



**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"



REUMATOLOGÍA

**COMPLICACIONES COMPLEJAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
GRADO DE ESPECIALISTA**

**EN:
REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. GUSTAVO TORRES GONZÁLEZ**

**TUTORA:
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS**

**RPI: 755.2024
Ciudad de México, Ciudad Universitaria, febrero, 2025**



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.

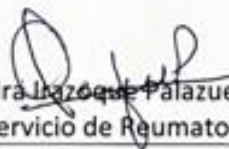


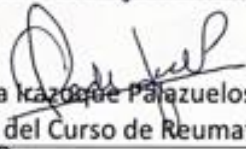
Complicaciones complejas en pacientes con artritis reumatoide en un hospital de
tercer nivel
RPI: 755.2024



Dr. Arnoldo Raúl Espárra Ávila
Subdirector de Enseñanza e Investigación



Dr. Christian Gabriel Toledo Lozano
Encargado de la Coordinación de Investigación


Dr. Eduardo Cárdenas Cárdenas
Encargado de la Coordinación de Enseñanza


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


Dr. Gustavo Torres González
Tesista



ISSSTE

INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA
DIVISIÓN DE POSGRADO
SERVICIOS ESCOLARES



DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO
TESIS PARA TITULACIÓN

La vulneración de los derechos de autor es un delito contra la propiedad de intelectual catalogado como plagio, el cual puede tener graves consecuencias, como la anulación de la matrícula y la anulación del título. y, por consiguiente, puede ser sancionada.

La adopción de ideas ajenas vertidas en un texto y presentarlas en uno propio se califica como plagio o robo de propiedad intelectual, el cual puede ser por copiar directamente, por hacer una traducción y no indicarla como tal o tomar una idea ajena sin indicar su bibliografía, lo cual va en contra del código de honor de la ciencia.

Bajo protesta de decir verdad los firmantes al calce de este documento declaramos lo siguiente:

1. Se realizó revisión de la bibliografía publicada en la literatura nacional e internacional, seleccionando la considerada apropiada para respaldar el conocimiento científico en el que se basa la tesis titulada.

Complicaciones complejas en pacientes con artritis reumatoide en un
hospital de tercer nivel.

y esta bibliografía fue citada apropiadamente en el texto.

2. Los hallazgos de la investigación fueron contrastados con la información científica publicada, la cual fue debidamente citada en el texto.

3. Para la divulgación de la información científica, nos conduciremos en todo momento protegiendo los derechos de autor, en términos de los artículos 1, 18 y 19 y demás disposiciones aplicables a la ley federal de derechos de autor, así como de su reglamento.

Nombre y firma autógrafa del tutor Fedra Cousuelo Irujoque Palazuelo

Nombre y firma autógrafa del Médico Residente tesista Dr. Gustavo Tones González

Nombre y firma autógrafa del Jefe de Servicio Fedra Cousuelo Irujoque Palazuelo

Fecha de entrega de tesis 22 / 01 / 25

El llenado de este documento deberá ser realizado a mano por las personas que lo firman



México a 29 de octubre de 2024

Oficio No.96.230.1.3.2/987/2024

Asunto: Aprobación de Protocolo de Investigación en Salud

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos
Responsable del Proyecto
P r e s e n t e.

Le comunicamos, que su proyecto de Investigación titulado: **Complicaciones complejas en pacientes con artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel.** con número **755.2024** asignado por la Jefatura de Departamento de Investigación (RPI), como resultado del proceso de revisión, en el que los integrantes de los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y Bioseguridad del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" resolvieron **aprobarlo** y dictaminaron **procedente** su realización.

A partir de este momento, **será responsabilidad del investigador principal (Responsable)**, realizar a satisfacción los objetivos del proyecto de Investigación aprobado, así como **dar cumplimiento de lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y a las buenas prácticas clínicas** que se indican por la Secretaría de Salud y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los trabajadores del Estado; deberá cumplir ante esta Coordinación y al Comité de Ética en investigación con los Informes **semestrales** de la evolución del proyecto y de ser procedente del manejo de presupuesto y, sí así lo amerita su investigación, anexar al Comité de Ética en Investigación **copia simple de la carta de consentimiento bajo información de todas las personas (enfermos o no)** que se hayan reclutado en el periodo a informar e incluir los datos de localización de cada uno de los pacientes en el entendido de que esta información **es sensible y confidencial** y será susceptible de ser auditada exclusivamente por el Comité de Ética en Investigación y el Consejo Nacional de Biótica .

Es **responsabilidad del investigador principal notificar sobre cualquier evento adverso** ocurrido en las personas participantes de la investigación tanto al **Comité de Ética en investigación** a través de esta coordinación, al **Comité de Farmacovigilancia**, así como a la **Secretaría de Salud (COFEPRIS)** en los formatos correspondientes y tiempos obligatorios al tipo de evento a reportar.

La falta u omisiones en los anteriores compromisos obligará a la cancelación de la investigación.

Con el fin de dar cumplimiento a la reglamentación en investigación vigente en México y a la que estará obligado (a) es necesario acceda al Reglamento de la Ley



ISSSTE

INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

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



General de Salud en Materia de Investigación, a la Comisión para la Certificación de Establecimientos de Atención Médica, Estándares para la Certificación de Hospitales en Investigación" así como a la Comisión Nacional de Bioética.

Las autoridades del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los trabajadores del Estado y en particular de este Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" están comprometidas con impulsar la investigación en salud en el marco de los más estrictos estándares científicos y éticos contemplados en la legislación Mexicana y en los tratados internacionales que se han suscrito, por lo que le felicita por su interés en materia.

Deseándole que esta investigación cumpla los propósitos que se ha planteado, sin otro particular, quedamos de usted.

Atentamente

Dr. Christian Gabriel Toledo Lozano
Enc. de la Coordinación de Investigación

Vo.Bo.

Dr. Arnoldo Raúl Esparza Ávila
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Aceptación del Investigador principal (responsable) de los compromisos contenidos en el documento y a la obligatoriedad de darles cumplimiento.

Nombre: Fedro Ibarra Padruels

Firma: [Handwritten Signature]

Fecha: 30- Oct 2024

ccp. Minuta - Coordinación de Investigación
ccp. Carpeta del Proyecto de Investigación
CGT/shc



AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Gustavo y Sara, por ser las personas que han estado apoyándome durante el inicio de toda esta trayectoria médica y confío en que lo seguirán haciendo. A mi esposa María Fernanda por acompañarme de manera incondicional durante toda mi residencia médica y el amor que me expresa día con día. A mi hermano, que siempre estuvo en los momentos mas difíciles y brindándome todo el apoyo en este último paso. A mi guía y tutora la Dra. Fedra Irazoque quien me acompañó en esta aventura llamada subespecialidad, enseñando y mostrándome el amor por la reumatología. Agradezco a Dios por guiarme en cada decisión que he tomado para la realización de mis sueños y metas, el seguir trascendiendo para ser una mejor persona y profesional de la medicina. Por darme fuerza y nunca haberme rendido ante todos los obstáculos y adversidades que me ha puesto la vida.

Al servicio de Reumatología del CMN 20 de noviembre, por abrirme las puertas y darme la oportunidad de realizarme como especialista y poder continuar con mi crecimiento profesional.

Tabla de contenido

RESUMEN	8
ABSTRACT	11
INTRODUCCIÓN.....	13
ANTECEDENTES	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACIÓN	19
HIPÓTESIS	19
OBJETIVO GENERAL.....	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
TABLA DE VARIABLES	21
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	26
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	32
REFERENCIAS.....	33
TABLAS Y FIGURAS	36
GLOSARIO	46

RESUMEN

Introducción:

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria, inmunomediada con predilección articular. Sin embargo, durante la evolución los pacientes con factores de riesgo presentan múltiples complicaciones, las cuales se observan en un 40-50% de los pacientes con AR y generalmente se asocia a mal pronóstico, con aumento de la morbimortalidad¹.

Debido a las prácticas de tratamiento, se ha observado una tendencia a la baja en dichas complicaciones. No obstante, los pacientes portadores de comorbilidades suelen tener una mala respuesta al tratamiento inicial, lo que convierte a las complicaciones en menores y mayores (complejas), las cuales requieren de atención en un hospital de 3er nivel.

Sin embargo, estas complicaciones complejas frecuentemente son poco exploradas y podrían identificar la magnitud y necesidad de mejorar las estrategias terapéuticas en unidades médicas de primer contacto.

En el presente estudio se tendrá como objetivo principal describir e identificar la frecuencia de las complicaciones complejas que se presentan en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel.

Objetivo: Describir e identificar la frecuencia de las complicaciones complejas que se presentan en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: Se realizó un estudio Descriptivo, analítico, transversal y retrolectivo. La muestra se obtuvo de los expedientes clínicos de los pacientes atendidos en el servicio de Reumatología del CMN 20 de noviembre en el periodo comprendido entre el año 2010 hasta el año 2023. El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia. Se analizaron 183 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, quienes presentaron diferentes tipos de complicaciones durante su evolución.

Resultados: En el presente estudio se incluyeron 183 expedientes de pacientes con diagnóstico previo de artritis reumatoide quienes presentaron múltiples complicaciones durante la evolución de la enfermedad entre el año 2010 y 2023. La edad media fue de 65 años. La distribución por sexo fue del 6.5% (11 casos) de sexo masculino y 93.5% (172 casos) del sexo femenino. El tiempo desde que fue realizado el diagnóstico de artritis reumatoide en los pacientes tuvo una media de 20.6 años. De todas las complicaciones descritas en el presente estudio, la afección a nivel gastrointestinal fue la más presentada con un 23.8% (81 pacientes), siguiendo con la caquexia en un 18.82%, las pulmonares 14.7%, cardíacas 13.53%, oncológicas 13.24%, renales 10.59%, oftálmicas 3.53%, hematológicas 1.47% y vasculares, presentadas en solo 1 paciente (0.29%). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la frecuencia de complicaciones oncológicas, presentándose en un 11.3% en paciente que recibieron terapia biológica versus 23.08% en paciente sin terapia biológica. En cuanto al resto de las complicaciones se observó una disminución en todos los aparatos y sistemas, en los pacientes que recibieron terapia biológica versus los que no. En otros datos, se encontraron 221 pacientes con múltiples comorbilidades, entre ellas; diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica y osteoporosis. Se observó que en el 40.22% (97) presentaban enfermedad articular degenerativa, un 19.57% síndrome de Sjögren, 18.4% en el caso de fibromialgia, 1.09% para lupus eritematoso sistémico y 0.54% para el caso de arteritis de Takayasu, Gota y síndrome antifosfolípidos.

Conclusiones: En el presente estudio se observó la presencia de múltiples complicaciones complejas en pacientes con artritis reumatoide, siendo el aparato gastrointestinal, pulmonar y la caquexia, las más comunes. Así mismo, se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la presencia de complicaciones oncológicas, siendo menores en los pacientes que recibieron terapia biológica durante el transcurso de la enfermedad. Es importante tener en cuenta que la artritis reumatoide es una patología sistémica la cual puede

desarrollar manifestaciones y complicaciones extraarticulares durante su evolución, por lo que el diagnóstico y tratamiento oportuno es clave para la prevención de estas y el impacto en el pronóstico y supervivencia.

Abreviaturas: AR (artritis reumatoide), FR (factor reumatoide), ACPAS (anticuerpos anti péptido cítrico citrulinado), FARMES (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad).

Abstract

Introduction:

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory, immune-mediated disease with joint predilection. However, during the course of the disease, patients with risk factors present multiple complications, which are observed in 40-50% of patients with RA and are generally associated with a poor prognosis, with increased morbidity and mortality¹. Due to treatment practices, a downward trend in these complications has been observed. However, patients with comorbidities usually have a poor response to the initial treatment, which turns the complications into minor and major (complex), which require care in a 3rd level hospital. However, these complex complications are often underexplored and could identify the magnitude and need to improve therapeutic strategies in first contact medical units. The main objective of the present study will be to describe and identify the frequency of complex complications that occur in patients diagnosed with rheumatoid arthritis in a tertiary hospital.

Objective: To describe and identify the frequency of complex complications that occur in patients diagnosed with rheumatoid arthritis in a tertiary hospital.

Material and methods: A descriptive, analytical, cross-sectional and retrolective study was carried out. The sample was obtained from the clinical records of patients treated in the Rheumatology service of "CMN 20 de Noviembre" in the period from 2010 to 2023. The type of sampling was non-probabilistic for convenience. 183 patients diagnosed with rheumatoid arthritis were analyzed, who presented different types of complications during their evolution.

Results: The present study included 183 records of patients with a previous diagnosis of rheumatoid arthritis who presented multiple complications during the evolution of the disease between 2010 and 2023. The average age was 65 years. The distribution by sex was 6.5% (11 cases) male and 93.5% (172 cases) female. The time since the diagnosis of rheumatoid arthritis was made in the patients had an average of 20.6 years. Of all the

complications described in the present study, the gastrointestinal condition was the most presented with 23.8% (81 patients), followed by cachexia in 18.82%, pulmonary 14.7%, cardiac 13.53%, oncological 13.24%, renal 10.59%, ophthalmic 3.53%, hematological 1.47% and vascular, presented in only 1 patient (0.29%). A statistically significant difference was observed in the frequency of oncological complications, occurring in 11.3% in patients who received biological therapy versus 23.08% in patients without biological therapy. Regarding the rest of the complications, a decrease was observed in all devices and systems, in patients who received biological therapy versus those who did not. In other data, 221 patients were found with multiple comorbidities, including; type 2 diabetes, systemic arterial hypertension and osteoporosis. It was observed that 40.22% (97) had degenerative joint disease, 19.57% had Sjögren's syndrome, 18.4% had fibromyalgia, 1.09% had systemic lupus erythematosus and 0.54% had Takayasu arteritis, Gout and syndrome. antiphospholipids.

Conclusions: In the present study, the presence of multiple complex complications was observed in patients with rheumatoid arthritis, with the gastrointestinal and pulmonary systems and cachexia being the most common. Likewise, a statistically significant difference was observed in the presence of oncological complications, being lower in patients who received biological therapy during the course of the disease. It is important to keep in mind that rheumatoid arthritis is a systemic pathology which can develop extra-articular manifestations and complications during its evolution, so timely diagnosis and treatment is key to the prevention of these and the impact on prognosis and survival.

Abbreviation: RA (rheumatoid arthritis), RF (rheumatoid factor), ACPA (anti-citrullinated citrullinated peptide antibodies), DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs).

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) se considera una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica, siendo una causa frecuente de artropatía inflamatoria que afecta al 0.5 al 1% de la población mundial¹.

Determinar la incidencia y prevalencia precisa de la AR puede resultar un desafío. Debido a la baja incidencia de la enfermedad, solo se han realizado pocos estudios con un tamaño de muestra adecuado y seguimiento para proporcionar estimaciones estadísticamente precisas.

En general, la mayoría de las estimaciones de prevalencia de la AR en todo el mundo basadas en los criterios del ACR 2010 oscilan entre 0.4 al 1%². El Norte de Europa y América del Norte, tuvieron tasas de prevalencia más altas que el resto del mundo. Las tasas de prevalencia en África y Asia tendieron a ser menores, oscilando entre 0.2 y 0.3%. Se han observado tasas de prevalencia particularmente altas en ciertos grupos de nativos americanos; incluidos los pimas, Yakima y Chippewa^{3,4}.

En México, se estima que el 1.5% de la población mexicana padece dicha enfermedad, la cual afecta en mayor medida a las personas entre los 35 a 50 años de edad y llega a causar discapacidad por el intenso dolor e inflamación en articulaciones, con predominio en manos y rodillas. Del 100% de las mujeres que padecen esta enfermedad, 75% está entre los 25 y 55 años, en tanto que en hombres sólo es el 25%. La tasa de incidencia es de 36 mujeres y 14 hombres por cada 100, 000 habitantes. Según el grado de discapacidad 10% de los casos se consideran como enfermedad severa, 60% AR moderada y 30% AR leve⁵

Un estudio ideal de prevalencia debe incluir todos los casos pasados e inactivos de una enfermedad en una población.

ANTECEDENTES

Es importante recordar que la artritis reumatoide es una patología que después de su inicio puede seguir diferentes cursos clínicos, incluida la estabilidad, que puede presentar brotes de actividad, la remisión y la progresión de la enfermedad, donde se pueden presentar manifestaciones extra-articulares y/o complicaciones.

En cuanto a las manifestaciones extra-articulares, éstas pueden ocurrir en el 40% de los pacientes en algún momento durante el curso de la enfermedad^{6,7}. La incidencia de complicaciones graves o complejas (neurológicas, cardiovasculares, pulmonares y renales), se ha estimado en 1 por 100 personas año⁸. En los últimos años, se ha observado una disminución en la incidencia de vasculitis y diversas manifestaciones extra-articulares.

Aunque las causas exactas de la AR siguen siendo inciertas, las influencias ambientales y genéticas son factores manifiestos. El progreso en la comprensión de la patogénia ha sido aún más sólido: se ha definido con detalle la función de pequeñas moléculas mediadoras de la inflamación, autoanticuerpos, citocinas, factores de crecimiento, quimiocinas, moléculas de adhesión, la epigenética, la transducción de señales aberrantes y metaloproteinasas de la matriz (MMP)⁹.

La AR comienza años antes del inicio de los síntomas clínicos. El inicio involucra a ciertos genes específicos que pueden conducir a la producción de anticuerpos patógenos que se unen a proteínas modificadas que ayudan a romper la tolerancia inmunitaria y conducen a la autorreactividad¹⁰. Es probable que las fases más tempranas estén marcadas por el estrés ambiental repetido a través de exposiciones a tóxicos o por activación de la inmunidad innata.

La interacción de factores ambientales y genéticos se conjura para poner en marcha el complejo proceso que conduce al inicio de la sinovitis reumatoide. La evidencia más convincente del componente genético son los

gemelos monocigóticos, en quienes la tasa de concordancia es, tal vez, del 12-15% cuando un gemelo se ve afectado, en comparación con el 1% de la población general^{11,12}. No obstante, el hecho de que la concordancia no sea más alta sugiere otras influencias, como el ambiente o la epigenética, que tienen la misma importancia que el componente genético.

Aunque la inmunogenética no se conoce por completo, uno de los factores de riesgo genético mejor estudiados y quizá más influyentes es el haplotipo del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II de un individuo. Los polimorfismos de nucleótido único (SNP, single-nucleotide polymorphisms) en PTPN22 y proteína peptidil arginina deiminasa tipo 4 (PADI4) aumentan el riesgo en algunos grupos raciales y étnicos (pero no en todos)¹³.

La estructura de las moléculas del MHC clase II en las células presentadoras de antígenos se relaciona con mayor susceptibilidad y gravedad de la AR y representa aproximadamente el 40% de la influencia genética¹⁴.

Varios factores ambientales contribuyen claramente a la mayor susceptibilidad a la AR. El tabaquismo es el factor de riesgo ambiental mejor definido. La razón de su influencia en el desarrollo de la sinovitis no está totalmente definida, pero podría implicar a la activación de la inmunidad innata y de la PADI en las vías respiratorias. El tabaquismo induce la expresión de PADI en las vías respiratorias y aumenta la citrulinación de las proteínas, lo que podría proporcionar un estímulo para la generación de anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA) de IgA o IgG locales en personas susceptibles¹⁵. La respuesta de anticuerpos locales frente a antígenos modificados también está apoyada por la presencia de ACPA en el esputo de pacientes con AR, así como en individuos con riesgo alto para desarrollar AR. Los ACPA asociados al tabaquismo reconocen a una amplia gama de proteínas modificadas sin que haya un antígeno predominante particular asociado al tabaquismo o a la propensión a desarrollar AR.

La interacción entre el HLA-DR y la exposición al tabaco es, tal vez, el mejor ejemplo de cómo los genes y el medioambiente interactúan para incrementar el riesgo. Aunque el tabaquismo y los SE solo aumentan modestamente la probabilidad de desarrollar AR, la combinación resulta sinérgica¹⁵.

El mecanismo de la interacción probablemente se relaciona con una mayor citrulinación de proteínas en fumadores y la capacidad de las moléculas del HLA-DR que contienen epítomos de susceptibilidad (ES) para presentar las proteínas citrulinadas. El grado de tabaquismo también es un factor predictivo, de manera que el mayor riesgo se observa fumando al menos 20 paquetes/año. El riesgo disminuye lentamente con el abandono del consumo de tabaco y tarda más de una década en acercarse al de los no fumadores. La dieta también es un riesgo posible, y la obesidad puede contribuir a la susceptibilidad a la enfermedad a través de la producción de adipocinas¹⁶.

Las pruebas de autoinmunidad pueden estar presentes en la AR muchos años antes de la aparición de la artritis clínica. Una de las observaciones más llamativas relacionadas con los autoanticuerpos es que las Ig que se unen a las proteínas citrulinadas son sintetizadas por los pacientes con AR y tienen implicaciones importantes en el pronóstico. Estos anticuerpos se unen realmente a epítomos sobre la filagrina que contienen citrulina, que procede de la modificación postraduccional de arginina. Los anticuerpos en la AR pueden reconocer antígenos articulares, como colágeno tipo II o antígenos sistémicos. Estos anticuerpos contribuyen posiblemente a la inflamación sinovial a través de varios mecanismos, como la activación local del complemento. El estrés inflamatorio repetido, especialmente a través de receptores que reconocen moléculas comunes producidas por patógenos en un individuo genéticamente susceptible, puede contribuir a la alteración de los péptidos mediante la citrulinación, la degradación de la tolerancia y la consiguiente autoinmunidad¹⁷.

Los ACPA están presentes en el suero del 80-90% de los pacientes con AR con enfermedad establecida. También son más específicos que el factor reumatoide (FR) para la AR, con una especificidad que se aproxima al 90%. Sin embargo, cuando se utilizan las matrices diseñadas de forma personalizada, hasta el 10% de los pacientes negativos para ACPA tienen otros ACPA específicos. Quizá lo más interesante sea que los ACPA, al igual que el FR, pueden aparecer mucho antes del inicio de la artritis clínica y podrían ser un marcador de hiperreactividad inmunitaria de inflamación subclínica que da lugar a la citrulinación de proteínas en varios tejidos¹⁸. Cuantos más péptidos sean reconocidos por el repertorio de ACPA, como vimentina, enolasa o varios fragmentos de fibronectina, mayor será la probabilidad de que la AR se desarrolle en una persona con artralgiás.

Los ACPA predicen una enfermedad más agresiva marcada por destrucción ósea y del cartílago. La positividad de ACPA es un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica. En los pacientes con artritis inflamatoria indiferenciada temprana, los ACPA también son factores predictivos de evolución a AR.

La destrucción del hueso y el cartílago está mediada fundamentalmente por osteoclastos y sinoviocitos similares a fibroblastos. La pérdida irreversible de cartílago articular y hueso comienza poco después del inicio de la AR y las intervenciones tempranas pueden mejorar los resultados a largo plazo^{19,20}.

La artritis reumatoide (AR) es el paradigma de una enfermedad autoinmune sistémica caracterizado por poliartritis inflamatoria. El sello distintivo de la AR es afección simétrica, proliferación sinovial y dolor en múltiples articulaciones, particularmente en las pequeñas articulaciones de manos y pies. La mayoría de los pacientes experimentan rigidez en las articulaciones durante más de una hora por la mañana.

La historia del paciente suele ser muy sugestiva del desarrollo de artritis inflamatoria. Comúnmente, los pacientes tienen poliartritis de las pequeñas articulaciones de las manos, pero inicialmente también puede ocurrir afección mono articular. El desarrollo de síntomas articulares puede ocurrir casi de la noche a la mañana, o los síntomas puede evolucionar lentamente durante un período de varios meses.

La clave para el reconocimiento de los hallazgos físicos en la AR es la capacidad de identificar los signos de proliferación sinovial. A diferencia del revestimiento sinovial normal, que es sólo una o dos capas de células de espesor, en la AR la membrana sinovial prolifera fuera de control. A medida que se vuelve más grueso y cubre una mayor superficie, el "pannus" (del latín "tela") se vuelve palpable entre la piel del paciente y el hueso y el cartílago subyacentes. Esta membrana sinovial en proliferación tiene una sensación blanda a la palpación, bastante distinta del agrandamiento óseo o líquido sinovial²¹.

Este hallazgo suele denominarse sinovitis; sin embargo, los signos inflamatorios clásicos de calor y enrojecimiento generalmente están ausentes. Algunos prefieren utilizar el término engrosamiento sinovial para describir proliferación sinovial palpable. Debido a que la sinovitis es la más comúnmente utilizada a largo plazo,

el tejido sinovial palpable se denominará posteriormente sinovitis en reconocimiento del hecho de que la inflamación aguda no necesariamente está presente.

Características constitucionales de la artritis reumatoide (AR), como fatiga y pérdida de peso, puede ser uno de los primeros signos de inflamación sistémica y puede eclipsar las manifestaciones conjuntas. En general, estas manifestaciones sistémicas ocurren por igual en hombres y mujeres y pueden aparecer a cualquier edad^{22,23}.

El proceso inflamatorio sistémico es un importante predictor de mortalidad en pacientes con AR. La enfermedad extraarticular confiere un mayor riesgo de mortalidad que en pacientes sin estas manifestaciones incluso después de comorbilidad y afecciones como enfermedades cardíacas y pulmonares, tumores malignos y demencia. Algunas manifestaciones de enfermedades extraarticulares, especialmente vasculitis, pericarditis, pleuritis, amiloidosis y síndrome de Felty, se asocian con una esperanza de vida disminuida en comparación con los pacientes sin afección extraarticular²⁴⁻²⁷.

La tasa de mortalidad asociada con la enfermedad extraarticular parece haber disminuido algo en los últimos años. El tabaquismo, la presencia del factor reumatoide y anticuerpos circulantes contra los citrulinados y los genes HLA-DRB1 * 04 asociados a la artritis reumatoide predicen enfermedad extraarticular^{28,29}.

La naturaleza del órgano específico involucrado y la gravedad de la afectación guía el tratamiento de las manifestaciones extraarticulares de la AR³⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a la revisión de la literatura, se describe que de las múltiples complicaciones graves de la artritis reumatoide, las más frecuentes son a nivel del sistema respiratorio, dermatológico y gastrointestinal.

Basado en esto se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las complicaciones complejas y su frecuencia, que se presentan en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel?.

JUSTIFICACIÓN

En pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento inicial, presentan comorbilidades que propician complicaciones complejas que ameritan atención en un hospital de 3er nivel.

HIPÓTESIS

H1: la frecuencia de las complicaciones complejas que se presentan en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel e similar a lo reportado en la literatura médica.

OBJETIVO GENERAL

Describir e identificar la frecuencia de las complicaciones complejas que se presentan en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En pacientes con artritis reumatoide:

- Identificar y describir la frecuencia de las múltiples complicaciones complejas que se presentan en la artritis reumatoide.
- Analizar si existen factores de riesgo potenciales que puedan estar asociados con la aparición de ciertas complicaciones por el órgano y/o sistema afectado

Objetivo secundario: comparar los tratamientos biológicos versus no biológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y tipo de estudio: Se realizó un estudio descriptivo, analítico, transversal y retrolectivo.

Población de estudio: Se incluyeron pacientes de 18 años o más los cuales contaban con un diagnóstico previo de artritis reumatoide y que fueron valorados en el servicio de reumatología en el área de consulta externa y hospitalización, en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre ISSSTE con un período que abarcó desde el año 2010 hasta el año 2023.

Universo de trabajo: Expedientes clínicos de los pacientes en el servicio de reumatología que fueron vistos en el área de consulta externa y hospitalización en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre ISSSTE.

Tiempo de ejecución: 4 meses a partir de la aprobación del protocolo.

Criterios de selección:

- Criterios de inclusión: Hombres y mujeres igual o mayor de 18 años con diagnóstico de Artritis reumatoide en el servicio de reumatología del “CMN 20 De noviembre”.
- Criterios de exclusión: Pacientes que hayan perdido seguimiento por cualquier causa
- Criterios de eliminación: pacientes con expediente clínico incompleto de acuerdo a las variables del estudio.

Tipo de muestreo: No probabilístico por conveniencia.

Metodología del muestreo:

En total, se admitieron 1,050 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, vistos en el servicio de reumatología, en estado no crítico, los cuales presentaron complicaciones durante la evolución de la enfermedad. Se excluyeron 867 pacientes por no cumplir con los criterios de selección, reclutando como muestra final 183 pacientes al estudio. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa IBM SPSS versión 25 y se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos.

TABLA DE VARIABLES

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Tiempo que ha vivido una persona, en años, a partir del nacimiento hasta el estudio actual.	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Concepto social que se refiere a las funciones, conductas y atributos por los que se identifican a hombres y mujeres.	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino
Peso	Medida en kilogramos de la fuerza que ejerce la masa de un cuerpo sobre la tierra	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Medida de la altura de una persona, la cual se expresa en metros	Cuantitativa continua	Metros
Índice de masa corporal	Relación de peso con respecto a la Talla y se expresa en Kg/m ²	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Comorbilidades	Término médico utilizado para describir 2 o más trastornos o enfermedades que ocurren en una misma persona, presentes en un mismo momento; ejemplos: Diabetes tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica, Enfermedad Renal Crónica, Dislipidemia, Osteoporosis.	Cualitativa dicotómica	Sí No

Alcoholismo	Enfermedad crónica por la que una persona siente deseo de tomar bebidas alcohólicas y no puede controlar ese deseo asociado al abuso de consumo de bebidas alcohólicas.	Cualitativa dicotómica	Sí No
Tabaquismo	Adicción al consumo del tabaco	Cualitativa dicotómica	Sí No
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica sistémica caracterizada por un aumento sostenido en las cifras de presión sistólica mayor o igual a 140 mmHg y/o diastólica mayor o igual a 90 mmHg	Cualitativa dicotómica	Sí No
Diabetes	La presencia de al menos 1 prueba alterada en 2 ocasiones o 2 pruebas diferentes alteradas en 1 ocasión de las siguientes: alteración de glucosa alterada en ayuno mayor o igual a 126mg/dl o hemoglobina glucosilada mayor o igual al 6.5% o curva de tolerancia a la glucosa mayor o igual a 200mg/dl,	Cualitativa dicotómica	Sí No
Dislipidemia	Colesterol total mayor o igual a 200mg/dl y/o triglicéridos mayor o igual a 150mg/dl	Cualitativa dicotómica	Sí No
Enfermedad renal crónica	Disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) por debajo de 60 ml/min acompañado por anomalías estructurales o	Cualitativa dicotómica	Sí No

	funcionales presentes por más de tres meses.		
Osteoporosis	Presencia de desmineralización ósea, medida por densitometría de columna lumbar y cuello femoral.	Cualitativa dicotómica	Sí No
Complicación	Agravamiento de una enfermedad o de un procedimiento médico con una patología intercurrente, que aparece espontáneamente con una relación causal más o menos directa con el diagnóstico o el tratamiento aplicado.	Cualitativa dicotómica	Sí No
Complicación menor	Complicación presentada que no pone en riesgo la vida.	Cualitativa dicotómica	Sí No
Complicación compleja (mayor)	Complicación presentada que pone en riesgo la vida (cardiovascular; coronariopatía, miocardiopatía, arritmias, valvulopatía, pulmonares; enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia alveolar, neumonía, renales: enfermedad renal crónica, hematológica; síndrome de Felty, pancitopenia, gastrointestinal; sangrado de tubo digestivo, endocrinológico; insuficiencia adrenal).	Cualitativa dicotómica	Sí No

<p> Criterios de revisión ACR/EULAR 2009 para artritis reumatoide </p>	<p> Criterios de clasificación para artritis reumatoide </p>	<p> Cualitativa dicotómica </p>	<p> Sí No </p>
<p> Análisis de laboratorio </p>	<p> Conjunto de pruebas o exámenes realizados en muestras biológicas, como sangre, suero o plasma, con el propósito de evaluar diferentes parámetros de salud y detectar posibles enfermedades o desequilibrios en el organismo. Biometría hemática, colesterol, triglicéridos, perfil tiroideo, factor Reumatoide, ACPAs, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, hemoglobina glucosilada </p>	<p> Cualitativa dicotómica </p>	<p> Proteína C Reactiva: mg/L Velocidad de Sedimentación Globular: mm/hr </p>
<p> DAS 28 </p>	<p> Escala para la medición de índice de actividad de la artritis reumatoide </p>	<p> Cuantitativa discreta </p>	<p> <2.6 a >5.1 puntos </p>
<p> Artralgias </p>	<p> Dolor a nivel articular </p>	<p> Cualitativa dicotómica </p>	<p> Sí No </p>
<p> Artritis </p>	<p> Inflamación a nivel articular </p>	<p> Cualitativa dicotómica </p>	<p> Sí No </p>
<p> Tratamiento biológico </p>	<p> Tipo de tratamiento en el que se usan sustancias elaboradas por organismos vivos para tratar enfermedades </p>	<p> Cualitativa dicotómica </p>	<p> Sí No </p>

Técnicas y procedimientos

Posterior a la autorización del protocolo por los comités institucionales, se revisaron los expedientes clínicos de pacientes atendidos en el servicio de Reumatología del CMN 20 de noviembre entre 2010-2023 seleccionando aquellos que cumplieron con los criterios de selección.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recolectó la información en una base de datos en el programa Excel con base en lo encontrado en los expedientes electrónicos de todos los pacientes con diagnóstico artritis reumatoide vistos en la consulta externa y hospitalización a cargo del servicio de Reumatología del CMN 20 de noviembre ISSSTE.

Se calculó una muestra de 41 pacientes asumiendo que el 40% de ellos presentan complicaciones complejas durante la evolución de la artritis reumatoide con base en lo reportado en la literatura internacional⁷ y utilizando una fórmula para una proporción, para una confianza del 95% **a dos colas**.

La fórmula requerida fue la siguiente:

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

Donde: $z^2 = 1.96$; $p=40\%$; $q=1-p$; $d= 10\%$ de error.

Se utilizó el programa estadístico SPSS y se realizará el método estadístico descriptivo (Media, mediana, desviación estándar, rangos, frecuencias) para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente. Para el objetivo secundario se utilizará la prueba t de student para variable cuantitativas de acuerdo con la distribución de los datos y chi cuadrada para las cualitativas. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

Aspectos éticos y legales

Este protocolo respetara los principios científicos, éticos y regulatorios nacionales e internacionales.

De las disposiciones nacionales se incluyen la Ley General de Salud en México a través del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Título quinto). Título segundo (de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), capítulo I (disposiciones comunes), artículo 17: Investigación sin riesgo; Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

De las disposiciones internacionales se incluyen por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004 y Código de Núremberg (1947).

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

El estudio se ajustará al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud", Título segundo, Capítulo 1, Art. 17, así como a la NOM-012-SSA3-2012 donde se indica que la investigación es sin riesgo ya que se trata de un estudio que contempla investigación documental retrolectiva.

Conflictos e intereses

Todos los autores se declaran sin conflicto de intereses. La finalidad del estudio presenta fines académicos.

Recursos humanos

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos: Jefa de servicio de Reumatología

Actividad: Asesoría metodológica y análisis de información.

Dr. Gustavo Torres González: Médico residente.

Actividad: Colección y análisis de información.

Recursos financieros: no aplica.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 183 expedientes de pacientes con diagnóstico previo de artritis reumatoide quienes presentaron múltiples complicaciones durante la evolución de la enfermedad y que fueron atendidos en el servicio de reumatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre ISSSTE entre el año 2010 y 2023.

Dentro de las características de la muestra estudiada (n=183), se puede resumir lo siguiente: la edad media fue de 65 años. La distribución por sexo fue del 6.5% (11 casos) de sexo masculino y 93.5% (172 casos) del sexo femenino. El tiempo desde que fue realizado el diagnóstico de artritis reumatoide en los pacientes tuvo una media de 20.6 años (Figura 1). Se encontraron hasta 221 pacientes con múltiples comorbilidades, entre ellas; diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica y osteoporosis.

En cuanto a la presencia de otras enfermedades reumatológicas asociadas en los pacientes, se observó que en el 40.22% (97) presentaban enfermedad articular degenerativa, un 19.57% síndrome de Sjögren, 18.4% en el caso de fibromialgia, 1.09% para lupus eritematoso sistémico y 0.54% para el caso de arteritis de Takayasu, Gota y síndrome antifosfolípidos. El resto de las características se resumen en la tabla 1.

De todas las complicaciones descritas en el presente estudio, la afección a nivel gastrointestinal fue la más presentada con un 23.8% (81 pacientes), siguiendo con la caquexia en un 18.82%, las pulmonares 14.7%, cardíacas 13.53%, oncológicas 13.24%, renales 10.59%, oftálmicas 3.53%, hematológicas 1.47% y vasculares, presentadas en solo 1 paciente (0.29%), resumen en tabla 2.

Con respecto al sistema u órgano afectado, la hipertensión arterial pulmonar fue la complicación pulmonar con mayor prevalencia con un 34% seguida de la enfermedad pulmonar crónica obstructiva en un 22%, siendo las neoplasias, bronquiectasias e infecciones las menos frecuentes, con un 2.0% (figura 2), el resto de las complicaciones se encuentran representadas en la tabla 3. En cuanto a las complicaciones cardíacas, la cardiopatía isquémica se observó hasta en 16 pacientes (34.7%) siguiendo con afección valvular y trastornos del sistema de conducción con un 26% y 21.7% respectivamente (figura 3). El resto de las alteraciones se describen en la tabla 4. A nivel renal, la litiasis representó el 44.4% de las complicaciones en dicho órgano continuando

con enfermedad renal crónica en un 33.3% y necrosis tubular aguda con 11.1% (figura 4). El resto se describen en la tabla 5. Se observó la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico en 30 pacientes, lo cual representó el 37.04% de las complicaciones gastrointestinales, así como un 16% para la enfermedad úlcera péptica (figura 5). El resto se encuentran descritas en la tabla 6. Para la descripción de las neoplasias malignas, el cáncer cervico-uterino ocupó el primer lugar afectando a 8 pacientes (17.7%) seguido del cáncer de mama con un 15.5% así como el renal y de tiroides con 11% para ambos (figura 6). El resto de las complicaciones oncológicas se describen en la tabla 7. En cuanto a patología oftálmica, la escleritis se presentó en 4 pacientes (33.3%), siendo la afección más común, seguida de la uveítis y epiescleritis con un 25% (figura 7). El resto se describen en la tabla 8.

Así mismo, las complicaciones hematológicas y vasculares fueron las que se presentaron en menor cantidad, con un 2.72% para ambas (tablas 9 y 10). Sin embargo, la caquexia se vio hasta en el 34.7% de los pacientes, siendo una de las complicaciones con mayor prevalencia (tabla 11). Por último, se realizó una comparación en paciente con artritis reumatoide en quienes habían recibido tratamiento con base en terapia biológica durante algún momento de su evolución versus los pacientes que estuvieron únicamente con FARMEsc. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la frecuencia de complicaciones oncológicas, presentándose en un 11.3% en paciente que recibieron terapia biológica versus 23.08% en paciente sin terapia biológica. En cuanto al resto de las complicaciones, se mostró una disminución a nivel pulmonar con 15.4% en paciente que recibieron terapia biológica y un 9.6% en quienes no la recibieron. El resto de las comparaciones se muestran en la tabla 12.

DISCUSIÓN

El estudio tuvo como objetivo describir e identificar la frecuencia de las complicaciones complejas que se presentan en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel. Los resultados obtenidos coinciden con los reportados en la literatura. Myasoedova E. y colaboradores estudiaron la incidencia y el impacto en la mortalidad de las complicaciones en paciente con artritis reumatoide. La cohorte incluyó 463 pacientes con AR seguidos durante una media de 6,3 años. La incidencia acumulada a 10 años de cualquier complicación (50.1%) y complicación grave ó compleja (6.7%) en la cohorte 1995-2007 fue similar a la cohorte 1985-1994 (46,2% y 9,7%, respectivamente). La positividad de factor reumatoide, las erosiones/cambios destructivos, el uso de metotrexato, otros FARMES y los corticosteroides sistémicos se asociaron significativamente con complicaciones. Dichas complicaciones, se asociaron con riesgo de mortalidad (HR 2,1, IC del 95% 1,2, 3,7) en la cohorte⁷.

Otro estudio realizado por Wu D. y colaboradores, describieron las complicaciones sistémicas en la artritis reumatoide, haciendo énfasis en la patogenia y tratamiento. Los resultados del estudio muestran que alrededor del 40% de los pacientes con AR sufren complicaciones, y la incidencia de complicaciones graves o complejas es del 8,3%, entre las que son más comunes la enfermedad cardiovascular, entre ellas; la pericarditis con un 15% de prevalencia, así como la miocarditis, las arritmias, coronariopatía y falla cardíaca. También describieron patologías pulmonares (60-80%), siendo la enfermedad pulmonar intersticial difusa la que mayor mortalidad presentó con un 10-20%. Otras que se describieron fueron nódulos reumatoideos, derrame pleural, vasculitis pulmonar y fibrosis. Entre otras complicaciones observadas fueron la afectación en la densidad mineral ósea y el síndrome metabólico. Se concluyo que la investigación actual sobre el mecanismo patológico de las complicaciones de la AR sigue sin estar clara, y los medicamentos y métodos clínicos seguros y efectivos son limitados. Dado que gran parte del daño extraarticular en la AR está relacionado con la actividad y la gravedad de la enfermedad, el control de la actividad de la enfermedad debe ser el tratamiento óptimo, y el manejo temprano y más agresivo de la AR que puede reducir el impacto de las complicaciones y en el pronóstico⁸.

Carl Turesson et al investigó la aparición de complicaciones en una cohorte de paciente con diagnóstico de artritis reumatoide y examinó su efecto en la mortalidad. Se analizaron 424 casos en un período de tiempo de 33 años registrándose dichas complicaciones por criterios pre definidos. La supervivencia entre los pacientes que presentaron complicaciones disminuyó notablemente en comparación con la población general y con los pacientes sin complicaciones ($p < 0,001$). Se observó un pronóstico particularmente malo en un subgrupo de 63 pacientes (tasa de incidencia de 1,04/100 personas-año) que cumplían los criterios predefinidos para complicaciones graves/complejas (vasculitis, pericarditis, pleuritis y/o síndrome de Felty). Para los pacientes con AR que no cumplían dichos criterios, no hubo un aumento significativo de la mortalidad ($p = 0,09$). En un modelo multivariado de mortalidad, que incluía la edad, el sexo y la presencia de comorbilidades conocidas, la presencia de una o más de estas complicaciones fue el predictor más fuerte de mortalidad. Como conclusión, fue el primer estudio comunitario de paciente con artritis reumatoide que presentaron complicaciones. Prácticamente todo el exceso de mortalidad ocurrió en un subgrupo de pacientes con dichas complicaciones, lo que sugiere que la enfermedad extraarticular es el principal predictor de mortalidad en pacientes con AR⁹.

En el presente estudio, se analizaron un total de 183 paciente con diagnóstico de artritis reumatoide de más de 20 años de evolución, quienes presentaron complicaciones complejas en algún momento de la enfermedad. En total, se describieron afecciones en 9 órganos o sistemas, dentro de los cuales, las afecciones gastrointestinales fueron las más frecuente presentándose en 81 pacientes (23.8%), seguido de la caquexia (18.8%) y las complicaciones pulmonares las cuales representaron el 14.7%. Sin embargo, las complicaciones oftálmicas, hematológicas y vasculares, fueron las menos frecuentes, con un 3.5%, 1.4% y 0.29% respectivamente. Por otra parte, al realizar la comparación entre pacientes que habían recibido tratamiento con terapia biológica versus los que no recibieron terapia biológica, se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la presentación de complicación oncológicas ($P < 0.02$) con un 11.3% en paciente con biológicos y un 23% en paciente sin biológicos. En el resto de las complicaciones no se observó una diferencia significativa al realizar la comparación entre los 2 grupos. Se puede concluir que la artritis reumatoide es una patología inflamatoria sistémica de tipo inmunomediada, que afecta por mayor grado al sexo femenino y la cual ha aumentado en

prevalencia e incidencia a través del tiempo. Esta enfermedad cuenta con varios factores de riesgo, así como factores de mal pronóstico, los cuales se han asociado a positividad en FR y ACPAS, actividad persistente y severa de la enfermedad y manifestaciones extraarticulares y complicaciones complejas o graves. Dentro de las complicaciones, se observaron con mayor afectación el aparato gastrointestinal, pulmonar, cardíaco y la presencia de neoplasias malignas. Comparando a los pacientes que recibieron terapia biológica, se puede establecer la hipótesis de que, existe un menor porcentaje de complicaciones oncológicas en pacientes con artritis reumatoide que han recibido terapia biológica. Otro de los puntos importantes del presente estudio es que se observó una menor cantidad de complicaciones en el resto de aparatos y sistemas en los pacientes que recibieron terapia biológica.

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue el tamaño de la muestra, ya que por el diseño original del protocolo una gran cantidad de pacientes no presentaban complicaciones o tenían diagnóstico erróneo de artritis reumatoide. Sin embargo, dado que actualmente continua en constante investigación la terapia biológica en el contexto de patologías autoinmunes, debería considerarse realizar un estudio con una mayor muestra y rigor metodológico que aporte datos más objetivos en los pacientes con artritis reumatoide que ingresan a nuestro hospital.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se observó la presencia de múltiples complicaciones complejas en pacientes con artritis reumatoide, siendo el aparato gastrointestinal, pulmonar y la caquexia, las más comunes. Así mismo, se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la presencia de complicaciones oncológicas, siendo menores en los pacientes que recibieron terapia biológica durante el transcurso de la enfermedad. Es importante tener en cuenta que la artritis reumatoide es una patología sistémica la cual puede desarrollar manifestaciones y complicaciones extraarticulares durante su evolución, por lo que el diagnóstico y tratamiento oportuno es clave para la prevención de estas y el impacto en el pronóstico y supervivencia.

REFERENCIAS

1. Firestein, G. *et al.* (2017) *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology Vol 2*. 10th edn. Philadelphia, PA: Elsevier.
2. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):182-188.
3. Jacobsson LT, Hanson RL, Knowler WC, et al. Decreasing incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians over a twenty-five-year period. *Arthritis Rheum.* 1994;37(8):1158-1165.
4. Annual incidence of rheumatoid arthritis (RA) per 1000 population in Rochester, Minnesota, between 1955 and 2007. (From Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1576-82.)
5. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):633-639.
6. Miguel-Lavariaga D, Elizararrás-Rivas J, Villarreal-Ríos E, Baltiérrez-Hoyos R, Velasco-Tobón U, Vargas-Daza ER, Galicia-Rodríguez L. Perfil epidemiológico de la artritis reumatoide [Epidemiological profile of rheumatoid arthritis]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023 Sep 4;61(5):574-582. Spanish.
7. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol.* 2011;38(6):983-989.
8. Wu D, Luo Y, Li T, Zhao X, Lv T, Fang G, Ou P, Li H, Luo X, Huang A, Pang Y. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Front Immunol.* 2022 Dec 22;13:1051082. doi: 10.3389/fimmu.2022.1051082. PMID: 36618407; PMCID: PMC9817137.
9. Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(2):65-72.
10. Arend WP, Firestein GS: Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis, *Nat Rev Rheumatol* 8(10):573-586, 2012, PMID:22907289.
11. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, et al: Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis, *PLoS ONE* 7(5):e35296, 2012, PMCID: PMC3360701.
12. Van der Woude D, Lie BA, Lundström E, et al: Protection against anti-citrullinated protein antibody-

positive rheumatoid arthritis is predominantly associated with HLA-DRB1*1301: a meta-analysis of HLA-DRB1 associations with anti-citrullinated protein antibody- positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in four European populations, *Arthritis Rheum* 62(5):1236- 1245, 2010 May, PMID:20131291.

13. Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al: Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis, *Nat Genet* 34(4):395-402, 2003 Aug, PMID: 12833157.
14. Verheul MK, Böhringer S, van Delft MAM, et al: The combination of three autoantibodies, ACPA, RF and anti-CarP antibodies is highly specific for rheumatoid arthritis: implications for very early identification of individuals at risk to develop rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol*, 2018 [Epub ahead of print] PMID: 29781231.
15. Mitrović J, Hrkač S, Tečer J, Golob M, Ljilja Posavec A, Kolar Mitrović H, Grgurević L. Pathogenesis of Extraarticular Manifestations in Rheumatoid Arthritis-A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2023 Apr 24;11(5):1262. doi: 10.3390/biomedicines11051262. PMID: 37238933; PMCID: PMC10216027.
16. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease: I. Onset. II. Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis*. 1976;35:357-363.
17. Samantha Berman, Joshua Bucher, Alex Koyfman, Brit J. Long, Emergent Complications of Rheumatoid Arthritis, *The Journal of Emergency Medicine*, Volume 55, Issue 5, 2018, Pages 647-658.
18. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, Giacomelli R, Cipriani P. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2021 Feb;20(2):102735. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102735. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33346115.
19. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev*. 2021 Apr;20(4):102776. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102776. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33609792.
20. Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone MC, Cafaro G, Luccioli F, Valentini V, Valentini E, La Paglia GMC, Bonifacio AF, Gerli R. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2018 Dec 20;70(4):212-224. doi: 10.4081/reumatismo.2018.1106. PMID: 30570239.
21. Hurd ER. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1979 Feb;8(3):151-76. doi: 10.1016/s0049-0172(79)80005-0. PMID: 370982.
22. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*.
23. Gomes RK, Albers AC, Salussoglia AI, et al. Prevalence of ischemic heart disease and associated factors in patients with rheumatoid arthritis in Southern Brazil. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2017;57:412–8.

24. Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. *Pulm Med* 2011;2011:872120.
25. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev.* 2021 Jun 23;30(160):210011. doi: 10.1183/16000617.0011-2021. PMID: 34168062; PMCID: PMC9489133.
26. Sofat N, Malik O, Higgens CS. Neurological involvement in patients with rheumatic disease. *QJM* 2006;99:69–79.
27. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:350–4.
28. Foster CS. Ocular manifestations of the potentially lethal rheumatologic and vasculitic disorders. *J Fr Ophthalmol.* 2013;36(6):526-532.
29. Reddy AK, Kolfenbach JR, Palestine AG. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2022 Nov 1;33(6):551-556. doi: 10.1097/ICU.0000000000000890. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36165413.
30. Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: a complication of rheumatoid arthritis moves into the 21st century. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):108.
31. Dey M, Nagy G, Nikiphorou E. Comorbidities and extra-articular manifestations in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: different sides of the same coin? *Rheumatology (Oxford).* 2023 May 2;62(5):1773-1779. doi: 10.1093/rheumatology/keac584. PMID: 36205537.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con artritis reumatoide, incluidos en el estudio.

Variable	Todos los casos n=183
Edad (años)	65 ± 13.5
Sexo, %(n)	
Hombre	6.5%(11)
Mujer	93.5%(172)
Peso (kg)	64.8 ± 12.3
IMC (kg/m ²)	23.8 ± 4.53
Duración de la artritis reumatoide (años)	20.6 (13.7 – 28.4)
Presencia de tabaquismo %(n)	39.7%(73)
Presencia de HAS %(n)	46.2%(85)
Presencia de diabetes tipo 2 %(n)	21.2%(39)
Presencia de osteoporosis %(n)	53.2%(97)
Enfermedades reumatológicas asociadas %(n)	
Fibromialgia	18.48%(34)
Síndrome de Sjögren	19.57%(36)
Osteoartrosis	40.22%(97)
Lupus	1.09%(2)
Arteritis de Takayasu	0.54%(1)
Gota	0.54%(1)
Síndrome antifosfolípidos	0.54%(1)
Datos representados en: media (desviación estándar), mediana (rango intercuartil) o frecuencia%(n). Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; HAS, hipertensión arterial sistémica.	

Figura 1. Gráfico de bigotes de la distribución de años de evolución.

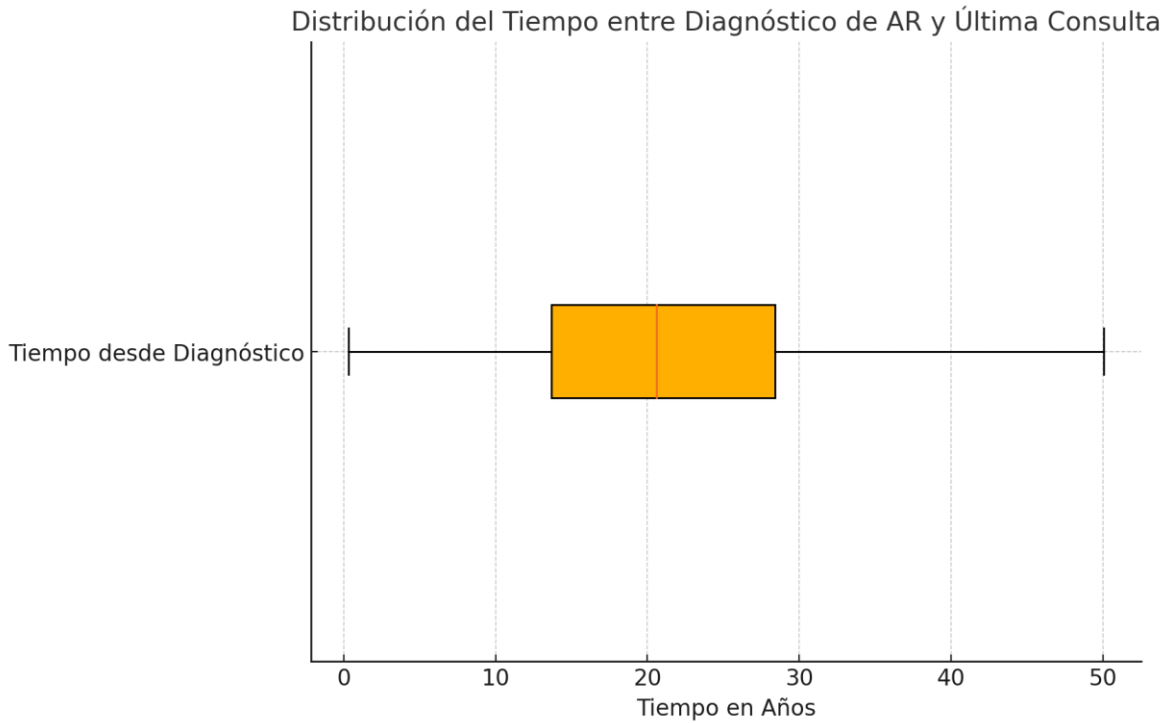


Tabla 2. Complicaciones presentadas por aparatos y sistemas en pacientes con artritis reumatoide, incluidos en el estudio.

Complicaciones %(n)	Total de complicaciones n= 344
Pulmonares	14.71%(50)
Cardíacas	13.53%(46)
Renales	10.59%(36)
Hematológicas	1.47%(5)
Gastroenterológicas	23.82%(81)
Oncológicas	13.24%(45)
Vasculares (vasculitis)	1.47%(5)
Sistémicas (caquexia)	18.82%(64)
Oftálmicas	3.53 %(12)
Datos representados en: frecuencia % (n).	

Tabla 3. Complicaciones pulmonares presentadas en pacientes con artritis reumatoide, incluidos en el estudio.

Complicaciones pulmonares % (n).	Todos los casos n=50
Hipertensión arterial pulmonar	34.0%(17)
EPOC	22.0%(11)
EPID	8.0%(4)
Asma	10.0%(5)
TEP	10.0%(5)
Nódulos pulmonares	2.0%(1)
SAOS	6.0%(3)
Empiema	2.0%(1)
Neumonía por COVID-19	2.0%(1)
Bronquiectasias	2.0%(1)
Neoplasias	2.0%(1)

Datos representados en: frecuencia % (n).
 Abreviaturas: EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPID, enfermedad pulmonar intersticial difusa; TEP, trombo embolia pulmonar; SAOS, síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Figura 2. Frecuencia de complicaciones pulmonares en la población con AR

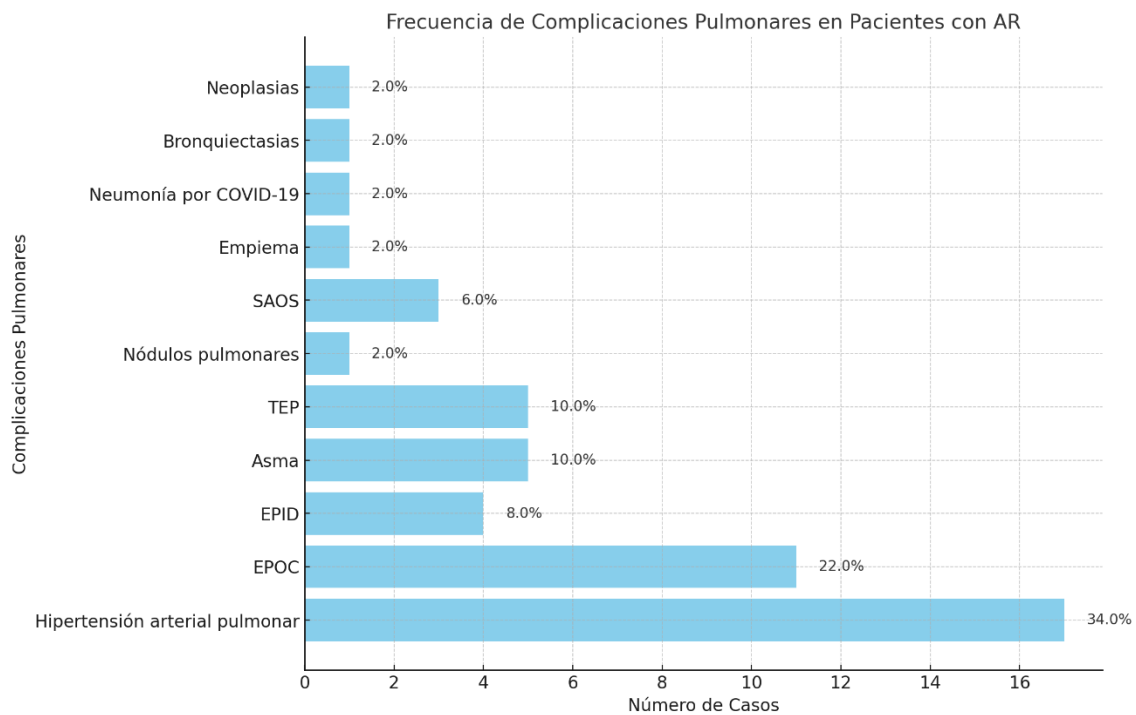


Tabla 4. Complicaciones cardíacas presentadas en pacientes con artritis reumatoide, incluidos en el estudio.

Complicaciones cardíacas	Todos los casos n=46
Valvulopatías	26.09%(12)
Cardiopatía isquémica	34.78%(16)
Arritmias	21.74%(10)
Aneurisma	2.17%(1)
Miocardiópatías	6.52%(3)
Endocarditis	2.17%(1)
Falla cardíaca	2.17%(1)
Cardiopatía congénita	2.17%(1)
Estenosis carotídea	2.17%(1)
Datos representados en: frecuencia % (n).	

Figura 3. Frecuencia de complicaciones cardíacas en la población

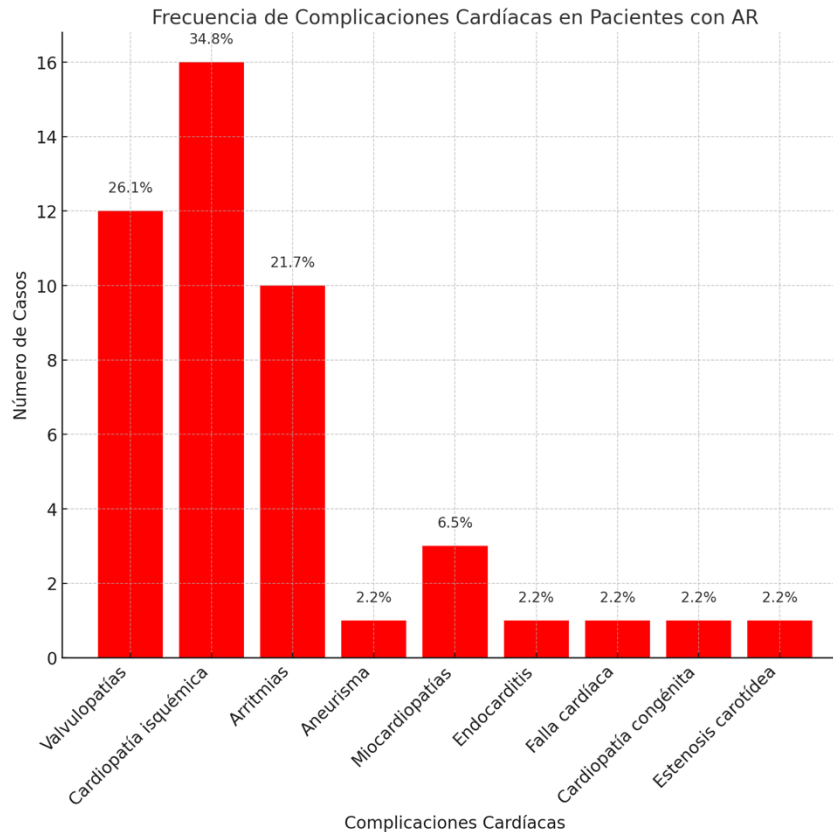


Tabla 5. Complicaciones renales presentadas en pacientes con artritis reumatoide, incluidos en el estudio.

Complicaciones renales	Todos los casos n=36
Litiasis	44.44%(16)
Enfermedad renal crónica	33.33%(12)
Necrosis tubular aguda	11.11%(4)
Quistes renales	2.78%(1)
Neoplasias	2.78%(1)
Ectopia renal	2.78%(1)
Poliquistosis	2.78%(1)

Datos representados en: frecuencia % (n).

Figura 4. Frecuencia de complicaciones renales en la población

Distribución de Complicaciones Renales en Pacientes con AR

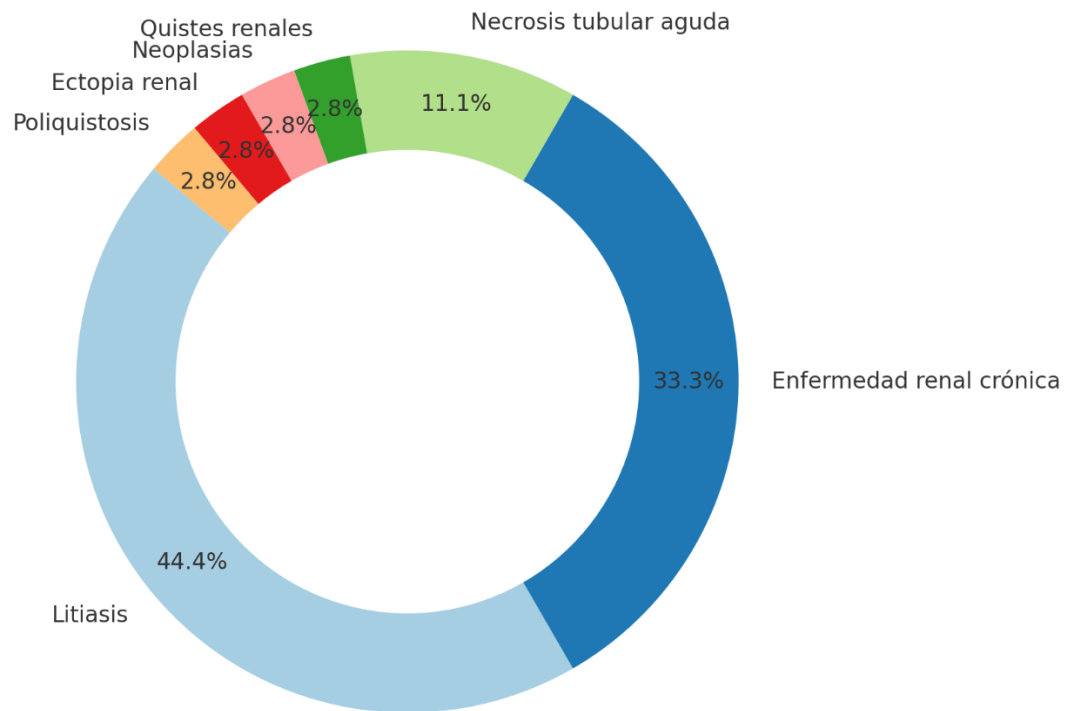


Tabla 6. Complicaciones gastrointestinales presentadas en pacientes con artritis reumatoide, incluidos en el estudio.

Complicaciones gastrointestinales	Todos los casos n=81
Gastropatía atrófica	11.11%(9)
Enfermedad úlcera péptica	16.05%(13)
Reflujo gastroesofágico	37.04%(30)
Gastropatía erosiva	6.17%(5)
Sangrado de tubo digestivo	6.17%(5)
Enfermedad diverticular	4.94%(4)
Poliposis adenomatosa	1.23%(1)
Síndrome de intestino irritable	2.47%(2)
Esófago de Barret	2.47%(2)
Esofagitis erosiva	7.41%(6)
Candidiasis esofágica	1.23%(1)
Adenoma tubular colónico	1.23%(1)
Enfermedad inflamatoria intestinal	1.23%(1)
Infección por hepatitis C	1.23%(1)

Datos representados en: frecuencia % (n).

Figura 5. Frecuencia de complicaciones gastrointestinales en la población

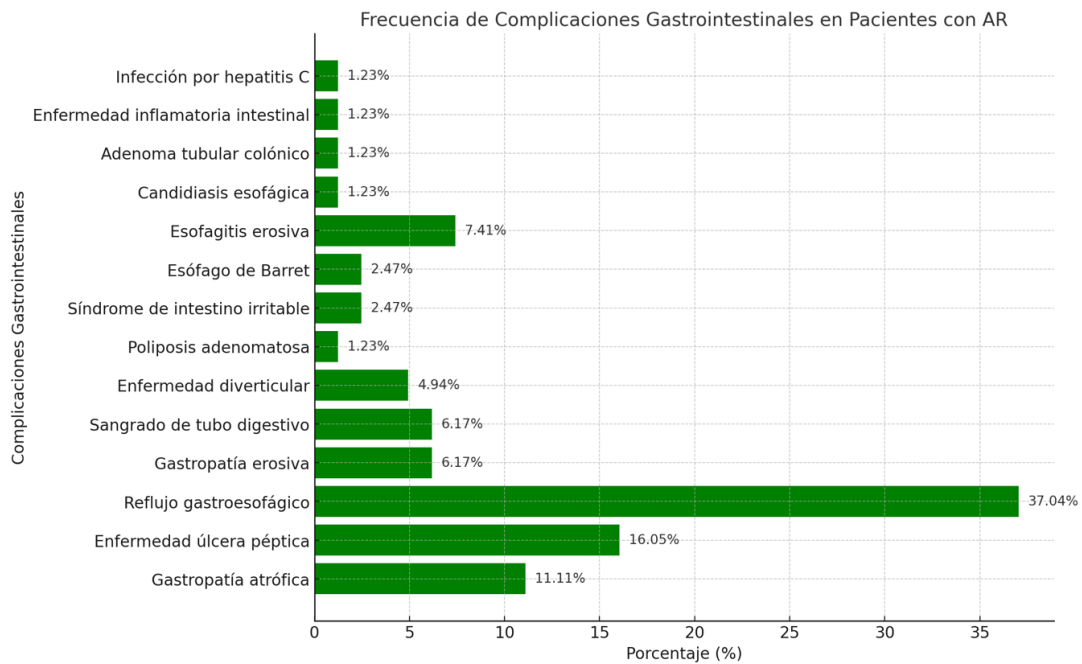


Tabla 7. Complicaciones oncológicas presentadas en pacientes con artritis reumatoide, incluidos en el estudio.

Complicaciones oncológicas	Todos los casos n=45
Cáncer de mama	15.56%(7)
Cáncer de próstata	2.22%(1)
Cáncer de vejiga	6.67%(3)
Adenocarcinoma de páncreas	2.22%(1)
Teratoma de ovario	2.22%(1)
Melanoma	4.44%(2)
Cáncer cervico-uterino	17.78%(8)
Cáncer renal	11.11%(5)
Linfoma	8.89%(4)
Carcinoma Basocelular	2.22%(1)
Histiocitoma maligno	2.22%(1)
Cáncer de tiroides	11.11%(5)
Cáncer de endometrio	2.22%(1)
Cáncer de colon	2.22%(1)
Cáncer de esófago	2.22%(1)
Condrosarcoma	2.22%(1)
Síndrome mielodisplásico	2.22%(1)
Cistoadenoma de ovario	2.22%(1)
Datos representados en: frecuencia % (n).	

Figura 6. Frecuencia de complicaciones oncológicas en la población

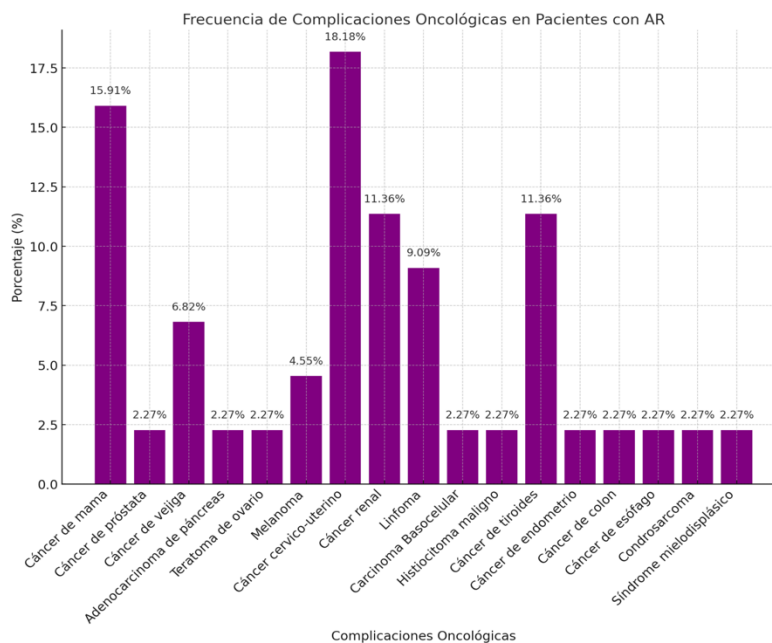


Tabla 8. Complicaciones oftálmicas presentadas en pacientes con artritis reumatoide, incluidos en el estudio.

Complicaciones oftálmicas	Todos los casos n=12
Escleritis	33.33%(4)
Epiescleritis	25.0%(3)
Perforación corneal	8.33%(1)
Uveítis	25.0%(3)
Queratitis filamentosa	8.33%(1)

Datos representados en: frecuencia % (n).

Figura 7. Frecuencia de complicaciones oftalmológicas en la población.

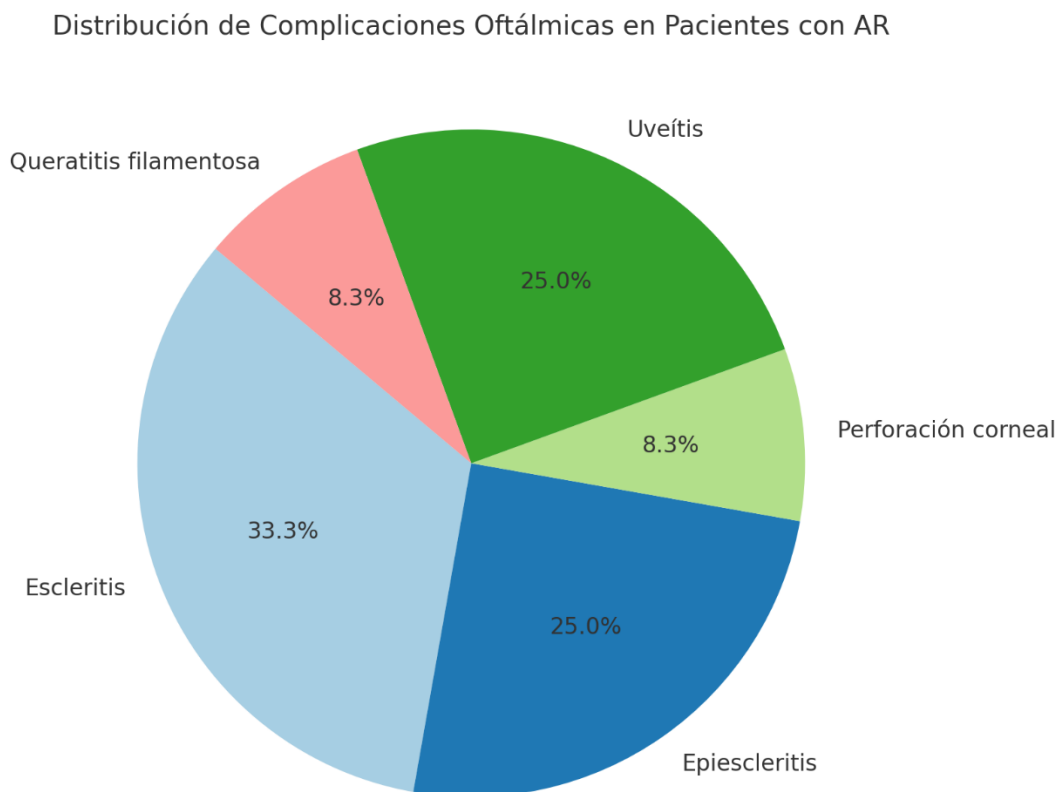


Tabla 9. Complicaciones hematológicas presentadas en pacientes con artritis reumatoide, incluidos en el estudio.

Complicaciones hematológicas	Todos los casos n=5 de 184
Síndrome de Felty	2.72%(5)
Datos representados en: frecuencia % (n).	

Tabla 10. Complicaciones vasculares presentadas en pacientes con artritis reumatoide, incluidos en el estudio.

Complicaciones vasculares	Todos los casos n=5 de 184
Vasculitis	2.72%(5)
Datos representados en: frecuencia % (n).	

Tabla 11. Complicaciones vasculares presentadas en pacientes con artritis reumatoide, incluidos en el estudio.

Complicaciones sistémicas	Todos los casos n=64 de 184
Caquexia	34.78%(64)
Datos representados en: frecuencia % (n).	

Tabla 12. Comparación entre pacientes con artritis reumatoide con complicaciones, en quienes recibieron terapia biológica y quienes no recibieron terapia biológica.

Complicaciones n=344	Tratamiento		
	Terapia biológica n=292	Sin terapia biológica n=52	Diferencia estadística <i>p</i>
Pulmonares	15.41%(45)	9.62%(5)	0.275
Cardíacas	13.7%(40)	11.54%(6)	0.673
Renales	10.62%(31)	9.62%(5)	0.828
Hematológicas	1.71%(5)	0.0%(0)	0.342
Gastrointestinales	24.32%(71)	19.23%(10)	0.426
Oncológicas	11.30%(33)	23.08%(12)	<0.020
Vasculares (vasculitis)	1.37%(4)	1.92%(1)	0.758
Sistémicas (caquexia)	17.81%(52)	23.08%(12)	0.368
Oftálmicas	3.77 (11)	1.92 (1)	0.504
Datos representados en: frecuencia % (n). Valor p por Chi-cuadrada.			

GLOSARIO

AR: Artritis reumatoide.

FR: Factor reumatoide.

ACPAS: Anticuerpos anti péptido cítrico citrulinado.

FARMEs: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

MMP: metaloproteinasas de la matriz.

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad.

SNP: Polimorfismos de nucleótido único.

PADI4: proteína peptidil arginina deiminasa tipo 4.