



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

REUMATOLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

TÍTULO

**POLIAUTOINMUNIDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ ENTRE PERIODO 2019-2020**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE

**ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

PRESENTA

**DRA. SINTHIA YADIRA SOLORZANO FLORES**

DIRECTORA DE TESIS:

**DRA. ANGELICA VARGAS GUERRERO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**

CO-ASESORA:

**DRA. LAURA ALINE MARTÍNEZ MARTÍNEZ**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**

CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

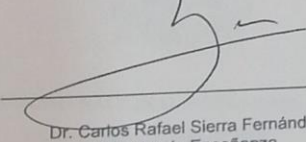
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

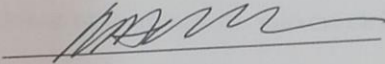
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

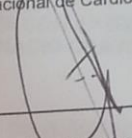
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

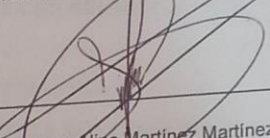
TESIS

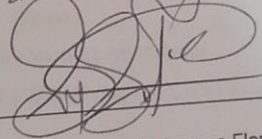
**POLIAUTOINMUNIDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ ENTRE  
PERIODO 2019-2020**

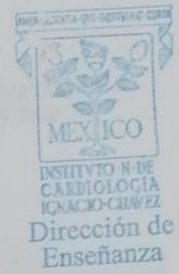
  
Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

  
Dr. Manuel Martínez-Lavín  
Jefe Departamento de Reumatología  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

  
Dra. Angélica Vargas Guerrero  
Adscrita al Departamento de Reumatología  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

  
Dra. Laura Aline Martínez Martínez  
Investigadora en Ciencias Médicas C.  
Departamento de Reumatología

  
Dra. Synthia Yadira Solorzano Flores  
Residente de segundo año Reumatología  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"





Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez  
*Renacimiento de la excelencia*

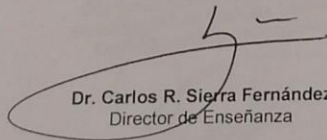
Ciudad de México, 12 de octubre 2021.

**Dr. Gerhard Heinze Martin**  
Jefe de la Subdivisión de Especializaciones Médicas de Posgrado  
Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Presente

Por medio de la presente hago constar que el Proyecto de Investigación titulado: **POLIAUTOINMUNIDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ ENTRE PERIODO 2019-2020**, presentado por la Dra. Sinthia Yadira Solorzano Flores, residente que cursa la Especialidad en Reumatología, ha sido sometido a revisión por el Comité de Investigación de la Dirección de Enseñanza de este Instituto, cumpliendo con los requisitos para la titulación oportuna.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente

  
**Dr. Carlos R. Sierra Fernández**  
Director de Enseñanza



CSF/mhm

Juan Badjano, No. 1, Col. Sección XVI, CP. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.  
Tel: (55) 5573 2911 Ext. 24202, 24203 [www.cardiologia.org.mx](http://www.cardiologia.org.mx)



## AGRADECIMIENTOS

A Dios que sin él no hubiera sido posible alcanzar esta meta, siempre guiándome en mi camino, dándome la fortaleza y enseñándome el camino para poder cumplir esta meta.

A mis padres Héctor Solorzano(QEPD) y Leticia Flores, quienes me han apoyado durante toda mi vida para que pueda cumplir mis metas y sueños, apoyándome siempre y enseñándome a ser perseverante. Es a quienes les dedico todos mis logros, porque gracias ellos es quien soy el día de hoy.

A mis hermanos que me han mostrado su apoyo incondicional durante todo este proceso, quienes han continuado con su ayuda y apoyo durante este proceso y sé que son felices y se sienten orgullosos con cada uno de mis logros.

A mis cuñados, que son como otros hermanos para mí, con quienes hemos llegado a tener una gran relación, mucho cariño y me han apoyado en todo este tiempo, como que fuera su hermana.

A mis asesores de Tesis la Dra. Angélica Vargas y Dra. Aline Martínez, por su gran disposición y apoyo para que pudiera realizar mi trabajo, guiándome y enseñándome para que pudiera completar este proyecto y sumar otro logro más a mi carrera profesional.

A mis demás maestros que Dr. Manuel Martínez -Lavín, Dr. Silveira, Dr. Amezcua, quienes junto con las doctoras, me han hecho sentir no solo en un posgrado de excelencia en Reumatología, sino en una familia, brindándome no solo conocimientos académicos, sino apoyo y amistad durante estos dos años, que me he sentido bendecida de ser parte de esta familia INC.

A mis compañeros de generación, por los cuales agradezco a Dios, porque han sido no solo compañeros maravillosos, sino grandes amigos que he tenido la suerte de conocer, con quienes he compartido estos dos años y que me han hecho sentir en casa.

## ÍNDICE

1.	Resumen.....	6
2.	Antecedente.....	8-12
3.	Planteamiento de problema .....	12
4.	Justificación.....	12
5.	Pregunta de Investigación .....	13
6.	Hipótesis .....	13
7.	Objetivos .....	14
7.1	Objetivo primario.....	14
7.2	Objetivos secundarios.....	14
8.	Metodología.....	
8.1	Diseño del estudio.....	15
8.2	Descripción de la población.....	15
8.3	Tamaño de la muestra.....	15
8.4	Especificación de variables.....	16-17
8.5	Técnica de recolección de datos.....	17
8.6	Plan de análisis estadístico.....	17
8.7	Aspectos éticos.....	18
9.	Resultados.....	19-24
10.	Discusión.....	25-26
11.	Conclusiones.....	27
12.	Bibliografía.....	28-29

## RESUMEN

**Introducción:** La poliautoinmunidad se define como la presencia de más de una enfermedad autoinmune (EAI) bien definida en un paciente.

**Objetivo:** Describir la frecuencia de poliautoinmunidad en pacientes con artritis reumatoide (AR), las enfermedades coexistentes, manifestaciones y autoinmunidad familiar.

**Material y/o métodos:** Estudio observacional, transversal de pacientes con AR (según los criterios del American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism 2010), que acudieron a consulta de reumatología entre 2019-2020. Se revisó expediente electrónico de la última consulta teniendo como variables de interés: EAI, características demográficas y manifestaciones extraarticulares. Se interrogó sobre autoinmunidad familiar. Se realizó un análisis descriptivo y se utilizó  $X^2$ , prueba exacta de Fisher y correlación de Pearson o Spearman según corresponda.

**Resultados:** Se incluyeron 255 pacientes con AR, 211(82.7%) mujeres. Se encontró poliautoinmunidad en 76(29.8%), siendo esta más frecuente en mujeres 96.1% (77% sin poliautoinmunidad  $p=0.001$ ). Tenían dos EAI 66 pacientes (86.84%) y síndrome de autoinmunidad múltiple ( $\geq 3$  EAI) 10(13.2%). Las EAI más frecuentemente asociadas fueron síndrome de Sjögren (SS) 31(12.1%), enfermedad tiroidea 25(9.8%), lupus eritematoso sistémico 19(7.5%) y esclerosis sistémica 5(2%). No se encontró asociación con autoinmunidad familiar (17.1% con vs 25.1% sin poliautoinmunidad,  $p=0.143$ ), con el índice de masa corporal (26.21% con vs 26.22 sin poliautoinmunidad  $p=0.512$ ) ni con actividad de la enfermedad ( $2.80 \pm 1.43$  con vs  $2.69 \pm 1.17$   $p=0.650$ ). Se encontró tendencia a presentar manifestaciones extraarticulares en el grupo de poliautoinmunidad (22% vs 15% respectivamente,  $p=0.055$ ).

**Conclusión:** La poliautoinmunidad en pacientes con AR se observó en el 29.8% de pacientes y predomina en mujeres. El SS la EAI más frecuentemente asociada a poliautoinmunidad. No se demostró mayor frecuencia de autoinmunidad familiar, índice de masa corporal o actividad de la enfermedad en pacientes con poliautoinmunidad, sin embargo. Se encontró tendencia a asociarse a manifestaciones extraarticulares.

<b>1. DATOS DEL ALUMNO</b>	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELEFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD No. DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO	SOLORZANO FLORES SINTHIA YADIRA 5573846117 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO Facultad de Medicina Reumatología 520710207 sinthiasolorzano@gmail.com
<b>2. DATOS DE LOS TUTORES</b>	
TUTOR PRINCIPAL         CO-AUTOR	DRA. ANGÉLICA VARGAS GUERRERO Especialista en Reumatología Adscrita al departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Teléfono: 5555732911, ext 22207 y 22209 Email: <a href="mailto:vargasgan@yahoo.com">vargasgan@yahoo.com</a>  DRA. LAURA ALINE MARTÍNEZ MARTÍNEZ Especialista en Reumatología Maestra en ciencias en investigación clínica Investigadora en ciencias médicas C del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez Teléfono: 55573291 Email: <a href="mailto:alinemt2@yahoo.es">alinemt2@yahoo.es</a>
<b>3. DATOS DE LA TESIS</b>	
TITULO  No. DE PÁGINAS: AÑO	POLIAUTOINMUNIDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ ENTRE PERIODO 2019-2020 29 P 2021



# **POLIAUTOINMUNIDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ ENTRE 2019-2020**

## **1. ANTECEDENTES**

La poliautoinmunidad se describió por primera vez por Sheenan y Stanton-King en 1993 para describir el caso de una paciente de 27 años que presentaba artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia perniciosa, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis sistémica, insuficiencia pancreática exocrina y enfermedad celíaca, la cual falleció por complicaciones vasculíticas<sup>(1)</sup>.

Se ha utilizado el termino poliautoinmunidad junto con el de superposición de enfermedades autoinmunes para hablar de la relación entre 2 o más enfermedades autoinmunes. En el caso de los síndromes de superposición estos están descritos como la enfermedad mixta del tejido conectivo y algunos de ellos tienen sus propios nombres como rupus y escleromiositis.<sup>(2)</sup>La poliautoinmunidad se ha descrito como la coexistencia de enfermedades que cumplen los criterios de clasificación o diagnóstico, diferentes a los síndromes de superposición.

Se define poliautoinmunidad a la presencia de 2 o más enfermedades autoinmunes que se presentan en el mismo paciente y síndrome autoinmune múltiple (MAS) a la presencia de 3 o más enfermedades autoinmunes en el mismo individuo<sup>(3)</sup>este último descrito en 1988 por Humbert y Dupond. <sup>(4)</sup>.

La etiopatogenia de la coexistencia de las enfermedades autoinmunes es hasta el momento desconocida. Se considera que es multifactorial y comprende la asociación de múltiples eventos epigenéticos, genéticos, ambientales y hormonales que influyen como desencadenantes para la presentación de la poliautoinmunidad.

Se ha descrito que los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen tendencia a desarrollar afectación autoinmune de órganos específicos, correlacionándose poliautoinmunidad con enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI), diabetes mellitus insulino dependiente, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), afección dermatológica autoinmune como psoriasis, vitiligo y con otras enfermedades como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), esclerosis sistémica (ES), espondilitis anquilosante, cardiomiopatía dilatada idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, miastenia gravis y hepatitis autoinmune<sup>(5)(6)(7)</sup>.

La poliautoinmunidad se ha reportó en 2012 en el 34.3% de los pacientes de una cohorte de 1083 pacientes, en el que la ETAI y el SS se encontraron como las enfermedades más frecuentes. La poliautoinmunidad correlacionó con el género femenino y la autoinmunidad familiar. <sup>(8)</sup>

Se ha reportado poliautoinmunidad en 41% de los pacientes con LES, 32% con colangitis biliar primaria (CBP), 26% ES y 13.8%AR.<sup>(5)(9)</sup> El 95.6% de los pacientes se presentan como poliautoinmunidad y 4.4% como síndrome de autoinmunidad múltiple<sup>(10)(11)</sup>

Entre los factores de riesgo que se han descrito para el desarrollo de poliautoinmunidad se encuentran los genéticos, habiendo reportado que los antecedentes familiares de autoinmunidad son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de poliautoinmunidad.<sup>(12)</sup>

La predisposición genética se puede dividir en defectos monogénicos y polimorfismos. Las inmunodeficiencias primarias son ejemplos de defectos monogénicos que pueden causar poliautoinmunidad, describiéndose en casos de síndrome de Evans y poliartritis; sin embargo, estos son poco frecuentes.<sup>(13)</sup> Se considera que predominan las causas multifactoriales, sobre todo en individuos con predisposición genética por polimorfismos del HLA, específicos como HLADRB1. Los avances en la secuenciación de la próxima generación descubierto otras variantes genéticas asociadas como el TNFAIP3 rs117480515, polimorfismo en PTPN22 y gen de la tirosina fosfatasa. Otras variantes asociadas a poliatoinmunidad que se identificaron por secuenciación del exoma completo

incluyen SRA y PLAUR.<sup>(14)</sup> Se ha determinado que la variación dentro del gen TAGAP, en 6q25.3, se asocia con tres enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celíaca en caucásicos.<sup>(15)</sup> Otros loci asociados con estas enfermedades son: CTLA-4, IL2-21 región, 6q23 (TNFAIP3), SH2B3, PRKCQ y MMEL1, a pesar de estos descubrimientos, solo se puede explicar 10-15% de la base genética de estas enfermedades.

Como se mencionó anteriormente, el sexo femenino se determinó como factor de riesgo, probablemente esto se deba a factores hormonales.<sup>(16)</sup> Se ha reportado la afección musculoesquelética como factor de riesgo y la presencia de algunos anticuerpos, como anti-Ro y antinucleares en LES, antigliadina en enfermedad celíaca, anticuerpos antisintetasa en el síndrome antisintetasa y Pm-Scl en escleromiositis.<sup>(5)</sup> Se encontró que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de poliautoinmunidad.<sup>(12)</sup> La hiperprolactinemia se ha reportado como un factor desencadenante para el desarrollo de enfermedades autoinmunes como LES y AR; hay reportes de caso acerca de su probable asociación con poliautoinmunidad generalmente con niveles >100ng/mL <sup>(17)</sup>

Otros agentes ambientales que se han descrito como factores de riesgo para el desarrollo de poliautoinmunidad, como la exposición al tabaco, el alcohol, agentes químicos, infecciosos, drogas, vacunas y el estatus socioeconómico. Que en conjunto generaran una desregulación de linfocitos B y T, provocando con el tiempo manifestación clínica de poliautoinmunidad. <sup>(4)</sup>

**Lupus Eritematoso Sistémico:** Se ha descrito la presencia de poliautoinmunidad entre un 33-45% de los pacientes, asociándola principalmente con ETAI en 18%, seguidos de síndrome antifosfolípido y SS en 14% respectivamente. Se ha descrito que el hipotiroidismo precede al LES mientras que el síndrome antifosfolípido y síndrome de Sjögren (SS) se presentan de manera concomitante. Los factores de riesgo ya descritos son sexo femenino, afección pulmonar intersticial, artropatía de Jaccoud, anti-Ro, anti-La y autoinmunidad

familiar, mientras que el uso de hidroxicloroquina en estos pacientes se ha asociado como un factor protector de poliautoinmunidad. <sup>(9)(18)</sup> Con respecto a factores de daño, se asoció a mayor afección vascular periférica, por su relación con síndrome antifosfolipídico.

**Síndrome de Sjögren:** Es una de las enfermedades que más frecuente se asocian con otras enfermedades autoinmunes. Se ha observado relación principalmente con ETAI, AR, LES, CBP y hepatitis autoinmune, reportándose la frecuencia de poliautoinmunidad entre un 32.6-52%. <sup>(5)(19)</sup> La duración de la enfermedad, tabaquismo e historia de abortos espontáneos se ha encontrado como factor de riesgo para el desarrollo de poliautoinmunidad en SS. <sup>(19)</sup> Entre 15-32% asoció con ETAI, mayor prevalencia de tiroiditis de Hashimoto y anticuerpos antitiroideos, lo cual a su vez se relacionó con mayor afectación de las glándulas salivales y desarrollo de linfoma MALT. Por lo anterior los autores sugieren investigar estos anticuerpos en los pacientes con SS. <sup>(20)</sup> En los pacientes que se han asociado SS y LES, se ha visto que tienen un curso más leve y menor predisposición a la afección renal. <sup>(21)</sup> Se ha asociado a AR en 4-31%, asociándose dos veces a mayor riesgo de Linfoma No Hodgkin. <sup>(22)</sup>

**Esclerosis Sistémica:** Se ha encontrado poliautoinmunidad entre 10.9 -43.9% de los pacientes con ES. Las enfermedades más asociadas han sido ETAI, SS y dermato/polimiositis con 10.4%, 7.7% y 5.6% respectivamente. <sup>(23)</sup> Se han reportado asociación con AR y CBP. Se ha encontrado asociación étnica, con mayor poliautoinmunidad en personas europeas en comparación con las norteamericanas <sup>(24)</sup>, en mujeres y en la variedad limitada. También se han encontrado en otros estudios una fuerte asociación de mayor presencia de poliautoinmunidad entre los que presentaron autoinmunidad familiar.

**Artritis Reumatoide:** Se ha observado poliautoinmunidad entre un 13-32.3% <sup>(9)</sup> encontrándose con mayor frecuencia asociación con ETAI y SS, seguidas de LES y SAF. Se ha observado que los factores de riesgo para el desarrollo de poliautoinmunidad en AR están asociados con ser mujer, enfermedades cardiovasculares y la presencia de anticuerpos antinucleares <sup>(8)</sup>; y en un estudio

publicado recientemente con obesidad. <sup>(9)</sup> Aún continua en investigación si la presencia de poliautoinmunidad en estos pacientes se correlaciona con mayor afectación extraarticular (reportado en un estudio). <sup>(25)</sup>

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La poliautoinmunidad es una asociación de enfermedades autoinmunes poco estudiadas hasta el momento, la cual se ha relacionado con mayor gravedad de los síntomas y complicaciones de las enfermedades, así como con un pronóstico más desfavorable probablemente debido a la poca información que se tiene, lo que retrasa el diagnóstico y tratamiento.

Se han reportado varios estudios de poliautoinmunidad con diferentes asociaciones, entre los que destacan las enfermedades autoinmunes como AR, LES, ES y SS, las cuales pueden estar influenciadas por componentes genéticos y ambientales, que van a determinar la asociación y complicaciones de la relación entre estas enfermedades.

La AR es una de las enfermedades inflamatorias autoinmunes más prevalentes en reumatología. De esto deriva la importancia de conocer su relación con poliautoinmunidad, frecuencia, particularidades, evolución y complicaciones, para poder realizar diagnósticos y tratamientos más precoces y prevenir complicaciones.

## 3. JUSTIFICACION

No está clara la frecuencia, particularidades de la poliautoinmunidad, los cambios en el curso de las enfermedades involucradas, si existen modificaciones en la actividad o complicaciones. Por lo anterior es importante conocer las características para poder detectarla y tratarla precozmente para evitar complicaciones.

#### 4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de poliautoinmunidad en los pacientes con AR que acuden al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez entre 2019-2020?

¿Qué diferencias existen entre los pacientes con AR aislada o asociada a poliautoinmunidad?

#### 5. HIPÓTESIS

Hipótesis nula: La poliautoinmunidad no presenta asociada a AR ni a cambios en las características o actividad de la enfermedad.

Hipótesis alterna: La AR se asocia a poliautoinmunidad lo cual conduce a cambios en las características o actividad de la enfermedad.

## 6. OBJETIVOS

### 6.1 OBJETIVO PRIMARIO

6.1.1 Describir la frecuencia de poliautoinmunidad en pacientes con AR

### 6.2 OBJETIVO SECUNDARIO

5.2.1 Determinar las enfermedades autoinmunes asociadas con AR.

6.2.2 Evaluar en pacientes con AR aislada o en presencia de poliautoinmunidad, la asociación con factores demográficos (género, edad e IMC)

6.2.3 Conocer la relación de autoinmunidad familiar con AR y poliautoinmunidad.

6.2.4 Evaluar la frecuencia de presentación de manifestaciones extraarticulares entre pacientes con AR aislada y los que presentan poliautoinmunidad.

6.2.5 Determinar la asociación entre AR y poliautoinmunidad con la actividad de la enfermedad

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo transversal.

### 7.2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO:

7.2.1. Población objetivo: Pacientes con diagnóstico de AR

7.2.2. Población elegible: Pacientes con diagnóstico de AR que acudieron a la consulta externa de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez entre 2019-2020

7.2.3. Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, mayores de 18 años, que acudieron a la consulta externa de reumatología entre 2019-2020

7.2.4. Criterios de exclusión: Pacientes que no hayan tenido consulta ni evaluación en la consulta de reumatología en el periodo 2019-2020.

7.2.5. Criterios de eliminación: que no haya certeza del diagnóstico de AR.

### 7.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se seleccionaron 287 pacientes con diagnóstico de AR, de los cuales 255 cumplían los criterios de inclusión y exclusión.



## 7.4. ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES

### 7.4.1 VARIABLE INDEPENDIENTE

Variable	Tipo		Definición operativa	Unidades/Valores
Grupo	Cualitativa	Nominal	Grupo al que pertenece cada paciente	1. Artritis reumatoide 2. AR+ poliautoinmunidad

### 7.4.2 VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Tipo		Definición operativa	Unidades/Valores
Sexo	Cualitativa	Nominal	Características biológicas que definen el sexo	1. Hombre 2. Mujer
Edad al diagnóstico	Cuantitativa	Escala	Edad del sujeto en años cumplidos	Años
Edad de primera enfermedad	Cuantitativa	Escala	Edad del sujeto en años cumplidos, en que se diagnosticó la primera enfermedad autoinmune	Años
Enfermedad Autoinmune asociada	Cualitativa	Nominal	Patología de causa autoinmune.	Enfermedad
Índice de Masa Corporal	Cuantitativa	Escala	Índice de masa corporal del sujeto (Peso AC/Talla <sup>2</sup> )	Kilogramos/metro cuadrado
Poliautoinm unidad familiar	Cualitativa	Nominal	Presencia de enfermedad autoinmune en padres, hermanos, primos, tíos o abuelos	1. Si 2. no
Involucro	Cualitativa	Nominal	Manifestaciones	1. Si

extraarticular			extraarticulares de AR	2. no
Factor Reumatoide	Cuantitativa	Escala	Anticuerpo contra la porción Fc de la IgG	UI/mL (Unidades internacionales/mililitro)
Anticuerpos anti-proteínas citrulinadas	Cuantitativa	Escala	Anticuerpos contra proteínas citrulinadas.	UI (Unidades Internacionales)
DAS28-PCR Índice de Actividad	Cuantitativa	Escala	Índice de actividad basado en síntomas y proteína C reactiva (PCR) en AR.	puntaje

## 7.5. TÉCNICA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS HERRAMIENTAS

- Se utilizó una base de datos de Excel para recolectar los datos
- Se realizaron divisiones según las variables independientes y dependientes
- Se codificaron las respuestas para su procesamiento

## 7.6. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó el programa SPSS 23 para el análisis estadístico.

- Se realizó un análisis descriptivo de los resultados, utilizándose prueba de  $X^2$ , prueba exacta de Fisher, correlación de Pearson o Spearman según correspondía

## 7.7 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue a través de recolección de datos en expedientes clínicos y los resultados no condicionaron cambios en la atención médica, por lo que no fue necesario someterlo al comité de ética.

Los datos obtenidos se manejaron de manera confidencial, sin exponer los datos clínicos de los pacientes participantes de manera individual.

## 8. RESULTADOS

Se analizaron los datos de la historia clínica o actualización de la misma y de la última consulta en el expediente electrónico de 255 pacientes que acudieron a la consulta externa de reumatología en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" entre el periodo del 2019 y 2020. Tenían solamente AR 179 (70.2%) pacientes y 76 (29.8%) presentaban poliautoinmunidad.

De los 255 pacientes, 211 (82.7%) eran mujeres y 44 (17.25%) hombres, en el grupo de poliautoinmunidad 73 (96.1%) mujeres y 3 (3.39%) hombres (Gráfico 1). Se encontró asociación estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ) entre el sexo femenino con poliautoinmunidad (Gráfico 2,3).

En cuanto a la distribución por edad la media de edad en el grupo de AR fue de  $55.58 \pm 13.73$  y en el grupo de poliautoinmunidad  $55.39 \pm 13.23$ , con una  $p$  de 0.819 (Gráfico 4). La edad en la que se realizó el primer diagnóstico en pacientes con AR fue de  $45.88 \pm 14.33$  y en el grupo de poliautoinmunidad de  $42.17 \pm 14.79$ , con  $p$  de 0.055.

Al valorar el IMC se encontró que el grupo de AR tenía  $26.22 \pm 4.58$  y el de poliautoinmunidad  $26.21 \pm 4.70$ , con una  $p$  de 0.512. Se dividió el IMC en normal, sobrepeso y obesidad; no se observaron diferencias entre los diferentes grupos y la presencia o no de poliautoinmunidad. En cuanto al tabaquismo, el 27.9% del grupo de AR fumaba, en relación con el 22.36% del grupo de poliautoinmunidad; el grupo de AR presentaba un índice tabáquico de  $3.36 \pm 10.78$  y el de poliautoinmunidad de  $1.05 \pm 3.17$ , con una  $p$  de 0.843.

Con respecto a la presencia de manifestaciones extraarticulares, se encontró en 27 (15%) del grupo de AR y en 17 (22%) del grupo de poliautoinmunidad, con  $p$  de 0.090. Encontramos síntomas de síndrome seco en 12 pacientes, afectación ocular con epiescleritis en 1 paciente, escleritis en 3 pacientes, nódulos pulmonares en 4 pacientes nódulos subcutáneos en 1, derrame pericárdico en 2 pacientes y afectación pulmonar en 3.

Con relación a seropositividad, ya sea con la presencia de factor reumatoide o anticuerpos anti-proteínas citrulinadas positivas, 157 pacientes (87.7%) en el grupo de AR y 71 (93.42%) en el de poliautoinmunidad, con una  $p$  de 0.127.

En cuanto los valores de factor reumatoide la media fue de  $405.97 \pm 826.38$  en el grupo de AR y  $403.99 \pm 1636.46$  en el de poliautoinmunidad, con una  $p$  de 0.965. Con respecto a los anticuerpos contra proteínas citrulinadas, en el grupo de AR la media fue de  $538.84 \pm 993.22$  y en el de poliautoinmunidad  $459.59 \pm 466.74$ , con  $p= 0.711$ . Los valores de PCR en el grupo de AR fueron de  $11.67 \pm 23.11$  y en el de poliautoinmunidad  $8.42 \pm 11.23$ , con  $p = 0.678$ . Respecto a los valores de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en el grupo de AR fueron de  $18.98 \pm 17.62$  y en el de poliautoinmunidad de  $20.81 \pm 15.56$ , con  $p=0.147$

En cuanto a la actividad de la enfermedad se encontró que la media del DAS28-PCR en el grupo de AR fue de  $2.80 \pm 1.43$  y en el de poliautoinmunidad  $2.69 \pm 1.17$  con  $p = 0.650$ , lo que no muestra diferencias en la actividad de los grupos. Se analizó la asociación entre poliautoinmunidad y autoinmunidad familiar; se encontró que en el grupo de AR se presentaba autoinmunidad familiar en 45 (25.1%) y en el de poliautoinmunidad 13 (17.1%) con  $p= 0.143$  como se observa en la Tabla 1

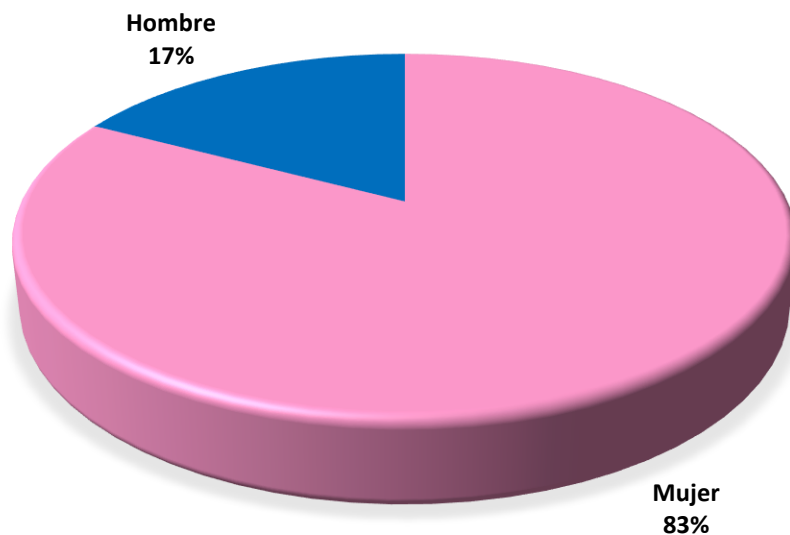
Se encontró que la frecuencia de poliautoinmunidad en la AR fue de 29.8% (76). Asociada a una enfermedad autoinmune en 25.9%(66), a 2 enfermedades autoinmunes en 3.13% (8) y con 3 (MAS) en 0.8% (2) (Gráfico 5). Lo que se traduce en que del grupo de pacientes con AR y poliautoinmunidad, 86.84% tenían una segunda enfermedad autoinmune y 13.2% cursaban con síndrome de autoinmunidad múltiple.

Las enfermedades autoinmunes que se asociaron con AR fueron el síndrome de Sjögren en 12.1% (31); la ETAI en 9.8% (25); el LES en 7.5% (19); la ES en 2% (5); la dermatomiositis, enfermedad de Takayasu y vitíligo en 0.8% (2) respectivamente; la arteritis de células gigantes y esclerosis múltiple en 0.4% (1) respectivamente, como se observa en Tabla 2 y Gráfico 6.

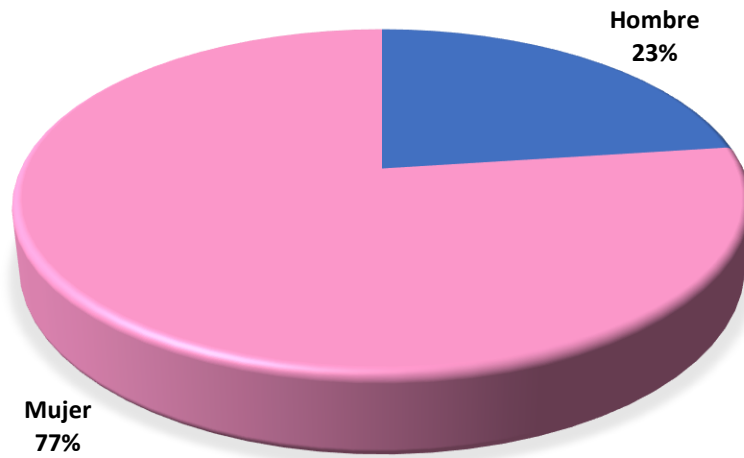
Tabla 1. Caracterización de pacientes

	AR n= 179	AR más poliautoinmunidad n= 76	p
Mujeres	138 (77%)	73 (96.1%)	0.001
Edad (años)	55.58 ± 13.73	55.39 ± 13.23	0.819
Edad del primer diagnostico	45.88 ± 14.33	42.17 ± 14.79	0.055
IMC	26.22 ± 4.58	26.21 ± 4.70	0.512
Tabaquismo	46 (26.3%)	20 (27.8%)	0.466
Índice tabáquico	0 (0-0.20)	0 (0-0.10)	0.843
Seropositividad	157 (87.7%)	71 (93.42%)	0.127
Manifestaciones extraarticulares	27 (15%)	17 (22%)	0.090
Positividad Factor Reumatoide	141 (85.5%)	60 (85.7%)	0.567
Factor Reumatoide	122.5(31.49- 350.5)	125.5 (37.30-362)	0.965
Positividad ACPA	131 (77.5%)	59 (84.3%)	0.158
ACPA	250 (44-1000)	250 (88-1000)	0.711
DAS28-PCR	2.80 ± 1.43	2.69 ± 1.17	0.650
PCR	4 (1.72-12.37)	4.08 (1.83-10.80)	0.678
VSG	14 (7-25)	16.5 (9.0-32.0)	0.147
Autoinmunidad familiar	45 (25.1%)	13 (17.1%)	0.143

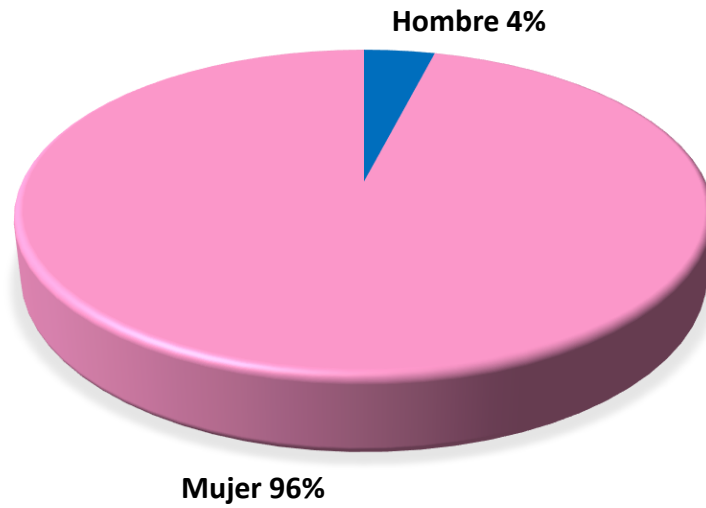
Gráfico 1. Distribucion general por sexo



**Gráfico 2: Distribución por sexo en el grupo de AR**



**Gráfico 3: Distribución por sexo en el grupo de poliautoinmunidad**



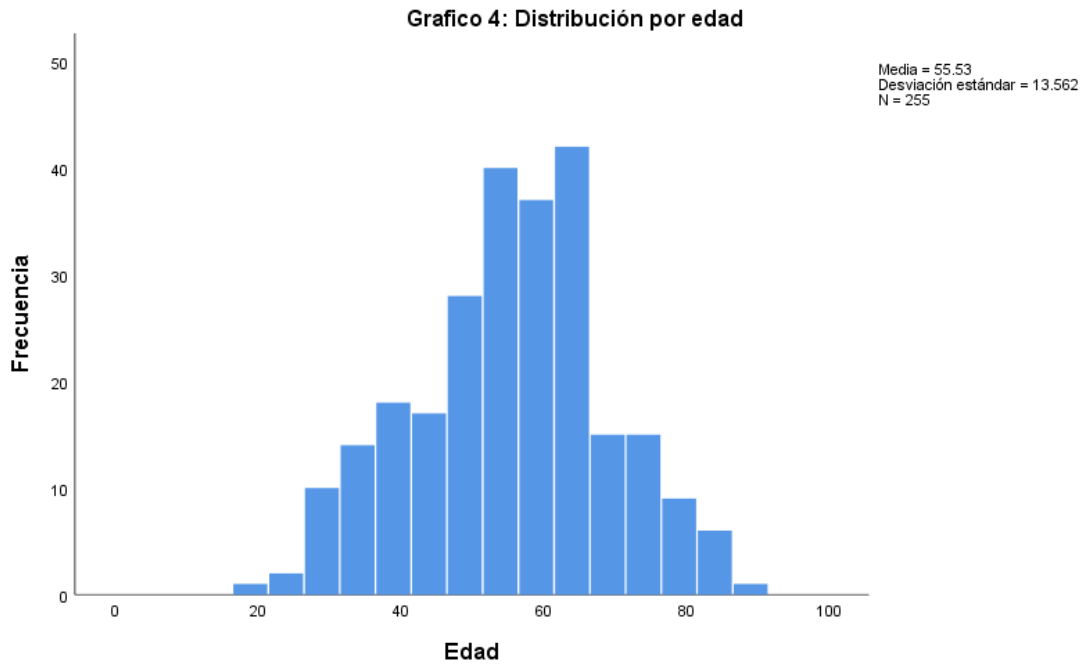
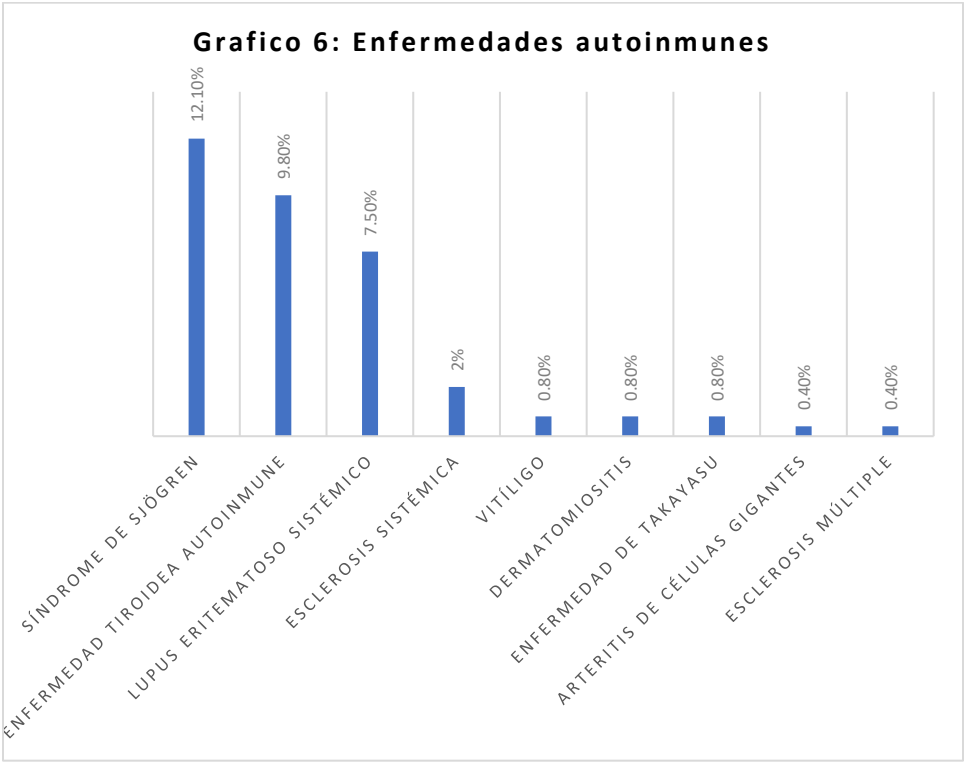
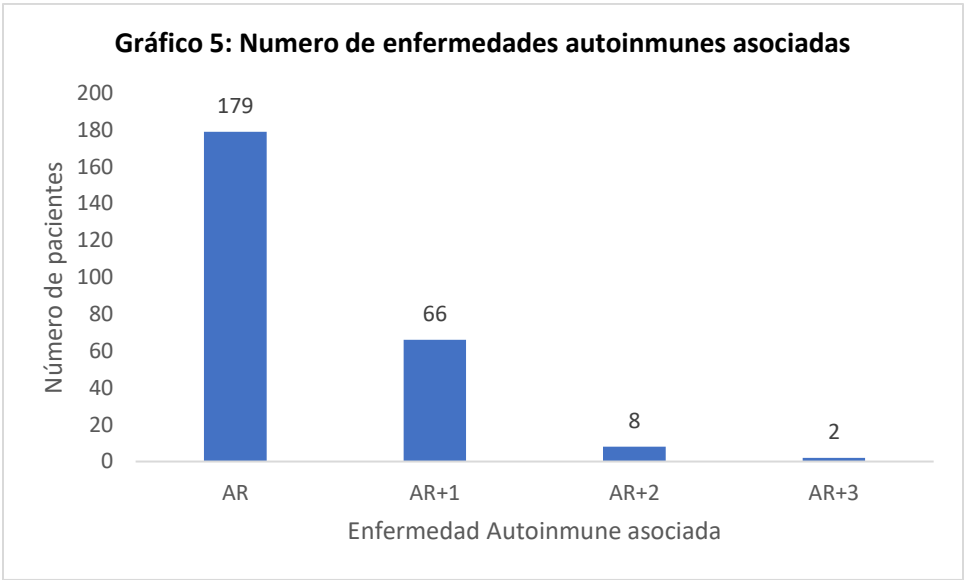


Tabla 2. Distribución de enfermedades autoinmunes asociadas

Enfermedad autoinmune	Frecuencia
	29.8 % (76)
Síndrome de Sjögren	12.1% (31)
Lupus Eritematoso sistémico	7.5% (19)
Enfermedad Tiroidea autoinmune	9.8% (25)
Esclerosis sistémica	2% (5)
Esclerosis múltiple	0.4% (1)
Dermatomiositis	0.8% (2)
Enfermedad de Takayasu	0.8% (2)
Arteritis de Células gigantes	0.4% (1)
Vitíligo	0.8% (2)





## 9. DISCUSIÓN

La caracterización de la poliautoinmunidad en enfermedades reumatológicas es un tema aun con poca información y del cual hay un amplio campo para la investigación determinando variables genéticas y ambientales que influyen en la presencia de poliautoinmunidad.

No está claro si existen diferencias en los factores predisponentes, la presentación o la actividad de las diversas enfermedades en casos de poliautoinmunidad. En vista que la AR representa una de las patologías con mayor porcentaje de la consulta reumatológica, en el Instituto de Cardiología ``Ignacio Chávez`` se realizó el presente estudio para determinar la frecuencia de la poliautoinmunidad en esta patología y si hay relación con algunas otras características sociodemográficas, clínicas o autoinmunidad familiar.

La frecuencia de poliautoinmunidad en AR encontrada es similar a la de otros estudios, quienes reportaron frecuencias entre 13-32.3%<sup>(9)</sup> presentándose en nuestro estudio en 29.8% de los pacientes.

La poliautoinmunidad fué más frecuente en el género femenino, con significancia estadística de  $p=0.001$ , como se encontró en el estudio de Shamriz, quienes sugieren que esto probablemente se asocia a factores hormonales. <sup>(16)</sup>

La edad de presentación de la primera enfermedad autoinmune en los pacientes con poliautoinmunidad, presento una tendencia a ser más precoz que en aquellos únicamente con AR. Esto independientemente de cuál haya sido la primera enfermedad autoinmune en manifestarse. No se encontró bibliografía que se relacione con estos datos, por lo que debe de continuar investigando esta tendencia.

Cuando se estudiaron otras variables como el IMC, el índice tabáquico, la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular, la actividad de la enfermedad medida por DAS28-PCR, la seropositividad o la presencia de factor reumatoide y anticuerpos anti-proteínas citrulinadas, no se encontraron diferencias en el grupo de poliautoinmunidad en relación con los que tenían únicamente AR. Lo anterior

sugiere que no existen diferencias en la serología y actividad de la enfermedad. En el estudio de Ordóñez y colaboradores, <sup>(9)</sup> encontraron asociación entre obesidad y AR en pacientes con poliautoinmunidad.

En cuanto a la presencia de manifestaciones extraarticulares, se encontró tendencia a ser más frecuente en aquellos pacientes con poliautoinmunidad, independientemente del tipo de manifestación extraarticular, presentándose en varias formas como esta descrita en resultados. Esta tendencia es similar al hallazgo de Anaya JM. et al.<sup>(25)</sup>

A pesar de que se ha descrito que la poliautoinmunidad está influenciada por diferentes componentes genéticos que interactúan con los ambientales. Al evaluar la presencia de poliautoinmunidad en aquellos pacientes cuyos familiares presentaban enfermedades autoinmunes, no se encontró relación entre esta asociación, la cual había sido descrita en otra enfermedad autoinmune (enfermedad celíaca).<sup>(12)</sup>

Se encontró que al igual que se han descrito en otros estudios, el síndrome de Sjögren es la enfermedad autoinmune que más se ha asociado con AR, seguida de ETAI, LES y ES.<sup>(4)</sup> La importancia de conocer estas posibles asociaciones es poder sospecharlas y en su caso establecer un diagnóstico y tratamiento precoces en caso de presentarse.

## 10. CONCLUSIONES

1. La frecuencia de poliautoinmunidad en pacientes con artritis reumatoide fue del 29.8%, presentándose en asociación con otra enfermedad autoinmune en 86.84% y como síndrome de autoinmunidad múltiple en 13.2% de los pacientes con poliautoinmunidad
2. La enfermedad asociada con mayor frecuencia a artritis reumatoide en pacientes con poliautoinmunidad fué el síndrome de Sjögren, seguido de enfermedad tiroidea autoinmune y lupus eritematosos sistémico.
3. No se encontró asociación entre la presencia de poliautoinmunidad en artritis reumatoide con el índice de masa corporal, autoinmunidad familiar o actividad de la enfermedad.
4. Se encontró tendencia a presentar con mayor frecuencia manifestaciones extraarticulares en el grupo de poliautoinmunidad, sin embargo, se requiere mayor estudio.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Sheehan NJ, Stanton-king K. Polyautoimmunity in a young woman. *Rheumatology*. 1993;32(3):254–6.
2. Anaya JM, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, Arcos-Burgos M, Sarmiento-Monroy JC. Polyautoimmunity in Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):457–72.
3. Deretzi G, Kountouras J, Polyzos SA, Koutlas E, Pelidou SH, Xeromerisiou G, et al. Polyautoimmunity in a Greek cohort of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(4):225–30.
4. Matusiewicz A, Stróżyńska-Byrska J, Olesińska M. Polyautoimmunity in rheumatological conditions. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(3):386–91.
5. Anaya JM. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):423–6.
6. Deretzi G, Kountouras J, Koutlas E, Zavos C, Polyzos S, Rudolf J, et al. Familial prevalence of autoimmune disorders in multiple sclerosis in Northern Greece. *Mult Scler*. 2010;16(9):1091–101.
7. Eaton WW, Pedersen MG, Atladóttir HÓ, Gregory PE, Rose NR, Mortensen PB. The prevalence of 30 ICD-10 autoimmune diseases in Denmark. *Immunol Res*. 2010;47(1–3):228–31.
8. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya JM. Introducing polyautoimmunity: Secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis*. 2012;1(1).
9. Ordoñez-Cañizares MC, Mena-Vázquez N, Redondo-Rodriguez R, Manrique-Arija S, Jimenez-Núñez FG, Ureña-Garnica I, et al. Frequency of Polyautoimmunity in Patients With Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *JCR J Clin Rheumatol*. 2020;Publish Ah(00):1–6.
10. Olesińska M, Romanowska-Próchnicka K. Polyautoimmunity: A significant issue in connective tissue diseases. *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126(11):837–8.
11. Sardu C, Cocco E, Mereu A, Massa R, Cuccu A, Marrosu MG, et al. Population based study of 12 autoimmune diseases in sardinia, italy: Prevalence and comorbidity. *PLoS One*. 2012;7(3).
12. Demirezer Bolat A, Akın FE, Tahtaçlı M, Tayfur Yürekli Ö, Köseoğlu H, Erten Ş, et al. Risk Factors for Polyautoimmunity among Patients with Celiac Disease: A Cross-Sectional Survey. *Digestion*. 2015;92(4):185–91.
13. Azizi G, Abolhassani H, Zaki-dizaji M, Habibi S, Mohammadi H, Shaghghi M, et al. Polyautoimmunity in Patients with LPS-Responsive Beige-Like Anchor (

LRBA ) Deficiency Polyautoimmunity in Patients with LPS-Responsive Beige-Like Anchor ( LRBA ) De fi ciency. *Immunol Invest* [Internet]. 2018;00(00):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1446978>

14. Johar A, Sarmiento-Monroy JC, Rojas-Villarraga A, Silva-Lara MF, Patel HR, Mantilla RD, et al. Definition of mutations in polyautoimmunity. *J Autoimmun.* 2016;72:65–72.

15. Eyre S, Hinks A, Bowes J, Flynn E, Martin P, Wilson AG, et al. Overlapping genetic susceptibility variants between three autoimmune disorders: Rheumatoid arthritis, type 1 diabetes and coeliac disease. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5).

16. Shamriz O. Polyautoimmunity: Risk factors for a unique clinical entity. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2018;17(8):842–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.007>

17. Rojas M, Rodríguez Y, Ramírez-Santana C, Anaya JM. Impact of hyperprolactinemia in a patient with polyautoimmunity. *Clin Case Reports.* 2019;7(1):19–23.

18. Mena-Vázquez N, Fernández-Nebro A, Pego-Reigosa JM, Galindo M, Melissa-Anzola A, Uriarte-Isacelay E, et al. Hydroxychloroquine is associated with a lower risk of polyautoimmunity: Data from the RELESSER Registry. *Rheumatol (United Kingdom).* 2020;59(8):2043–51.

19. Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, Rodriguez-Rodriguez A, Cárdenas-Roldán J, Pineda-Tamayo R, et al. Sjögren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J Autoimmun.* 2012;39(3):199–205.

20. Schneiderhan ME, Marken PA. An Atypical Course of Neuroleptic Malignant Syndrome. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 1994;34(4):325–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/j.1552-4604.1994.tb02001.x>

21. Baer AN, Maynard JW, Shaikh F, Magder LS, Petri M. Secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus defines a distinct disease subset. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1143–9.

22. Kauppi M, Pukkala E, Isomäki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjogren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control.* 1997;8(2):201–4.

23. Avouac J, Airò P, Dieude P, Caramaschi P, Tiev K, Diot E, et al. Associated autoimmune diseases in systemic sclerosis define a subset of patients with milder disease: Results from 2 large cohorts of European Caucasian patients. *J Rheumatol.* 2010;37(3):608–14.

24. Elhai M, Avouac JÔ, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2013;12(11):1052–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.05.002>

25. Anaya JM, Ramirez-Santana C, Alzate MA, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A. The autoimmune ecology. *Front Immunol.* 2016;7(APR).