 41 pacientes de las cuales 32 fueron mujeres que correspondió al 78% y 9 fueron hombres que correspondió al 22% (Gráfica 1). La media de edad al momento del diagnóstico de la enfermedad fue de 44.95 ± 13.1 años de edad, al momento de la muerte el promedio de edad fue de 61.98 ± 13.45 años, observando que el tiempo de evolución promedio en todas la muertes fue de 15 años, con un tiempo de evolución mínimo de 2 y máximo de 53 años. El 34.1% (14) tenían escolaridad básica, 29.3% (12) escolaridad media y 34.1% (14) tenían escolaridad superior, solo el 2.5% que correspondió a un paciente era analfabeta. El 53.5% (22) de los pacientes que fallecieron no habían fumado nunca, aquellos que fumaron el 24.4% (10) tuvieron Índice Tabáquico (IT) < de 10 paquetes año, el 12.2 (5) tuvieron IT entre 10-20 y solo 9.8% tuvieron IT > 20. Las comorbilidades más frecuentes fueron Hipertensión en un 26.8% y diabetes en un 12.2%, el 29% de los pacientes no tenían ninguna comorbilidad. (Tabla 1).



Tabla 1.- Características generales de la población de pacientes con Artritis Reumatoide que fallecieron del periodo comprendido entre 2003-2013.	
	N= 41 (100%)
Edad al momento del diagnóstico de AR <i>(media DS)</i>	44.95 ±13.1
Edad al momento de la defunción <i>(media DS)</i>	61.98±13.45
Género	
Mujer	32 (78)
Hombre	9 (22)
Escolaridad	
Ninguna	1 (2.5)
Básica	14 (34.1)
Media	12 (29.3)
Superior	14 (34.1)
Tabaquismo	
No	22 (53.5)
IT < 10	10 (24.4)
IT 10-20	5 (12.2)
IT >20	4 (9.8)
Comorbilidades	
Ninguna	12 (29.3)
HAS	11 (26.8)
DM 2	5 (12.2)
Neoplasias	2 (4.9)
Otras	11 (26.8)

Se obtuvo la tasa cruda de mortalidad global en 10 años, la cual fue de 3.21 muertes en 10 años, al obtener la tasa anual de mortalidad observamos que la población activa en cada año es variable, teniendo en el año 2004-2005 una población de pacientes

con AR de solo 240, ocurriendo solo un evento de muerte en ese año, con una tasa anual de 0.41, sin embargo, en los diferentes años evaluados observamos que esta tasa disminuyó hasta 0.19 en el periodo 2008-2009. Observamos la tasa más alta de mortalidad en el periodo 2012-2013 con una tasa de mortalidad anual de 0.98 con 11 muertes ese año. (Tabla 2).

Se evaluó la tasa de mortalidad de acuerdo al género, en donde observamos que los hombres tuvieron una tasa de mortalidad más alta en el periodo 2004-2005 de 2.04, sin embargo con tasas de cero en 4 años, las mujeres presentaron una tasa de muerte más alta en el 2003-2004 también siendo de 0.88 muertes/año y la más baja en el 2008-2009 siendo esta de 0.10 muertes/año. Cuando se analizó la tasa bruta de mortalidad por 10 años en los hombres esta tasa esta más incrementada que en las mujeres siendo de 8.3 muertes en 10 años, vs 3.7 muertes en 10 años. (Tabla. 3) La proporción de muerte por género fue de 1:3.5, hombre mujer.

Tabla 2.- Tasa anual de mortalidad en pacientes con Artritis Reumatoide en el periodo comprendido 2003-2013 en el Hospital CMN 20 de noviembre.			
Año	Población total	Número de muertes	Tasa de mortalidad anual
2003-2004	346	3	0.86
2004-2005	240	1	0.41
2005-2006	526	4	0.76
2006-2007	1297	3	0.23
2007-2008	882	3	0.34
2008-2009	1052	2	0.19
2009-2010	1476	6	0.40
2010-2011	1379	5	0.36
2011-2012	1277	3	0.23
2012-2013	1120	11	0.98

Grafica 2.- Número de muertes en pacientes con Artritis Reumatoide a lo largo de 10 años de seguimietno (2003-2013) en HCMN 20 de noviembre.

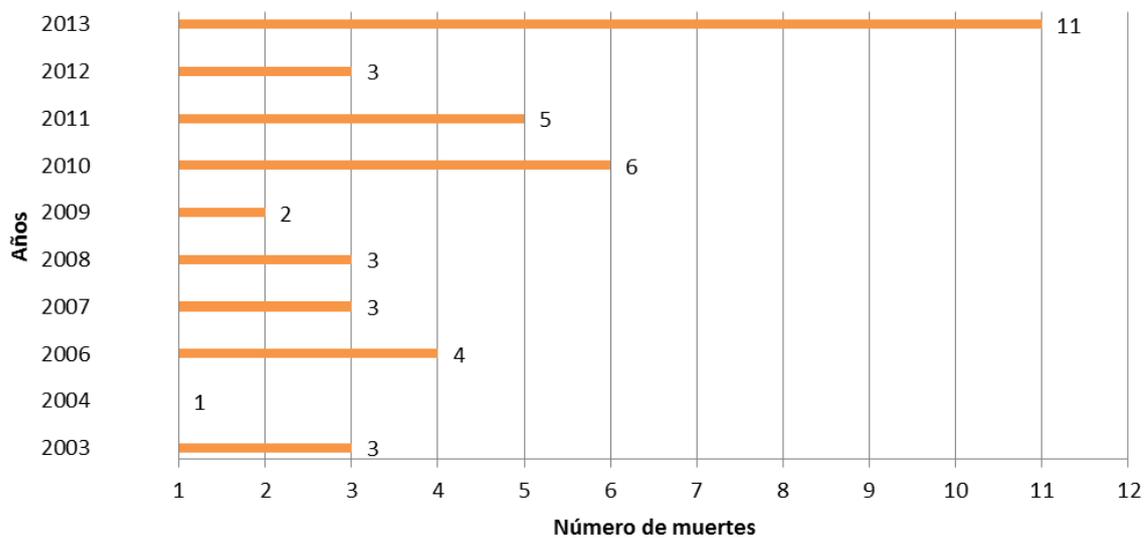
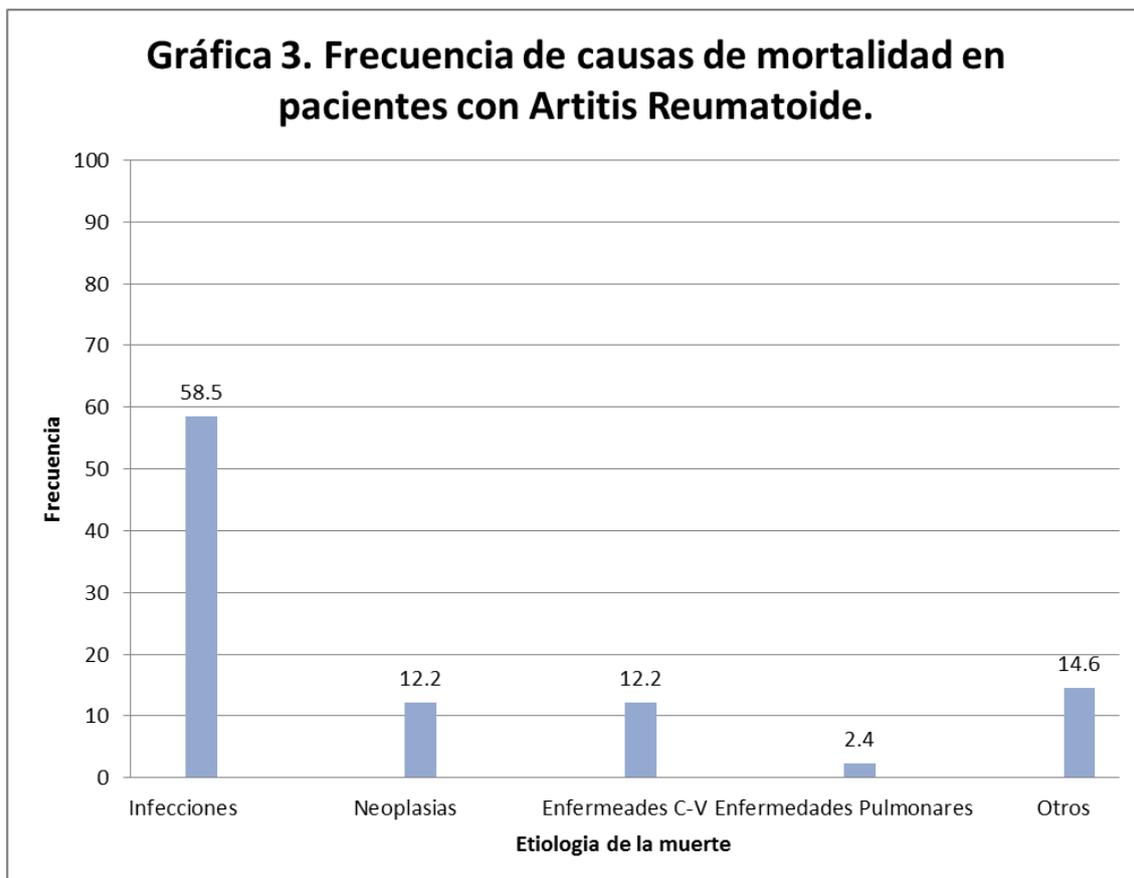


Tabla 3. Tasa anual de mortalidad en pacientes con Artritis Reumatoide de acuerdo al género.

Año	Mujer	Número de muertes	Tasa de mortalidad	Hombre	Número de muertes	Tasa de mortalidad
2003-2004	305	3	0.98	41	0	--
2004-2005	191	0	--	49	1	2.04
2005-2006	470	4	0.85	56	0	--
2006-2007	1170	3	0.25	127	0	--
2007-2008	785	2	0.25	97	1	1.03
2008-2009	934	1	0.10	118	1	0.84
2009-2010	1296	4	0.30	180	2	1.11
2010-2011	1217	3	0.24	162	2	1.23
2011-2012	1133	3	0.26	144	0	--
2012-2013	1012	9	0.88	108	2	1.85

Las causas de mortalidad observadas en estos pacientes fueron 58.5% (24) infecciones, el 12.2% (5) neoplasias, enfermedades cardiovasculares se observó en el 12.2% (5) de la población también, el 2.4% (1) se reportó como causa pulmonar y un 14.6% (6) incluyó otras etiologías diversas..



Se evaluaron las características clínicas de los pacientes que fallecieron observando que el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 15 años como promedio con un valor mínimo de 2 y un máximo de 53 años. Fue más frecuente la mortalidad en aquellos pacientes con Factor Reumatoide (FR) entre 100-500 siendo el 48.8% de la población, la menor proporción fue observada en aquellos con FR entre 500-1000. Los Ac Anti CCP estuvieron negativos en el 9.8% (4) el 26.8% (11) tuvieron Ac anti CCP entre 100-500. En el 58.9% de la población no se determinó este anticuerpo.

Se evaluó la clase funcional observando que el 51.3% de la población que murió tenía una actividad de moderada a severa (CF III-IV). Las manifestaciones extra

articulares estuvieron presentes en el 53.7% de la población que falleció. Solo el 58.5% de la población utilizó FARME biológico siendo el más frecuente Rituximab 17.1%, adalimumab 14.6% igual que Infliximab, Tozilizumab 7.3% y Etanercept 4.9%. El 100 utilizó FARME no biológico.

Tabla 2.- Características relacionadas con la severidad de la artritis Reumatoide y el tratamiento previo a la muerte.	
Características clínicas	n (%)
Tiempo de evolución (mediana min-max)	15 (2-53)
Factor reumatoide	
<100	9 (22)
100-500	20 (48.8)
500-1000	4 (9.8)
>1000	8 (19.5)
Ac Anti CCP	
Negativo	4 (9.8)
< 100	2 (4.9)
100-500	11 (26.8)
NSD	24 (58.5)
Clase funcional	
I	5 (12.2)
II	15 (36.6)
III	9 (22)
IV	12 (29.3)
Manifestaciones extra articulares	
No	22 (46.3)
Si	19 (53.7)
Tratamiento	
FARME no biológico	100
Metrotexate	10 (24.4)
Combinado	31 (75.6)
FARME biológico	24 (58.5)
- Rituximab	7 (17.1)
- Adalimumab	6 (14.6)
- Infliximab	6 (14.6)
- Tozilizumab	3 (7.3)
- Etanercept	2 (4.9)

Se realizó un análisis bivariado con prueba de chi 2 o exacto de Fisher para evaluar la asociación entre los factores de riesgo asociados a muerte secundaria a proceso infeccioso que correspondió a la causa más frecuente de muerte en esta cohorte de sujetos, observando que tener más de 50 años, confiere mayor riesgo de muerte,

presentar cualquier tipo de comorbilidad, ser mujer presenta mayor riesgo de morir, sin embargo este aumento está estrechamente relacionada al prevalencia más alta de la enfermedad en las mujeres. Presentar FR mayor a 500, se asocia a un aumento del 60% de riesgo de muerte, con un OR de 1.60, así mismo tener Ac anti CCP mayores de 100, con un OR 1.48, la CF se asoció a muerte siendo esta asociación con causa infecciosa evidente con un OR de 1.96. El tratamiento con terapia biológica se asoció a presencia de mayor riesgo de muerte secundaria a infección, con un OR de 1.46, el único biológico asociado fue Tozilizumab. Dado que todos los pacientes tomaban FARME no biológico no fue posible establecer una asociación causal. Sin embargo se analizó a aquellos que tomaban metrotexate observando que este FARME se asoció a mayor riesgo de infecciones con un OR 2.04, llama la atención que los IC de confianza son amplios y que aunque existe esta asociación no es estadísticamente significativo posiblemente por el número de sujetos evaluados, todos con una $p > 0.05$.

Tabla 4.- Factores asociados a muerte de causa infecciosa en pacientes con Artritis Reumatoide.			
Factores de riesgo	N=24	OR IC 95%	p
Edad >50 años	20/24	1.07 (0.17-5.9)	0.99
Mujer	20/24	2.04 (0.43-1.1)	0.55
Tiempo de evolución >10 años	16/24	0.62 (0.11-2.9)	0.74
Tabaquismo positivo	9/24	0.42 (0.9-1.7)	0.30
Comorbilidad	17/24	1.01 (0.23-4.0)	0.99
FR >500	8/24	1.60 (0.33-9.0)	0.74
Ac anti CCP > 100	21/24	1.48 (0.22-0.7)	0.97
CF>II	14/24	1.96 (0.54-7.3)	0.44
Manifestaciones extra articulares	11/24	0.95 (0.26-3.4)	0.99
Tratamiento con Biológico	15/24	1.46 (0.35-6.2)	0.76
Tozilizumab	3/24	1.23 (0.10-39)	0.99
Tratamiento combinado FARME no biológico	20/24	2.04 (0.36-12.5)	0.55
Uso de esteroide	21/24	0.44 (0.00-61)	0.44
<i>Prueba exacta de Fisher "p" significativa < 0.05</i>			

DISCUSION

La Artritis Reumatoide está asociado con una disminución en la expectativa de vida. La mortalidad en este grupo de pacientes incrementa directamente proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad. En nuestro estudio se encontró que la edad promedio al diagnóstico de la AR fue de 44.9 años y el promedio de años de evolución al momento de la defunción fue de 61 años no encontrando diferencia con otros estudios reportados, evidenciando la disminución de la esperanza de vida en este grupo de pacientes, encontrando una tasa de mortalidad global a lo largo de 10 años de 3.2 en nuestra población de estudio.

Dentro de las principales causas de muerte reportadas a nivel mundial, atribuibles en los pacientes con AR son: infecciones, enfermedad cardiovascular (particularmente enfermedad coronaria) y enfermedades respiratorias. Las causas de muerte por cáncer se deben principalmente a cáncer de pulmón y linfoma no hodgkin. En el presente estudio encontramos que la principal causa de muerte en pacientes con AR son de origen infeccioso en el 58.5%, en segundo lugar las relacionadas a neoplasias (12.5%) y enfermedad cardiovascular (CV) (12.2%), encontrando que si bien hay leve variación entre las causas neoplásicas y CV esta última causa es la tercera en nuestra población difiriendo con lo reportado a nivel mundial.

Si revisamos los factores de mal pronóstico que contribuyen al riesgo de mortalidad, reportados en la literatura, se ha observado que el valor alto de factor reumatoide y anti-CCP, manifestaciones extraarticulares, edad, género masculino, actividad de la enfermedad, clase funcional pobre son factores de mal pronóstico, en nuestro estudio se encontró que los factores asociados con el riesgo de mortalidad por infección fueron: FR mayor de 500 con un OR de 1.6, anti-CCP mayor de 1000 con un OR de 1.48, la CF III-IV constituyendo un OR de 1.96, y se asoció también a la presencia de manifestaciones extraarticulares, encontrando solo como diferencia una mayor mortalidad en el género femenino aunque esto asociado a la prevalencia más alta en este género.

Si bien el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad mejora la supervivencia, el mismo tratamiento constituye un factor de riesgo de infecciones que pueden llevar a la defunción de los pacientes, encontrando en este estudio un incremento de infecciones en pacientes que recibieron tratamiento biológico con un OR de 1.46 y de estos el más asociado fue anti-IL6.

Podemos concluir que se encontró factores potencialmente modificables que podrían servir en última instancia como objetivos en los esfuerzos para reducir la mortalidad en nuestra población.

CONCLUSIONES

Este estudio demuestra una tasa de mortalidad global a lo largo de 10 años, de 3.2 muertes. Al evaluar la tasa de mortalidad anual observamos que esta se encuentra de 0.98 en el periodo de 2012-2013. Cuando evaluamos por género al ser más prevalente la enfermedad en mujeres ocurren mayor número de muertes que en los hombres sin embargo proporcionalmente ocurren más eventos de muerte en mujeres al compararlo con los hombres. Los factores asociados a mortalidad, son la edad, el ser mujer, la presencia de comorbilidad, la severidad de la AR evaluada por CF, el uso de terapia biológica y la presencia de FR y Ac anti cc p positivos a títulos elevados.

El estudio tiene debilidades sobre todo porque se realizó un estudio transversal y no una cohorte de seguimiento. Por lo que hizo falta evaluar los factores de riesgo en la población que no murió y así poder determinar el peso de cada uno de ellos para poder instalar medidas preventivas o seguimientos más estrechos en la población en riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gary S. Firestein, Ralph C Budd et al. Rheumatoid Arthritis . Text book of Rheumatology..Editorial Saunders. 2009;1035-1148
2. Hochberg C Marc, Silman J Alan, Rheumatoid Arthritis. Rheumatology 4th Edition. Editorial Mosby. 2008. 753-937
3. GorozyJJ. Immune aging and rheumatoid artrhtis. Rheum.Dis.Clin North Am. 2010 36(2):297-310
4. Fox Da. Cell-Cell interations in rheumatoid arthritis synovium .rheum. Dis. Clin. North Am. 2010 36(2)311-23
5. Hochberg C Marc, Silman J Alan, Rheumatoid Arthritis. Rheumatology 4th Edition. Editorial Mosby. 2008. 753-937
6. Kim Ej, Collard HR. Rheumatoid Arthritis-associated interstitial lung disease: The relevance of histopatologic and radiographic patter. Chest 2009. 136(55) 1297-405
7. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology 2009;48: 1309–13
8. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Rheum 2008;59:1690–7.
9. Sabrina Dadoun, Nadine Zeboulon-Ktorza, Christophe Combescure, Sylvie Rozenberg, , Laure Gossec, Bruno Fautrel; Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis; *Joint Bone Spine* 80 (2013) 29–33
10. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, Eijsbouts AM, van Riel PLCM, Laan RFJM. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 2010;62:362–70
11. Sophia M. Naz; Mortality in established rheumatoid arthritis; *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*; Vol. 21, No. 5, pp. 871–883, 2007
12. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology 2009;48: 1309–13
13. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(5 Suppl. 51):S35–61

14. Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry; Ted R. Mikuls, Brian T. Fay, Kaleb Michaud, Harlan Sayles, Geoffrey M. Thiele, Liron Caplan, Dannette Johnson; *Rheumatology* 2011;50:101–109
15. ChoyvE.H.S. y Panay G.S Mechanisms of disease: Cytocine pathways and joint inflammation in Rheumatoid Arthritis. *NEJM*; 2001, vol 12 907-916
16. Symmons D ,Harrison B. Early Inflammatory Polyarthritis. *Rheumatology* 2000,39:835-843.
17. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2010;49:295–307
18. Puolakka K, Kautiainen H, Pohjolainen T, et al.; No increased mortality in incident cases of rheumatoid arthritis during the new millennium; *Ann Rheum Dis*; 2010;69:2057–8.
19. Martinez MS, Garcia-Monforte A, Rivera J.; Survival study of rheumatoid arthritis patients in Madrid (Spain). A 9-year prospective follow-up; *Scand J Rheumatol* 2001;30:195–8.

ANEXO I

**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
PROTOCOLO: MORTALIDAD EN ARTRITIS REUMATOIDE**

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS				
AFILIACION:				FOLIO:
NOMBRE:				
EDAD AL MOMENTO DE LA DEFUNCION:				
GENERO:		HOMBRE: _____	MUJER: _____	
TIEMPO DE EVOLUCION DE AR:			ESCOLARIDAD:	
ARTRITIS REUMATOIDE				
FECHA DE DIAGNOSTICO:		MANIFESTACION EXTRAARTICULAR:	CLASE FUNCIONAL AL MOMENTO DE LA DEFUNCION	
DEFUNCION				
FECHA DE DEFUNCION:			EDAD AL MOMENTO DE LA DEFUNCION:	
CAUSA DE DEFUNCION:				
NEOPLASIA:		INFECCION:	ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	
TIPO DE NEOPLASIA		TIPO DE INFECCION:		
VASCULITIS:		ENFERMEDAD PULMONAR:	OTRAS:	
COMORBILIDADES				
TIPO DE COMORBIIDAD:				
TABAQUISMO:			OBESIDAD:	
TIPO DE TRATAMIENTO				
TERAPIA BIOLÓGICA.		SI	NO	TIEMPO DE TRATAMIENTO
	1. INFLIXIMAB			
	2. ADALIMUMAB.			
	3. ETANERCEPT.			
	4. TOCILIZUMAB.			
	5. RITUXIMAB			
TERAPIA FARME NO BIOLÓGICO		SI	NO	
	1. METROTEXATO			
	2. LEFLUNOMIDA			
	3. HIDROXICLOROQUINA			
	4.- SULFASALAZINA			
	5. DOS Ó MAS			
ESTEROIDE	TIEMPO DE TRATAMIENTO:	DOSIS MAXIMA: DOSIS MINIMA:		
DETERMINACIONES				
FACTOR REUMATOIDE: _____			ANTI CCP: _____	

ANEXO II

Nombre	Definición conceptual	Tipo de variable	Definición operacional	Escala de medición
Terapia biológica.	<p>1. Infliximab: Anticuerpo monoclonal quimérico que combina isotipo IgG1κ (región constante) humano y región Fv (variable) murino dirigido contra TNF.</p> <p>2. Adalimumab: Anticuerpo monoclonal recombinante completamente humano, similar a IgG1 humana natural, dirigido contra TNFα.</p> <p>3. Etanercept: proteína de fusión formado por la unión de dos dominios extracelulares solubles p75 (TNF-RII) a la porción Fc de la IgG1 humana, que se une a TNF-α y LT-β.</p> <p>4. Anti-IL6: Anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL6R.</p>	Cualitativa nominal	Administración intravenosa o subcutánea del medicamento anti-TNF e intravenoso para Tocilizumab, de acuerdo al esquema indicado para cada uno de ellos referido en el expediente clínico.	<p>1. Infliximab.</p> <p>2. Adalimumab.</p> <p>3. Etanercept.</p> <p>4. Tocilizumab.</p>
Terapia convencional	<p>Fármaco modificador de la enfermedad (FARME): es aquel fármaco que tiene la habilidad para cambiar (o mejorar) el curso de la Artritis Reumatoide.</p> <p>1.- Metotrexato.</p> <p>2.- Leflunomida</p> <p>3.- Hidroxicloroquina</p> <p>4.- Sulfasalazina.</p>	Cualitativa nominal	Administración oral o intramuscular de acuerdo al tipo de FARME administrado referido en el expediente clínico.	<p>1. Metotrexato</p> <p>2. Leflunomida</p> <p>3. Hidroxicloroquina</p> <p>4.- Sulfasalazina</p>
Defunción	La muerte es un proceso terminal que consiste en la extinción del proceso homeostático de un ser vivo, esto es, la extinción de la vida	Cualitativa nominal	Se tomará lo reportado como defunción en el archivo de admisión y altas del CMN 20 de nov. Y en base al expediente clínico de los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide.	1. defunción.
Edad.	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Cuantitativa continua	Se tomará el valor de acuerdo a lo referido en el expediente.	Años.
Género.	Fenotipo expresado por el genotipo de una persona.	Cualitativa nominal	Se considerará en base al género reportado en el expediente.	Hombre/mujer.
Escolaridad	Conjunto de las enseñanzas y cursos que se imparten a los estudiantes en los establecimientos docentes	Cualitativa nominal	Se tomara el valor de acuerdo a lo referido en el expediente	<p>1.sin estudios</p> <p>2.básica</p> <p>3.media superior</p> <p>4.superior</p>
Tabaquismo	El tabaquismo es la adicción al tabaco , provocada principalmente por uno de sus componentes más activos, la nicotina	Cualitativa nominal	Se tomará del registro de la historia clínica contenida en el expediente de cada paciente	Sí/ no
Tiempo de evolución de la enfermedad.	Tiempo transcurrido en años, desde el momento del diagnóstico de la enfermedad hasta el momento actual.	Cuantitativa continua	Se tomará del registro de la historia clínica contenida en el expediente de cada paciente.	Años.

Factor Reumatoide.	Prueba serológica obtenida por técnica de nefelometría cinética que detecta un auto anticuerpo del tipo IgM producido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G (Ig G), reportado en IU/ml.	Cualitativa nominal	Se tomará el valor reportado por el laboratorio del Hospital. Los valores de referencia serán: positivo (> 20 UI/ml) y negativo (< 20 UI/ml).	Positivo Negativo
Anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico. (Anti CCP)	Prueba serológica basada en la técnica de ELISA para la detección semicuantitativa de anticuerpos IgG contra la proteína citrulinada cíclica en el suero de pacientes. Es un péptido sintético cíclico con citrulina, de gran sensibilidad y especificidad para detectar anticuerpos en Artritis Reumatoide.	Cualitativa nominal	Se tomará el valor reportado por el laboratorio del Hospital. Los valores de referencia serán: positivo (> 20 UE/ml) y negativo (< 20 UE/ml).	Positivo. Negativo.
Causa de defunción	Enfermedad o lesión que inició la cadena de acontecimientos patológicos que condujeron directamente a la muerte, o las circunstancias del accidente o violencia que produjeron la lesión fatal.	Cualitativa nominal	Se tomara del registro de admisión y altas del hospital y del expediente clínico	nominal
comorbilidad	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Cualitativa nominal	Se tomara registro del expediente clínico del paciente	nominal
infección	Término clínico que indica la contaminación, con respuesta inmunológica y daño estructural de un hospedero, causada por un microorganismo patógeno , es decir, que existe invasión con lesión tisular por esos mismos gérmenes	Cualitativa nominal	Se tomará del registro de la historia clínica contenida en el expediente de cada paciente	nominal
neoplasia	término que se utiliza en medicina para designar una masa anormal de tejido provocada porque las células que lo constituyen se multiplican a un ritmo superior al normal	Cualitativa nominal	Se tomará del registro de la historia clínica contenida en el expediente de cada paciente	nominal
Enfermedad cardiovascular	Todo tipo de enfermedades relacionadas con el corazón o los vasos sanguíneos , (arterias y venas). Este término describe cualquier enfermedad que afecte al sistema cardiovascular , es utilizado comúnmente para referirse a aquellos relacionados con la arteriosclerosis .	Cualitativa nominal	Se tomará del registro de la historia clínica contenida en el expediente de cada paciente	Enfermedad vascular cerebral /enfermedad cardiaca/ enfermedad vascular periférica
Terapia biológica.	Son inhibidores selectivos de una molécula pro-inflamatoria o de su receptor, interfiriendo así y detenido el proceso inflamatorio que perpetua la enfermedad y sus procesos	Cualitativa nominal	Se tomará del registro de la historia clínica contenida en el expediente de cada paciente.	1. Infliximab. 2. Adalimumab. 3. Etanercept. 4. Tocilizumab. 5. Rituximab
Terapia convencional	Fármaco modificador de la enfermedad (FARME): es aquel fármaco que tiene la habilidad para cambiar (o mejorar) el curso de la Artritis Reumatoide.	Cualitativa nominal	Se tomará del registro de la historia clínica contenida en el expediente de cada paciente.	1. Metrotexato 2. Leflunomida 3. Hidroxicloroquina 4.- Sulfasalazina