



**COMORBILIDAD Y SU RELACIÓN CON NIVELES DE ANTICUERPOS
ANTI-PEPTIDO CITRULINADO CÍCLICO (ANTI-CCP) Y FACTOR
REUMATOIDE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE
ACUDEN A CONTROL AL HGZ1**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE: ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR**

PRESENTADO POR:

DRA. MIRIAM LILIANA DOMÍNGUEZ MÁRQUEZ

ASESOR METODOLÓGICO: DRA. YOLANDA VERÓNICA MARTÍNEZ

ASESOR CLÍNICO: DR. ENRIQUE ÁVALOS ROMERO

AGUASCALIENTES; AGS. FEBRERO DEL 2013.

MIRIAM LILIANA DOMÍNGUEZ MÁRQUEZ
ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR
P R E S E N T E

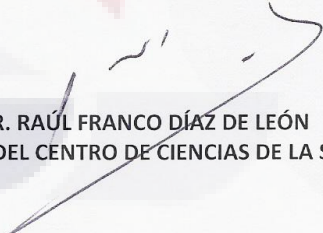
Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“COMORBILIDAD Y SU RELACION CON NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI-PEPTIDO CITRULINADO CICLICO (ANTI-CCP) Y FACTOR REUMATOIDE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE ACUDEN A CONTROL AL HGZ1”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Medicina Familiar

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 8 de Febrero de 2013.



DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD



AGUASCALIENTES, AGS. FEBRERO 2013.

DR. RAUL FRANCO DIAZ DE LEON.
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD.

PRESENTE.

Por medio de la presente, le informo que la Residente de la Especialidad de Medicina Familiar del Hospital General de Zona No. 1 IMSS de la Delegación Aguascalientes:

MIRIAM LILIANA DOMINGUEZ MARQUEZ

Ha concluido satisfactoriamente el trabajo de titulación denominado:

**“COMORBILIDAD Y SU RELACION CON NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI-PEPTIDO
CITRULINADO CICLICO (ANTI-CCP) Y FACTOR REUMATOIDE EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE QUE ACUDEN A CONTROL AL HGZ1”**

No. De Registro R-2012-101-3 del Comité local de investigación en Salud No. 101

Elaborado de acuerdo a la opción de titulación: **TESIS.**

La Dra. Miriam Liliana Domínguez Márquez asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo cumpliendo con la normatividad en investigación vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Sin otro particular, agradezco a usted su atención enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR.

COORDINADOR AUXILIAR MEDICO DE INVESTIGACION EN SALUD.



AGUASCALIENTES, AGS. FEBRERO 2013.

DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR
COORDINADOR AUXILIAR MEDICO DE INVESTIGACION EN SALUD.

Por medio de este conducto le informo que la **DRA. MIRIAM LILIANA DOMINGUEZ MARQUEZ**, Residente de Tercer Año de Medicina Familiar, cuyo proyecto de tesis

“COMORBILIDAD Y SU RELACION CON NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI-PEPTIDO CITRULINADO CICLICO (ANTI-CCP) Y FACTOR REUMATOIDE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE ACUDEN A CONTROL AL HGZ1”

Ha concluido satisfactoriamente.

Número de registro: **R-2012-101-3** del Comité Local de Investigación No. 101

Elaborado de acuerdo a la opción de titulación: **TESIS**

El residente asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, quedando pendiente su titulación la cual depende de los tiempos y formas establecidas por la normatividad de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Sin más por el momento y quedando a sus órdenes para cualquier aclaración.

ATENTAMENTE


DRA. YOLANDA VERÓNICA MARTINEZ/ DR. ENRIQUE AVALOS ROMERO


AGRADECIMIENTOS

A DIOS, POR PERMITIR QUE UN SUEÑO MAS SE CRISTALICE

A MIS HIJOS Y MI MADRE POR SER MIS COMPAÑEROS DE VIDA, POR SU APOYO
EN TODAS MIS BUENAS Y MALAS EXPERIENCIAS

A LA SRA. CARMEN Y AL SR. GUSTAVO (MIS SUEGROS), POR SER UNOS PILARES
EN ESTA EPOCA DE MI FORMACION, GRACIAS POR SU AYUDA INCONDICIONAL

MUY ESPECIALMENTE A MIS ASESORES, LA DRA. YOLANDA MARTÍNEZ Y EL DR.
ENRIQUE AVALOS ROMERO, YA QUE GRACIAS A SU VALIOSA AYUDA LOGRE
CONCLUIR MI TESIS

A MIS COMPAÑEROS, EN ESPECIAL A LA DRA. JANNETT PADILLA LOPEZ, POR SU
COMPAÑERISMO

A LA COORDINARORA DE LA ESPECIALIDAD, LA DRA. ANA HORTENSIA LOPEZ
RAMIREZ POR TODO SU APOYO

A TODOS LOS PROFESORES QUE CONTRIBUYERON EN MI FORMACION
ACADEMICA

DEDICATORIA

A mi familia por ser mi eje y motor para hacer todas y cada una de las cosas. En especial a mi hermana, por su fortaleza en esta enfermedad...

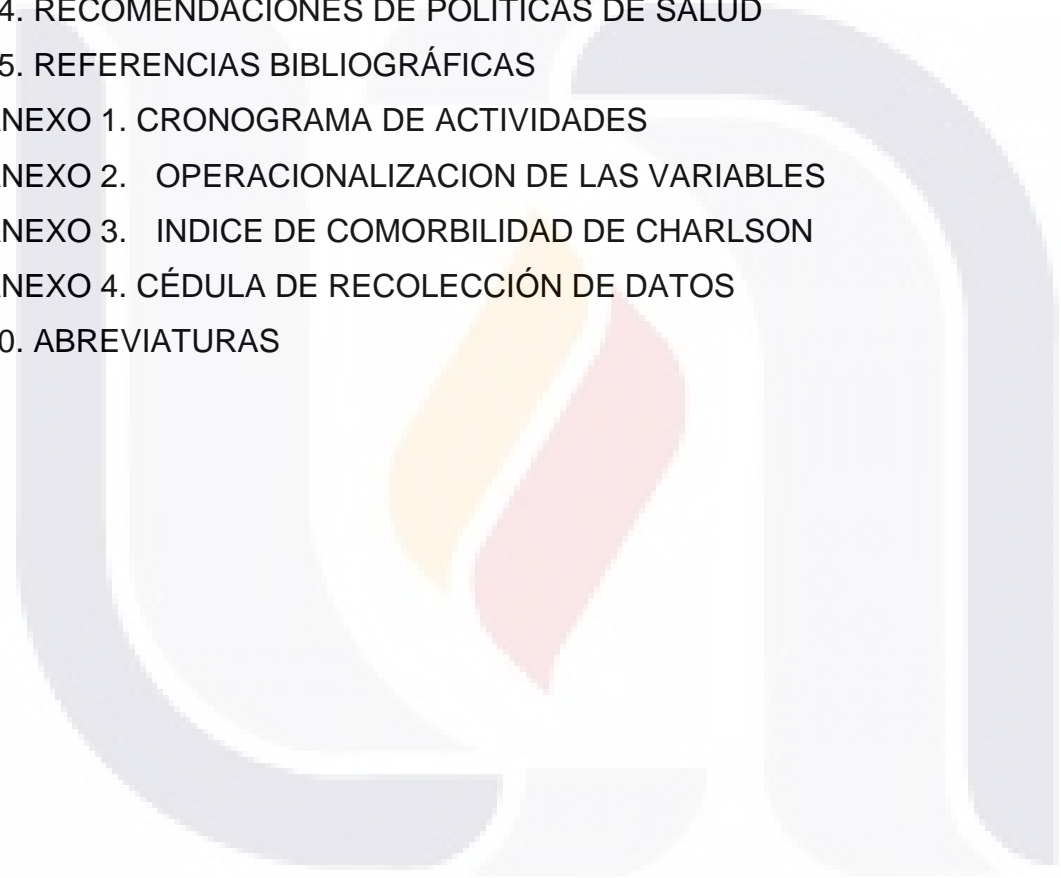


INDICE GENERAL

1.- RESUMEN	5
2.- INTRODUCCIÓN	8
3.- ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	9
4.- MARCO TEÓRICO	17
4.1 ARTRITIS REUMATOIDE	17
4.2 FISIOPATOLOGIA	17
4.2.1 Inflamación	18
4.2.2 Autoanticuerpos	18
4.3 GENÉTICA	19
4.4 CUADRO CLINICO	20
4.5 NUEVOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA ARTRITIS REUMATOIDE	20
4.6 EVALUACIÓN CLÍNICA	21
4.7 ESTUDIOS DE IMAGEN	22
4.8 RESULTADOS	22
4.9 MANEJO	22
4.9.1 Tratamiento de los síntomas	22
4.9.2 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs)	23
4.9.3 Agentes biológicos	23
4.9.4 Glucocorticoides	24
4.9.5 Tratamiento de la Artritis Reumatoide temprana	24
4.9.6 Tratamiento de la artritis reumatoide establecida	25
4.10 CONTROL ESTRECHO	25
4.11 COMPLICACIONES	26
4.12 COMORBILIDAD EN ARTRITIS REUMATOIDE	26
4.13 EVALUACIÓN Y MEDIDA DE COMORBILIDAD	27
4.14 CONDICIONES COMORBIDAS ESPECÍFICAS	29
4.14.1 Enfermedades cardiovasculares	29

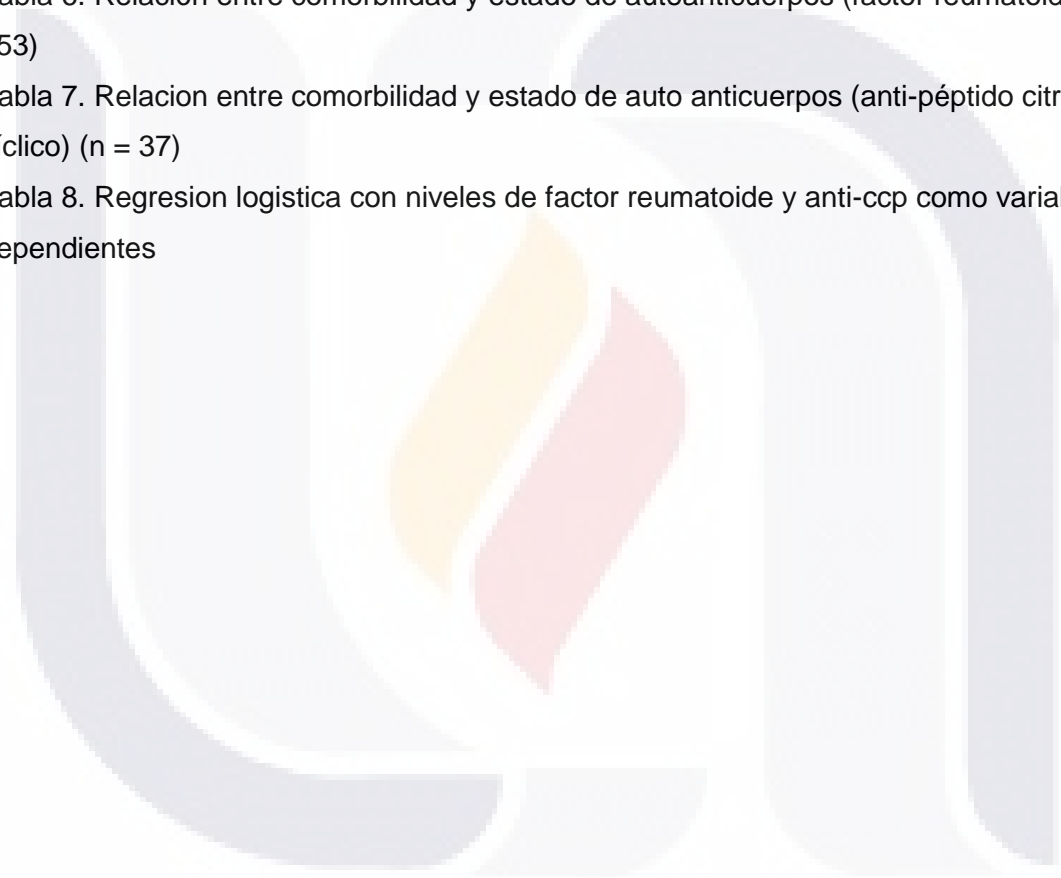
4.14.2 Malignidad	31
4.14.3 Hipertensión Arterial	31
4.14.4 Obesidad	32
4.14.5 Enfermedades neurológicas	33
4.14.6 Enfermedad pulmonar intersticial	33
4.14.7 Cataratas	34
4.14.8 Ulceras gastrointestinales	34
4.14.9 Anemia	34
4.14.10 Infección	34
4.14.11 Depresión	35
4.14.12 Osteoporosis	35
4.14.13 Periodontitis	35
4.14.14 Enfermedades tiroideas	36
5. JUSTIFICACIÓN	38
6.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	39
7.- OBJETIVOS	52
7.1 OBJETIVO GENERAL	52
7.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	52
8. HIPÓTESIS	52
9. MATERIAL Y MÉTODOS	53
9.1 TIPO DE ESTUDIO	53
9.2 POBLACIÓN EN ESTUDIO	53
9.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN	54
9.3.1 Criterios de inclusión	54
9.3.2 Criterios de exclusión	54
9.3.3 Criterios de eliminación	54
9.4 MUESTRA	55
9.4.1 Selección de la muestra	55
9.4.2 Unidad muestral	55
9.5 PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS	57
9.6 LOGÍSTICA	60

9.7 DEFINICIÓN DE VARIABLES	61
9.8 LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	63
9.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS	64
10. RESULTADOS	65
11. DISCUSIONES	75
12. CONCLUSIONES	78
13. RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN	79
14. RECOMENDACIONES DE POLITICAS DE SALUD	79
15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	A
ANEXO 2. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	B
ANEXO 3. INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON	D
ANEXO 4. CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	F
20. ABREVIATURAS	H



INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de variables socio demograficas	67
Tabla 2. Descripción de variables continuas	68
Tabla 3. Descripción de variables relacionadas con artritis reumatoide	69
Tabla 4. Principales comorbilidades de pacientes con	71
Tabla 5. Índice de comorbilidad de Charlson	71
Tabla 6. Relación entre comorbilidad y estado de autoanticuerpos (factor reumatoide) (n = 253)	72
Tabla 7. Relación entre comorbilidad y estado de auto anticuerpos (anti-péptido citrulinado cíclico) (n = 37)	73
Tabla 8. Regresión logística con niveles de factor reumatoide y anti-ccp como variables dependientes	74



1.- RESUMEN

TITULO: Comorbilidad y su relación con niveles de anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) y factor reumatoide (FR) en pacientes con artritis reumatoide que acuden a control al HGZ 1.

INTRODUCCION: La Artritis Reumatoide (AR) representa la forma más común de enfermedad articular inflamatoria crónica que provoca destrucción ósea y discapacidad, repercutiendo sobre la calidad de vida. La comorbilidad es común desde la aparición de la AR. La esperanza de vida en pacientes con AR es inferior a la de la población general y existe estrecha relación con la comorbilidad. En promedio los pacientes con AR tienen aproximadamente 1.6 comorbilidades. Así mismo las pruebas de diagnóstico serológico poseen cada vez importancia creciente en la detección temprana y diferenciación de la artritis reumatoide. Por lo que la presencia de auto-anticuerpos se asocia a mal pronóstico y a algunas características en la artritis reumatoide (AR); de estos auto-anticuerpos el más utilizado en la clínica es el factor reumatoide (FR). Recientemente los anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP), se han relacionado con un mayor grado de destrucción articular. Sin embargo, existe poca información respecto al papel de estos auto-anticuerpos.

OBJETIVO: Identificar las comorbilidades y su relación con niveles de anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) y factor reumatoide (FR) en pacientes con Artritis Reumatoide que acuden a control al HGZ1.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo en los expedientes de pacientes con Artritis Reumatoide del HGZ1 Aguascalientes en el período comprendido de enero a diciembre del 2011, en los cuales se identificaron los niveles de anti-CCP y FR, la presencia, número y tipo de comorbilidades para cada paciente y se calculó el índice de comorbilidad de Charlson. La relación entre la comorbilidad (presencia de comorbilidades, número de comorbilidades, y el índice de comorbilidad de Charlson) y los niveles de Anti-CCP y FR se exploró utilizando la prueba de Chi cuadrada para identificar diferencias significativas entre los grupos de estudio. Posteriormente se realizaron análisis de regresión logística univariados con 2 variables

dependientes (niveles de Anti-CCP y de FR) incluyendo las variables independientes correspondientes a la comorbilidad (presencia de comorbilidades, número de comorbilidades, y el índice de comorbilidad de Charlson) y las variables confusoras (género, edad, tiempo de diagnóstico de la AR y actividad de la AR). Por último se construyó un modelo de regresión logística múltiple con todas las variables antes descritas.

RESULTADOS: Los pacientes (n=253) fueron predominantemente del sexo femenino (87%). La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 50.59 años (DE 12.2). La mediana de la duración de la enfermedad fue de 10 años con un rango intercuartil de 5 a 16 años. En lo que se refiere a la actividad de la enfermedad el 38.3% de los pacientes no tuvo actividad de la enfermedad, mientras que el 15.4% sí había tenido una AR activa durante el estudio. Entre aquellos que habían tenido actividad de la enfermedad, un 46.2% del total tenía una actividad que había pasado por exacerbaciones y remisiones durante el estudio. La mayoría de los pacientes fueron positivos para el FR (90.5%) no así para el anti-CCP (51.4%). El 83.4% de los pacientes presentaron comorbilidades, con una mediana de 2 comorbilidades por paciente y un rango intercuartil de 1 a 3 comorbilidades. De acuerdo a la comorbilidad estudiada las enfermedades asociadas que se encontraron con mayor frecuencia fueron: Obesidad, Hipertensión Arterial, Osteoartritis, Fibromialgia, Hipotiroidismo, Diabetes Mellitus tipo 2. Dentro de los tratamientos prescritos, el 31.2% de los pacientes se encontraba en tratamiento con 2 fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) y un glucocorticoide, seguido del 18.6% que se encontraba en tratamiento con 2 FARMES y en tercer lugar de frecuencia el 12.6% de los pacientes se encontrada en tratamiento con un FARME y un glucocorticoide.

En el estudio no se encontró una relación significativa entre la comorbilidad y el estado de FR y de anti-CCP, ni de las concentraciones de anti-CCP y de FR. Sin embargo hay evidencia débil (P 0.13) que el índice de comorbilidad de Charlson está relacionado con estado de auto anticuerpos FR. En el análisis de regresión logística múltiple se encontró una relación significativa entre el FR y la actividad persistente de la AR. Asimismo, la edad se relacionó significativamente con el factor anti-CCP.

CONCLUSION: Es bien conocido que los autoanticuerpos (anti-CCP y FR) ayudan a identificar a pacientes con enfermedad severa, a quienes se les debe instituir tratamiento

agresivo temprano para la enfermedad, utilizando fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES), cuya finalidad es prevenir el daño articular en la AR.

En este estudio no se encontró una relación significativa entre la comorbilidad y el estado de FR y de anti-CCP, ni de las concentraciones de anti-CCP y de FR. Sin embargo, existe evidencia débil (P 0.13) que el índice de comorbilidad de Charlson está relacionado con estado de auto anticuerpos FR.



2.- INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, sistémica e inflamatoria que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. La AR es frecuentemente caracterizada por la carga de articulaciones inflamadas, dolor y disminución de la función física. No obstante, la repercusión de la enfermedad es habitualmente subvalorada.

En promedio los pacientes con AR establecida tienen dos o más condiciones comorbidas. La comorbilidad afecta la calidad de vida y en el pronóstico de la Artritis Reumatoide. Sin embargo, son poco entendidas las múltiples manifestaciones de condiciones adicionales para la salud que están asociadas con la AR y su tratamiento.

Las pruebas de diagnóstico serológicas son de importancia creciente en la rápida detección y diferenciación de la AR. Aparte de la tradicional detección con el Factor Reumatoide (FR), nuevos y específicos autoanticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) han tenido una contribución crucial para el diagnóstico de la AR.

3.- ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

En esta sección se presentan estudios relacionados con la prevalencia de comorbilidad en Artritis Reumatoide (AR) en diferentes países, así como un estudio de evaluación de la comorbilidad en la AR. También se expone un estudio acerca del impacto de la comorbilidad en las actividades individuales de la vida diaria del paciente con AR. Por último se presentan estudios de anticuerpos anti-CCP y FR relacionados con la actividad de la enfermedad en la AR.

Los siguientes estudios presentan información acerca de la prevalencia de comorbilidad en pacientes con AR.

Parodi y cols. (2005) evaluaron en Italia la frecuencia de comorbilidades en una cohorte de pacientes con Artritis Reumatoide (AR) revisando los diagnósticos de egreso de los pacientes con AR durante el período 1 de enero 1997 al 31 de diciembre de 2000. Durante el período de estudio, de los 427 pacientes con AR ingresados en el hospital, el 21.3% de los pacientes no tenían comorbilidades, el 78,6% tenía una o más de una comorbilidad. Las comorbilidades más frecuentemente observadas fueron enfermedades cardiovasculares (34.6%), incluyendo hipertensión (14.5%) y angina (3.5%) seguidas de enfermedades gastrointestinales (24.5%), enfermedades genitourinarias (18.7%) y enfermedades respiratorias (17%). Concluyendo que la comorbilidad es un buen predictor de los resultados de salud, la utilización de servicios, y gastos médicos. ⁽¹⁾

Hyrich y cols. (2006) describieron en el Reino Unido la incidencia de comorbilidades en pacientes con Artritis Reumatoide activa al iniciar el tratamiento con agentes biológicos. La comorbilidad basal se registró en una gran cohorte nacional de pacientes con artritis reumatoide, conformada por 7818 pacientes tratados con agentes biológicos (3332 pacientes tratados con infliximab, 3302 pacientes tratados con etanercept, 1059 pacientes tratados con adalimumab y 132 pacientes tratados con anakinra). De los cuales un 58% de los pacientes presentaron al menos una comorbilidad y el 25% presento más de una. Las más frecuentes condiciones comórbidas identificadas fueron hipertensión arterial, depresión, úlcera péptica y enfermedades respiratorias. Por lo que se concluyó que en el uso habitual, los pacientes tratados con agentes biológicos tienen altos niveles de

comorbilidad de base, lo que debería influir en la interpretación de los eventos adversos informados. ⁽²⁾

Briggs y cols. (2006) describieron en Australia las características basales de una cohorte de pacientes con AR al inicio de la terapia biológica. Al inicio del estudio, de la cohorte de 681 pacientes el 56.8% reportaron al menos una comorbilidad, el 23.9% reportaron dos y un 6.1% informaron de tres o más comorbilidades. Las condiciones comórbidas más frecuentes fueron hipertensión arterial (40.7%), osteoporosis (31%), hipercolesterolemia (26%), enfermedad gastrointestinal (20.4), enfermedades oculares (20.3%) y depresión (19.6%). Concluyendo que la historia de las comorbilidades, incluyendo las infecciones recientes, son comunes entre los pacientes australianos con AR a partir de la terapia biológica, y el 10% presentó antecedentes de cáncer. Lo cual puede impactar en las futuras evaluaciones de los resultados en salud de esta población, incluyendo la atribución de los efectos adversos de la terapia biológica. ⁽³⁾

Acosta y cols. (2009) realizaron en Cuba un estudio de cohorte prospectivo en 172 pacientes con AR en un período de 6 años de enero del 2001 a diciembre del 2007 cuyo objetivo fue identificar la frecuencia de la comorbilidad, mortalidad y variables relacionadas con su incremento. Se midieron 13 variables a 136 pacientes y se compararon con las de los fallecidos en dicho período, se realizaron medidas de tendencia central, dispersión, porcentajes, comorbilidad y relación con la mortalidad. Encontrando que el 65.1% de los casos presento comorbilidades (media de 1.58 por paciente), las más frecuentes fueron: hipertensión arterial (26.7%), diabetes mellitus (9.3%) y enfermedad tiroidea (8.7%). Hubo 9 fallecidos y una tasa de mortalidad de 5.2%, las causas de muerte más frecuentes fueron la enfermedad cardiovascular y el sangrado digestivo. Concluyendo que más de la mitad de los pacientes tuvieron comorbilidades, la mortalidad fue baja, determinándose que el bajo nivel cultural, la velocidad de sedimentación globular, el cuestionario auto-aplicado para medir discapacidad y el número de comorbilidades se relacionó estrechamente con la mortalidad. ⁽⁴⁾

Merlos López, Pérez Cristóbal, Pórtela Hernández, Camargo Coronel, Barile Fabris (2009) realizaron un estudio cuyo objetivo fue el de evaluar la prevalencia de comorbilidad y fragilidad en pacientes con artritis reumatoide (AR). Se incluyeron

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de AR de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR), a los cuales se les aplicó la escala de evaluación de fragilidad de acuerdo al Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento (CSHA), definiendo fragilidad con tres o más criterios. Se determinaron los procesos comórbidos, la frecuencia de polifarmacia (≥ 2 drogas durante un mínimo de 240 días del año), polifarmacia mayor (≥ 5 drogas) durante el mismo periodo de tiempo. Se utilizó estadística descriptiva. De un total de 177 pacientes con AR, 164 fueron mujeres (92.65%) y 13 hombres (7.34%), la edad promedio fue de 51 años (22-85), el tiempo promedio de evolución de la AR fue de 13.5 años (1-25) y el número de comorbilidades en promedio fue de 1.49 (0-13), las más frecuentes fueron hipertensión arterial 46 pacientes (25.48%), obesidad 33 (18.64%), dislipidemia 22 (12.42%), hipotiroidismo 17 (9.6%), diabetes mellitus 16 (9.03%); el promedio de fármacos por paciente fue de 5.63 (1-14), el 99% de los pacientes recibe polifarmacia, y 123 (69.49%) presentaron polifarmacia mayor, 42 pacientes (23.80%) cumplieron criterios para diagnóstico de fragilidad. Concluyendo que un porcentaje alto de pacientes con AR presentan comorbilidad y fragilidad lo cual puede impactar negativamente sobre la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes. ⁽⁵⁾

El siguiente estudio presenta la evaluación de dos instrumentos para la medición de la comorbilidad en la AR.

Gabriel y cols. (1999) evaluaron la utilidad de la medición de comorbilidad a través de dos instrumentos entre los pacientes con artritis reumatoide (AR) y osteoartritis (OA) en comparación con una cohorte de controles sin artritis (NA). Se recogieron datos de comorbilidad (a partir de los registros médicos completos) en las poblaciones antes mencionadas. El objetivo fue determinar si un instrumento, el cual incluyó una evaluación de deterioro y discapacidad pudo ser un predictor independiente de mortalidad, proporcionando información adicional más allá que la proporcionada por un índice que se basó únicamente en los diagnósticos ponderados por riesgo de mortalidad. Los dos instrumentos de comorbilidad estudiados fueron el instrumento de comorbilidad de Charlson, basado en 17 diagnósticos cada uno ponderado por los riesgos de mortalidad, y el índice de enfermedades coexistentes (ICED), que estima la severidad y la frecuencia de 14 condiciones de comorbilidad y proporciona una evaluación de la deficiencia o

discapacidad causada por cada uno. El índice de comorbilidad de Charlson, representa un método válido para estimar la carga de la enfermedad (definida como el riesgo de la muerte) atribuible a las enfermedades comórbidas. Había 450, 441, y 889 personas en los grupos de AR, OA, y los grupos de NA, respectivamente, con una media de seguimiento por un período de 10.6 años. Durante el seguimiento, 293, 307, y 546 muertes ocurrieron en la artritis reumatoide, artrosis, y los grupos de NA, respectivamente. La media de edad y porcentaje en mujeres fue: 63.3 años, 74%; 70.7 años, 74%, y 67.5 años, 75% para los grupos AR, OA, y NA, respectivamente. Como era de esperar, la comorbilidad fue mayor en la AR, intermedio en la OA y la más baja en NA de acuerdo con el índice de comorbilidad Charlson y el ICED. Los resultados de los dos instrumentos fueron altamente correlacionados (por el coeficiente de Spearman) demostrando que ambos instrumentos son predictores estadísticamente significativos de mortalidad tras ajustar por edad, sexo y estado de la enfermedad (RA, OA, o NA), y que el ICED se mantuvo como predictor importante de la mortalidad. Se llegó a la conclusión de que la estimación de la comorbilidad por medio de la revisión de registros médicos es factible, tanto para el índice de comorbilidad de Charlson y el instrumento de comorbilidad (ICED). Además de la comorbilidad, las estimaciones derivadas de cada instrumento son predictores fuertes e independientes de mortalidad (es decir, la información explicativa que proporcionan es aditivo). Por lo tanto, el uso de ambos instrumentos juntos es mucho más poderoso que el uso de cualquiera de ellos por separado. Finalmente, estos resultados demuestran que el deterioro y la discapacidad (que se evalúan con el ICED, pero no con el de Charlson) son predictores independientes de la mortalidad, incluso después de ajustar los diagnósticos comórbidos. ⁽⁶⁾

El siguiente estudio que se expone es acerca del impacto de la comorbilidad y su repercusión en todos los dominios de la función física y calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide (AR).

Radner y cols. (2008) realizaron un estudio en el cual investigaron el impacto de la comorbilidad en las actividades individuales de la vida diaria, y otros aspectos de la calidad de vida en pacientes con Artritis Reumatoide (AR). Por lo que en 380 pacientes con AR establecida, se cuantificaron los niveles de comorbilidad de acuerdo con la edad ajustada del índice de comorbilidad de Charlson (CCI_A) y la discapacidad funcional

medida por el cuestionario de discapacidad (HAQ) por más de 1 año. En un subgrupo de 185 pacientes, se evaluó la calidad de vida utilizando Short Form-36 (SF-36). Para analizar la relación entre la comorbilidad con las diferentes actividades de la vida diaria y el estado de salud, se dividieron a los pacientes en cuatro subgrupos del (CCI_A) y se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) y modelos multivariantes generales de regresión lineal ajustada por sexo, duración de la enfermedad y la actividad de la enfermedad. ANOVA mostro (P <0.03) aumento significativo de la discapacidad dentro de cada dominio del cuestionario de discapacidad (HAQ) con un aumento del nivel de comorbilidad. Se observaron resultados similares usando la escala de componente físico (P = 0.003) de la SF-36 y sus dominios, mientras que la puntuación del componente mental (P = 0.31) y sus dominios no se vieron afectados por enfermedades concomitantes. En un análisis de sub-estratificación de los pacientes en los diferentes niveles de la actividad de la enfermedad, se encontró aumento en casi todos los ámbitos de HAQ dentro de los grupos respectivos del (CCI_A). Concluyendo que las actividades de la vida cotidiana representada por el HAQ se ven igualmente afectados por comorbilidades. En términos más generales, el estado de salud se vio afectado sólo con respecto a lo físico, pero no su dominio mental. ⁽⁷⁾

Los siguientes estudios exponen la relación de los niveles de Anti-CCP y FR con las actividades de la enfermedad en la AR.

Sany y cols. (2000) describieron en un estudio observacional transversal las características de 1109 pacientes con AR manejados en un hospital de Francia. De estos pacientes 77.3% fueron mujeres y 22.7% fueron hombres, con una edad media de 56.7 años, con una duración de la enfermedad de 10.6 años. Se estudió la actividad de la enfermedad expresada por la cuenta de articulaciones inflamadas > 6, cuenta de articulaciones sensibles > 6, y dos de los siguientes: rigidez matutina > 45 minutos, proteína C reactiva > 20 mg / l, tasa de eritrosedimentación (VSG) de 0.28 mm / h, los cuales fueron observados en 146 pacientes (13.2%). La media del DAS28 (cálculo de la puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones en Artritis Reumatoide) fue de 4.51 (1.55). Las manifestaciones extra-articulares severas fueron reportadas en el 8.4%. El estado funcional según el Colegio Americano de Reumatología (ACR) fue: clase I el 19%, clase II el 28%, clase III el 31% y clase IV el 22%. La comorbilidad (utilizando el

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

índice de comorbilidad de Charlson) fue observada en el 44.9% de los casos. Las enfermedades comunes asociadas fueron enfermedades cardiovasculares (enfermedad vascular periférica, 5.5%; enfermedad coronaria, 5.2%; falla cardíaca congestiva, 1.1%), enfermedad renal 2.9%; y úlceras gastroduodenales, 2.7%. Otras enfermedad crónicas, las cuales no fueron especificadas por el Índice de comorbilidad de Charlson, fueron observadas en el 21.5% de los pacientes, incluyendo otras enfermedades endocrinas aparte de la diabetes. La media del Índice de Charlson fue 1 (rango 0 a 9) en pacientes con enfermedades asociadas, con una media de 1.17. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) se prescribieron para el 82.1% de los pacientes. Durante las últimas cuatro semanas, un FARME se utilizó en el 62.5%, y dos o más en 19.5%. Los corticoesteroides se prescribieron en el 72%. Se concluyó que en la población de artritis reumatoide la enfermedad fue activa en el 13% y severa en más de un tercio de los casos. ⁽⁸⁾

Ronnelid y cols. (2005) estudiaron los niveles séricos de anti-CCP durante un periodo de seguimiento de 5 años en pacientes con AR temprana y relacionaron los niveles séricos de anti-CCP con el curso de la enfermedad y su tratamiento en la práctica clínica. Por lo que 279 pacientes con AR temprana fueron seguidos con exámenes clínicos, radiografías, y la medición de anticuerpos anti-CCP al inicio del estudio, a los 3 meses, 1, 2, 3 y 5 años. Observando que pacientes anti-CCP positivos y negativos tenían actividad de la enfermedad similar al inicio del estudio, pero durante el seguimiento de los pacientes positivos para anti-CPP con AR tuvieron una peor evolución y una mayor progresión radiológica, a pesar de un tratamiento antirreumático intenso. Sin embargo los cambios posteriores en los niveles de anticuerpos no reflejaron los cambios en la actividad de la enfermedad. En conjunto, estas observaciones sugieren que la AR anti-CPP positivo es una entidad clínica y fisiopatológica distinta. ⁽⁹⁾

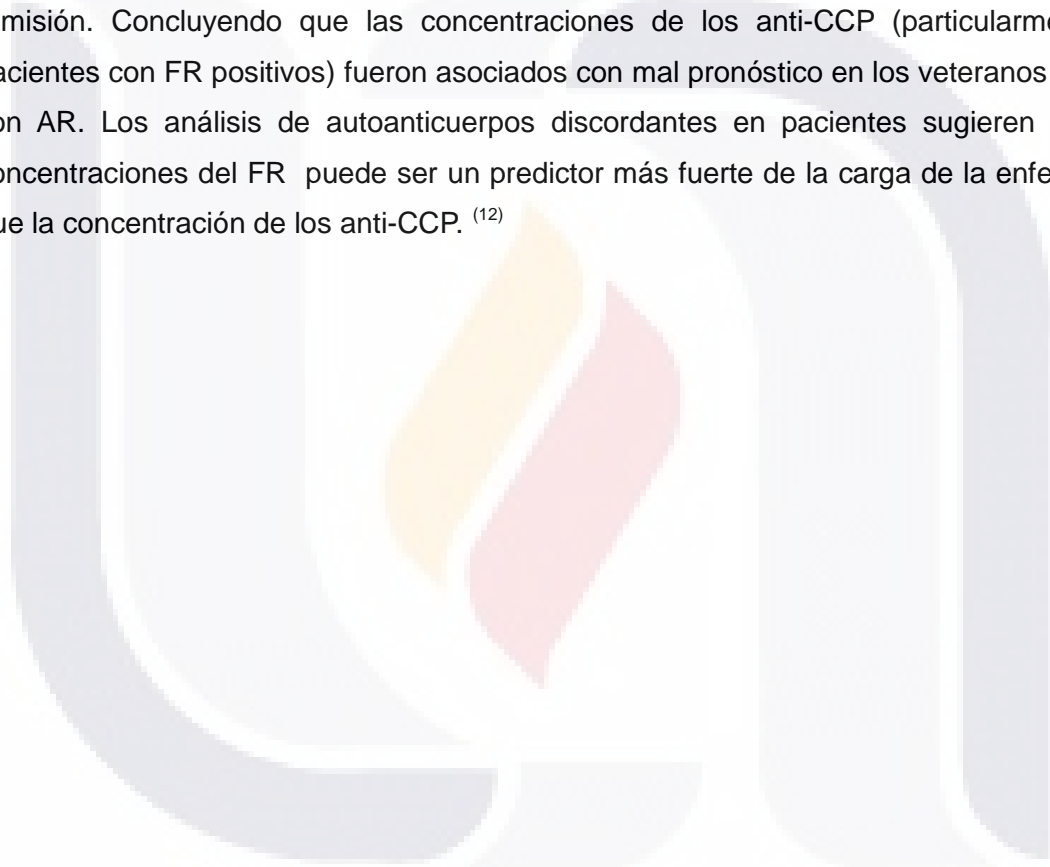
Serdaroglu y cols. (2008) en Turquía realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclicos (anti-CCP) en pacientes con AR y la asociación de anticuerpos anti-CCP con la actividad de la enfermedad, erosiones radiológicas y el genotipo del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-DR). Por lo que cuarenta pacientes con AR y treinta y ocho pacientes con Fibromialgia se incluyeron en este estudio. Se realizo toma de muestras de suero en ambos grupos de pacientes con

AR y Fibromialgia. Anti-CCP se midieron por el correspondiente inmunoensayo ligado a enzimas. Además, se determinaron la tasa de sedimentación eritrocitaria (VSG), proteína C reactiva (PCR), factor reumatoide (FR), la puntuación de actividad de la enfermedad (DAS), escala visual analógica (VAS), el genotipo HL-DR así como la información radiológica se determinaron en pacientes con AR. La tasa de sensibilidad y especificidad de anti-CCP para el diagnóstico de la AR se midieron (obteniendo una sensibilidad de 50% y una especificidad de 100%). No hubo diferencia significativa entre los pacientes anti-CCP (+) y anti-CCP (-) para DAS 28, VAS, VSG, PCR, duración de la enfermedad, el genotipo HLA, y la evaluación radiológica de la mano. Sin embargo, hubo diferencia significativa entre pacientes con AR anti-CCP (+) y anti-CCP (-) para el FR y la evaluación radiológica de la muñeca izquierda y derecha (respectivamente, $P < 0.05$, $P = 0.04$, $P = 0.01$). No hubo correlación significativa entre anticuerpos anti-CCP, VSG, VAS, PCR, DAS 28 o evaluación radiológica. Una pequeña pero significativa correlación fue encontrada entre el FR y los anticuerpos anti-CCP ($P = 0.02$, $r = 0.35$).⁽¹⁰⁾

González y cols. (2008) estudiaron una cohorte de pacientes con AR (1955-1995, con una edad ≥ 18 años) seguidos longitudinalmente hasta la muerte. De esta cohorte 603 sujetos (73% mujeres, edad media 58 años) con AR fueron seguidos durante una media de 16 años, durante los cuales 398 murieron. La supervivencia estimada de 30 años después de la incidencia de la AR fue del 26.0% en sujetos con FR (+) en comparación con el 36.0% esperado, mientras que en pacientes con FR (-), la supervivencia estimada fue de 29.1% en comparación con el esperado 28.3%. Por lo que la diferencia entre la mortalidad observada y la mortalidad esperada en pacientes con RF (+) aumentó con el tiempo, resultando en un ensanchamiento de la brecha de mortalidad, mientras que entre pacientes con FR (-), la mortalidad observada era muy similar a la mortalidad esperada durante todo el período.⁽¹¹⁾

Miriovsky y cols. (2010) examinaron la asociación de anti-CCP y FR con la carga de enfermedad en 855 pacientes veteranos de los Estados Unidos enfermos de Artritis Reumatoide (AR). Los resultados evaluados fueron: 1) proporción de observación en la remisión (cálculo de la puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones en Artritis Reumatoide [DAS] $28 \leq 2.6$), 2) la remisión de ≥ 3 meses consecutivos, y 3) el área bajo la curva [AUC] para DAS28. Las asociaciones de la concentración de

autoanticuerpos (por incrementos de 100 unidades) con los resultados se analizaron mediante regresión multivariada. Los pacientes (n = 855) fueron predominantemente hombres (91%) con una media de 66 años y 2.3 años de seguimiento. La mayoría eran anti-CCP (75%) y FR (80%) positivos. Después del ajuste multivariante, las concentraciones de anti-CCP y FR se asociaron con una menor probabilidad de remisión. En pacientes anti-CCP + / FR-, elevadas concentraciones de la anti-CCP se asociaron con una mayor probabilidad de remisión. Entre pacientes ACCP -/ FR +, el aumento de las concentraciones de FR tendieron hacia una asociación inversa con la remisión. Concluyendo que las concentraciones de los anti-CCP (particularmente en pacientes con FR positivos) fueron asociados con mal pronóstico en los veteranos de E.U. con AR. Los análisis de autoanticuerpos discordantes en pacientes sugieren que las concentraciones del FR puede ser un predictor más fuerte de la carga de la enfermedad que la concentración de los anti-CCP. ⁽¹²⁾



4.- MARCO TEÓRICO

4.1 ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide tiene sus raíces del siglo 19. Su nombre fue introducido por Sir Alfred Baring Garrod en 1852, aceptado por el Empire Rheumatism Council en 1922 y por el American Rheumatism Association en 1941 (actualmente American College of Rheumatology).⁽¹³⁾

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune y sistémica de etiología desconocida; su principal órgano blanco es la membrana sinovial; se caracteriza por una inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico en cualquier momento de su evolución.⁽¹⁴⁾

4.2 FISIOPATOLOGIA

La AR es mejor considerada un síndrome clínico que abarca varios subconjuntos de enfermedades, las cuales implican varias cascadas inflamatorias, todas conducen hacia una vía final común en donde la inflamación sinovial persistente se asocia al daño del cartílago articular y hueso subyacente.⁽¹⁵⁾

Los antígenos asociados con la artritis son presentados a las células T por las células presentadoras de antígeno, tales como las células dendríticas, los macrófagos, o linfocitos B activados. Este proceso implica la unión de péptidos antigénicos a las moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), puesto que más del 80% de los pacientes con artritis reumatoide llevan el llamado epítipo compartido del grupo HLA-DRB1 * 04.⁽¹⁶⁾

4.2.1 Inflamación

Una de las claves en la cascada inflamatoria incluye sobreproducción y la sobre expresión del factor de necrosis tumoral (TNF). Esta vía conduce a ambas: inflamación sinovial y destrucción articular. La sobreproducción del TNF causa interacciones entre los linfocitos T y B, sinoviocitos y los macrófagos. Este proceso conduce a la sobreproducción de muchas citoquinas como la interleuquina 6, lo cual también provoca inflamación persistente y destrucción articular. En la articulación afectada por artritis reumatoide, la membrana sinovial se inflama debido a una infiltración de fibroblastos, sinoviocitos, macrófagos, varias poblaciones de células T y células B. Los macrófagos se activan para producir todo tipo de productos pro-inflamatorios (por ejemplo, el factor de necrosis tumoral) en parte por complejos inmunes que se unen a los receptores Fc-γ y receptores del complemento en su superficie. La evolución a la cronicidad en la articulación inflamada es controlada por interruptores y los modelos de predicción sugieren un camino de auto-anticuerpos, inflamación, y artritis. ⁽¹⁵⁾

4.2.2 Autoanticuerpos

El factor reumatoide es el clásico auto-anticuerpo en la Artritis Reumatoide, que puede ser IgM, IgG o IgA, fue mencionado por primera vez en 1922. Ha sido durante mucho tiempo un componente de los criterios de diagnóstico para la artritis Reumatoide (RA). El factor reumatoide reconoce dominios CH2 y CH3 del segmento Fc de la IgG humana. ⁽²⁾ Constituye la prueba serológica más aceptada y utilizada ampliamente para AR, sin embargo no es ni muy sensible ni específico para el diagnóstico temprano AR, ya que presenta altas tasas de positividad en otras enfermedades crónicas inflamatorias e infecciosas, tales como síndrome de Sjogren y hepatitis viral crónica. ⁽¹⁵⁾

De manera adicional (y cada vez más importante) son los tipos de anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP). Aunque la mayoría, pero no todos, los pacientes anti-CCP positivos son también positivos para el factor reumatoide. Los anti-CCP parecen más específicos y sensibles para el diagnóstico y parecen ser mejores predictores de las características de mal pronóstico, como la destrucción articular progresiva. ⁽¹⁵⁾

La citrulina es un aminoácido ubicuo que no se incorpora a las proteínas durante la traducción. La citrulinación constituye un cambio postraduccional producido por la enzima peptidilargininadeaminasa (PAD) sobre residuos de arginina. Los anticuerpos anti-proteínas citrulinadas fueron inicialmente descritos como anti-factor perinuclear (APF) y posteriormente como anticuerpos anti-queratina (AKA) y anti-filagrina (AFA), hasta la identificación del antígeno común, la citrulina. Las proteínas que se han identificado como blancos citrulinados para los anticuerpos son diversas, entre las cuales la principal es la filagrina, incluyéndose también la vimentina y fibrina. La respuesta humoral a la citrulinación, es específica con producción de auto-anticuerpos sólo en AR. Estos anticuerpos son producidos localmente por células plasmáticas contra proteínas citrulinadas de la sinovial inflamada. Estos anticuerpos se pueden encontrar tanto en líquido sinovial como en la sangre. ⁽¹⁷⁾

La alta especificidad de anti-CCP puede ser útil para distinguir la AR de otras enfermedades que son clínicamente muy similares a la artritis reumatoide en sus primeras etapas y en las cuales la positividad del FR es relativamente frecuente. Por lo tanto los anticuerpos anti-CCP representan un marcador serológico superior para la AR. Anti-CCP son: a) altamente específicos para la medir la enfermedad, b) son capaces de distinguir la AR de otras artritis que imitan a la AR, c) se encuentran presentes en la mayoría de los pacientes (buena sensibilidad), d) se detectan muy pronto en la enfermedad y e) son útiles para predecir la evolución de la enfermedad. ⁽¹⁸⁾

4.3 GENÉTICA

El 50% de riesgo de desarrollar artritis reumatoide es atribuible a factores genéticos. Estudios genéticos demuestran diferencias en el estado los anti-CCP de los pacientes con artritis reumatoide, en relación con el número de HLA-DRB1 específicos. Estos alelos HLA comparten un motivo común, que se conoce como el epítoto compartido. En la actualidad, los antígenos se cree que son modificados por un proceso llamado citrulinización. Este cambio está pensado para permitir a los antígenos adaptarse en alelos HLA que albergan este epítoto compartido. El resultado final es ruptura de la tolerancia que permite la formación de anticuerpos contra estos antígenos. El factor ambiental más estudiado para la artritis reumatoide, es el tabaquismo el cual parece ser

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

un factor de riesgo para enfermedad anti-CCP positiva, especialmente en el contexto de la positividad para HLA-DRB1 alelo epítoto compartido. ⁽¹⁵⁾

4.4 CUADRO CLINICO

El diagnóstico de la Artritis Reumatoide es fundamentalmente clínico. La presentación típica es poliarticular, con dolor, rigidez y la inflamación de las articulaciones múltiples tiene un patrón simétrico bilateral. Una minoría de los pacientes tiene una presentación oligoarticular, asimétrica. El inicio suele ser insidioso, con síntomas en las articulaciones emergentes durante semanas, meses y, a menudo acompañado por anorexia, debilidad o fatiga. Los pacientes usualmente notan rigidez matutina que dura más de una hora. Las articulaciones comúnmente afectadas son: muñecas, interfalángicas proximales, metacarpofalángicas y metatarsfalángicas, las articulaciones interfalángicas distales y articulaciones de la columna por lo general son respetadas. Hallazgos de la exploración típicas incluyen hinchazón, sensibilidad, calor, atrofia de los músculos cerca de las articulaciones afectadas. ⁽¹⁹⁾

4.5 NUEVOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA ARTRITIS REUMATOIDE

Durante décadas, el diagnóstico de la AR se basaba principalmente en criterios clínicos. Sin embargo, especialmente durante los primeros meses de la enfermedad, los criterios de 1987 del Colegio Americano de Reumatología rara vez se cumplen. Alrededor de un tercio de los pacientes con persistencia de artritis no cumplen los criterios clasificación, por lo que era a menudo difícil diagnosticar la AR en las primeras etapas de la enfermedad. Numerosos estudios han demostrado que el daño articular irreversible sustancial se produce dentro de los dos primeros años. Debido que estos criterios son limitados por la pobre sensibilidad y especificidad para la clasificación de pacientes con artritis temprana que subsecuentemente desarrollara artritis reumatoide, en el año 2010 el Colegio Americano de Reumatología/ Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) establecieron nuevos criterios con la intención de clasificar tanto la enfermedad temprana como la enfermedad establecida. Y es aquí en donde se incluye a los anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico (anti-CCP), los cuales han demostrado ser altamente

específicos y predictivos de AR, e incluso pueden ser detectados años antes de que la enfermedad se manifieste. ^(13,15)

Criterios ACR/EULAR 2010

1. Afección articular (0-5)

- Una articulación mediana o grande afectada (0)
- Dos de diez articulaciones medianas o grandes afectadas (1)
- De una a tres articulaciones pequeñas afectadas (2)
- De cuatro a diez articulaciones pequeñas afectadas (3)
- Más de diez articulaciones pequeñas afectadas (5)

2. Serología (0-3)

- FR y ACPA negativos (0)
- FR y/o ACPA positivos bajos (<3 VN) (2)
- RF y/o ACPA positivos altos (>3 VN) (3)

3. Reactantes de fase aguda (0-1)

- PCR y VSG normales (0)
- PCR y/o VSG anormales (1)

4. Duración de los síntomas (0-1)

- Menos de 6 semanas (0)
- 6 semanas o más (1) ⁽¹⁵⁾

4.6 EVALUACIÓN CLÍNICA

Las revisiones médicas incluyen el número de articulaciones inflamadas y dolorosas así como la evaluación global (sobre el total estimado de la actividad de la enfermedad y el estado de salud). El número de articulaciones estándar se centran en 28 articulaciones de las manos, miembros superiores y rodillas, las articulaciones de los pies, aunque importantes, se han omitido. Las medidas de laboratorio abarcan la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, o ambas. El cuestionario de evaluación de salud (HAQ) mide la discapacidad. Así mismo hay índices que fusionan las evaluaciones

individuales como la puntuación de la actividad de la enfermedad (DAS 28) que combina 28 articulaciones inflamadas y 28 articulaciones sensibles, así como la proteína C reactiva; lo cual proporciona una evaluación global a médicos y pacientes. El índice de actividad de la enfermedad (ACR) es similar, pero omite la proteína C reactiva. Incluye caídas en el conteo del número de articulaciones y varias otras medidas (valoración global del médico y del paciente, velocidad de sedimentación globular, el dolor y HAQ). Ello registra 20% (ACR20), el 50% (ACR50), y el 70% (ACR70) de mejoras en cinco de las siete medidas de los criterios del Colegio Americano de Reumatología. ⁽¹⁶⁾

4.7 ESTUDIOS DE IMAGEN

Las erosiones yuxta-articulares caracterizan a la progresiva y establecida artritis reumatoide y por lo general son irreversibles. Son fácilmente identificados por radiografías de manos y pies. Dos erosiones típicas son suficientes para el diagnóstico. El daño considerable observado en las radiografías sugiere que la artritis reumatoide es mal controlada y la rápida progresión del daño articular necesita el uso intensivo de tratamiento. Otras modalidades de imagen son, la ecografía y la resonancia magnética, las cuales pueden evaluar cambios estructurales reversible e irreversibles. ⁽¹⁵⁾

4.8 RESULTADOS

Entre los principales resultados en la artritis reumatoide son la inflamación articular persistente, el daño articular progresivo y el continuo decline funcional. Otros resultados importantes incluyen características extra articulares, la comorbilidad y factores relacionados con el paciente (por ejemplo, fatiga). ⁽¹⁵⁾

4.9 MANEJO

4.9.1 Tratamiento de los síntomas

Los analgésicos reducen el dolor y los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) disminuyen el dolor y la rigidez. Ambos grupos de medicamentos son ampliamente utilizados para controlar los síntomas de la artritis reumatoide. Los AINEs han perdido su papel histórico como tratamiento de primera línea debido a las preocupaciones acerca de su limitada efectividad, inhabilidad para modificar a largo plazo el curso de la enfermedad,

efectos gastrointestinales y cardíacos tóxicos. Estos agentes deben administrarse con un inhibidor de la bomba de protones para gastroprotección. Su uso se recomienda por períodos cortos para minimizar los riesgos. ⁽¹⁵⁾

4.9.2 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs)

Son un conjunto heterogéneo de agentes agrupados por el uso y la convención. Son el pilar del tratamiento para la artritis reumatoide. Sus diversos mecanismos de acción no se conocen por completo, reducen la inflamación y dolor articular, disminuyen los reactantes de fase aguda de la inflamación, limitan el daño progresivo de la articulación, y mejoran la función. El metotrexato es el FARME dominante. Sulfasalazina y leflunomida también son muy utilizados. La hidroxicloroquina y cloroquina tienen propiedades como FARMEs. El Oro y la ciclosporina son FARMEs adicionales, su uso es limitado por sus efectos tóxicos. Los FARMEs se combinan a veces, y varias combinaciones de FARMEs han demostrado eficacia. Un ejemplo es el metotrexato, la sulfasalazina e hidroxicloroquina denominada la triple terapia. Efectos adversos de FARMEs incluyen aquellos que son menores (por ej: náuseas) y graves (por ej: hepatotoxicidad, discrasias sanguíneas y enfermedad pulmonar intersticial). Vigilancia de efectos adversos requieren exámenes de pre-tratamiento y registro de conteos sanguíneos y pruebas de función hepáticas. Solamente estos agentes pueden impedir o detener la inflamación y el proceso destructivo de la enfermedad. ⁽¹⁵⁾

4.9.3 Agentes biológicos

Los Inhibidores del TNF fueron los primeros agentes biológicos, seguidos de abatacept, rituximab y tocilizumab, ellos son altamente efectivos. La eficiencia de los agentes biológicos es más evidente en estudios a corto plazo en la enfermedad tardía, esto es por lo general menos claro en la enfermedad temprana. Efectos de los agentes biológicos pueden ser especialmente notables en el subgrupo de pacientes con tratamiento inadecuado o pacientes que no responden. Los agentes biológicos se combinan de forma convencional con metotrexato. Inicialmente, esta combinación era para reducir la formación de anticuerpos, pero esto potencialmente aumenta la eficacia. Leflunomida puede reemplazar al metotrexato. Algunos agentes biológicos se auto-inyectan dos veces

por semana o a intervalos mensuales, mientras que otros se administran por infusión. Los eventos adversos abarcan las reacciones e infecciones en sitios de infusión e inyección. El aumento del riesgo de tuberculosis con inhibidores del TNF es importante y la revisión es también necesaria para infección por hepatitis B y la infección por hepatitis C. Los riesgos a largo plazo de agentes biológicos han sido estudiados y la infección es la principal preocupación. El riesgo se extiende en infecciones bacterianas (por ejemplo, sepsis, celulitis y abscesos), infecciones por hongos (por ejemplo, candidiasis), y las infecciones virales (por ejemplo, herpes zoster). También se han planteado preocupaciones acerca de la desmielinización, cáncer, riesgo de linfoma, en particular, se ha investigado en detalle. El riesgo de linfomas es mayor en la artritis reumatoide grave, y estos pacientes tienen más probabilidades de recibir los agentes biológicos. ⁽¹⁶⁾

4.9.4 Glucocorticoides

A corto plazo los glucocorticoides reducen la sinovitis. A largo plazo disminuyen el daño articular, pero incurre en elevados riesgos adversos, como infecciones, osteoporosis, y su relación riesgo / beneficio global se considera desfavorable.

Los glucocorticoides pueden ser especialmente útiles en dos situaciones. En primer lugar, su uso a corto plazo durante enfermedad repentina puede conducir a un mejoramiento rápido y permiten que otros tratamientos, tales como FARMES, que tienen un inicio lento de acción puedan ser ajustados. El uso de esteroides de esta manera es de bajo riesgo. En segundo lugar, glucocorticoides intra-articulares son altamente efectivo como tratamiento local para articulaciones individuales activas. ⁽¹⁵⁾

4.9.5 Tratamiento de la Artritis Reumatoide temprana

La tendencia moderna de tratamiento de la AR se ha cambiado a iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible, basado en el concepto que el control temprano de la inflamación resulta en un reducido daño articular. Los pacientes con anticuerpos anti-CCP negativos se benefician de la monoterapia, mientras que los pacientes con anticuerpos anti-CCP positivos los pacientes requieren una terapia más agresiva. ⁽¹⁰⁾

El metotrexato es usualmente el primer FARME que se administra a personas con artritis reumatoide. Se debe iniciar cuando la enfermedad es diagnosticada. El ácido fólico se da para limitar los efectos tóxicos. Cuando el metotrexato es contraindicado, la sulfasalazina o leflunomida son alternativas. La artritis reumatoide activa necesita un tratamiento intensivo. El tratamiento conservador escalonado se inicia con metotrexato en monoterapia, sin embargo si la enfermedad sigue activa, un segundo FARME o esteroides se pueden agregar para lograr el control de la enfermedad. Pero si a pesar de esto la enfermedad continua activa se agrega un inhibidor de TNF. Cuando los pacientes alcanzan la remisión deben ser estabilizados con sólo un FARME. ⁽¹⁵⁾

4.9.6 Tratamiento de la artritis reumatoide establecida

El objetivo principal es la minimización de la actividad de la enfermedad. Este objetivo se puede lograr con FARMES y agentes biológicos por separado o en combinación, con o sin glucocorticoides. Los brotes y la actividad persistente activa es tratada por el cambio o la combinación de FARMES, la adición de glucocorticoides, e inicio o cambio a agentes biológicos. Los inhibidores de TNF son el agente biológico dominante. En la enfermedad establecida ellos son usualmente combinados a menos de que comiencen a ser inefectivos o que surjan efectos adversos relevantes. Los pacientes que no responden a los inhibidores de TNF por lo general reciben un agente biológico alternativo si su enfermedad se mantiene activa. Existe incertidumbre acerca de si este medicamento debe ser un segundo inhibidor del TNF o un tratamiento biológico de otra clase (por ejemplo, rituximab, abatacept, o tocilizumab) todos estos enfoques son efectivos en ensayos clínicos. ⁽¹⁵⁾

4.10 CONTROL ESTRECHO

El objetivo clave del tratamiento debe ser la remisión o la actividad de la enfermedad baja sostenida. Este objetivo se puede lograr con FARME en monoterapia, combinaciones de FARMES (con o sin glucocorticoides), o combinaciones de FARMES con agentes biológicos. El llamado control estrecho llamado implica el aumento del tratamiento hasta que la remisión o la baja actividad de la enfermedad se ha logrado. Muchos ensayos usan el DAS 28 para monitorear el control de la enfermedad, el descubrimiento de la mayoría

de estudios muestran que un estrecho control es efectivo. Por lo que el diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y el seguimiento más estrecho de estos pacientes puede mejorar la historia natural de la enfermedad y mejorar el pronóstico de estos pacientes, tal y como ha quedado constatado en los estudios TICORA y CAMERA en los cuales un estricto control de pacientes con Artritis Reumatoide resultó en una gran mejoría y un elevado porcentaje de pacientes cumplieron con el objetivo de baja actividad de la enfermedad o inclusive la remisión en comparación con el control rutinario. ⁽²⁰⁾

4.11 COMPLICACIONES

Los pacientes con Artritis Reumatoide siguen teniendo mayor riesgo de mortalidad, principalmente por enfermedades cardiovasculares e infecciones. Las principales causas de mortalidad reflejan un aumento de enfermedades comórbidas específicas.

4.12 COMORBILIDAD EN ARTRITIS REUMATOIDE

El término comorbilidad fue introducido a la medicina por Alvan Feinstein (1970). Quien definió comorbilidad como la existencia de una entidad clínica adicional distinta que ocurre durante el curso clínico de un paciente con una enfermedad indexada bajo estudio. ⁽²¹⁾

Una comorbilidad es otra condición médica que está presente, además de la Artritis Reumatoide. Esto puede representar una enfermedad activa, pasada o transitoria. Lo cual puede estar vinculado con el proceso de la enfermedad reumática sí mismo y / o su tratamiento, o puede ser completamente independiente de estas. La comorbilidad afecta la calidad de vida y en el pronóstico de la Artritis Reumatoide. El número de diferentes condiciones comórbidas como una medida de comorbilidad tiene un valor pronóstico importante. Esto ha llevado al desarrollo de índices que proporcionan una "puntuación de comorbilidad". Como es obvio diferentes condiciones comórbidas tienen diferente valor pronóstico. El enfoque principal ha sido evaluar la comorbilidad en relación con el riesgo de ciertos resultados que afectan la calidad de vida del paciente. Estos resultados tales como la mortalidad, riesgo de ser hospitalizado, capacidad funcional, incapacidad laboral, la disponibilidad de tratamiento, costos y la calidad de vida han sido importantes. Con

estos resultados, es fácil seleccionar las comorbilidades de interés e incluso para determinar el peso de sus consecuencias para predecir el resultado (tabla 1).⁽²²⁾

CLASIFICACIÓN EN IMPORTANCIA DE LAS PRINCIPALES COMORBILIDADES Y SUS RESULTADOS ESPECIFICOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (DEL BANCO NACIONAL DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN EE.UU)					
RESULTADO	CONDICIONES COMORBIDAS (rango de importancia)				
	1	2	3	4	5
Mortalidad	Enfermedades pulmonares	Infarto al miocardio	Fractura	Accidente vascular cerebral	Diabetes
Hospitalización	Infarto al Miocardio	Enfermedades pulmonares	Otras enfermedades cardiovasculares	Hipertensión	Depresión
Inhabilidad Social	Depresión	Fracturas	Enfermedades pulmonares	Diabetes	Ulceras
Inhabilidad laboral	Depresión	Diabetes	Enfermedades pulmonares	Hipertensión	Ulceras no gastro-intestinales
Inhabilidad en el Cuestionario de evaluación de la salud	Depresión	Fractura	Diabetes	Ulceras	Ulceras no gastro-intestinales
Costos médicos	Enfermedades pulmonares	Enfermedades hepáticas	Diabetes	Hipertensión	Otras enfermedades cardiovasculares

4.13 EVALUACIÓN Y MEDIDA DE COMORBILIDAD

Los intentos iniciales para medir la comorbilidad implicaban una simple dicotomía de presencia o ausencia de enfermedad sin considerar la severidad, por lo cual Kaplan y Feinstein (1974) definieron y clasificaron a la comorbilidad de acuerdo a su severidad. Esta clasificación fue ampliada posteriormente por Charlson, quien otorgó diferentes pesos de acuerdo al riesgo de mortalidad según la severidad de las comorbilidades. Hasta el momento, han sido creados múltiples índices para evaluar comorbilidad con el objetivo de brindar un método estandarizado para establecer de acuerdo con la severidad un riesgo, controlar el potencial efecto confusor (para mejorar la validez interna de los resultados), modificar la enfermedad o el tratamiento (para mejorar la validez externa de los resultados) y como factor pronóstico. Algunos índices creados hasta el momento se basan en dar una puntuación específica acorde con cada enfermedad, otros gradúan la enfermedad de acuerdo con grupos de enfermedades e incluso, otros incorporan marcadores fisiológicos por laboratorio y gabinete.⁽²¹⁾

Utilizando el índice de condiciones comorbidas del Banco Nacional de datos de Enfermedades Reumáticas (un índice que indica medicamente que tanto el paciente está enfermo), el número de condiciones comórbidas está directamente relacionado con la calidad de vida evaluada por el instrumento que mide la calidad de vida asociada a salud (EuroQol).⁽²²⁾

INDICES DE COMORBILIDAD		
INDICE	CONTENIDO	USO
Charlson	19 condiciones comorbidas ponderadas en el ingreso hospitalario	Mortalidad
Kaplan/Feinstein	Gravedad de condiciones comorbidas (0-3)	Mortalidad
Puntuación de Enfermedades Crónicas (CDS)	Farmacia de datos	Severidad de la enfermedad, estado de salud, mortalidad
Índice de Enfermedades coexistentes (ICED)	Severidad nominal (0-4) de las peores condiciones comorbidas en el ingreso hospitalario	Resultados funcionales, complicaciones post-hospitalarias
Valoración de la Escala de Enfermedad acumulada (CIRS)	Suma de 14 órganos y sistemas evaluados por su gravedad (0-4)	Nivel de condiciones comorbidas en general
Índice Funcional de Comorbilidad (FCI)	Suma de 18 condiciones comorbidas	Función física
Michaud/Wolfe (datos no publicados)	11 condiciones comorbidas ponderadas del informe del Paciente	Mortalidad, hospitalización, incapacidad laboral y funcional, gastos médicos

La relación de la Artritis Reumatoide y condiciones comórbidas puede ser compleja. En la comorbilidad tipo I no hay ninguna relación entre la AR y la condición comórbida que se detecte. La comorbilidad tipo II ocurre cuando la comorbilidad conduce a un aumento en los resultados de la Artritis Reumatoide. En la comorbilidad tipo III ocurre cuando un resultado de la Artritis Reumatoide conduce a un aumento en una condición comórbida. La comorbilidad tipo IV se produce cuando AR causa (al menos en parte) las condiciones comórbidas. El tipo de comorbilidad V ocurre cuando el tratamiento de la Artritis Reumatoide causa o contribuye al desarrollo de la comorbilidad. Por último, el tipo de comorbilidad VI se produce cuando una condición común conduce a ambas Artritis Reumatoide y la comorbilidad.⁽²²⁾

TIPOS DE COMORBILIDAD			
TIPO	CAUSA	DIRECCION	EJEMPLO
I	No relacionadas con la artritis reumatoide o de su tratamiento	No relacionada	Apendicitis
II	Comorbilidad	Comorbilidad aumenta los resultados de la Artritis Reumatoide	Depresión e inhabilidad laboral
III	Consecuencias de la Artritis Reumatoide	Consecuencias de la Artritis Reumatoide en la condición comórbida	Disminución del estado funcional por Ulceras gastrointestinales, herpes zoster
IV	Enfermedad de la Artritis Reumatoide	Consecuencias de la Artritis Reumatoide en la condición comórbida	Infarto al miocardio, linfoma
V	Tratamiento de la Artritis Reumatoide	Consecuencias de la Artritis Reumatoide en la condición comórbida	Ciclofosfamida y cáncer
VI	Factor externo común	Del factor a la Artritis Reumatoide; del factor a la comorbilidad	Tabaquismo y cáncer pulmonar

4.14 CONDICIONES COMORBIDAS ESPECÍFICAS

4.14.1 *Enfermedades cardiovasculares*

En la última década una serie de estudios importantes han demostrado un aumento general de las enfermedades cardiovasculares en la AR, las cuales son causa de muerte prematura. La cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca representan en la actualidad causas comunes de muerte en la AR. Tras considerar los factores de riesgo cardiovasculares usuales como: tabaquismo, índice de masa corporal (IMC), la diabetes, el sexo masculino, etc. Todavía hay una inexplicable mortalidad y morbilidad cardiovascular que se asocia con tener Artritis Reumatoide solamente. Esto sugiere fuertemente que la AR es un factor de riesgo independiente para enfermedades cardiovasculares. Los pacientes con artritis prolongada tienen más aterosclerosis que pacientes con la misma edad con inicio de la enfermedad más reciente, lo que sugiere que la aterogénesis se acelera después de la aparición de la Artritis Reumatoide. ⁽²²⁾

Una posible explicación para esta observación es que el proceso inflamatorio crónico asociado con artritis reumatoide causa daño vascular y la formación progresiva de la placa. De hecho, la inflamación de la placa se ha identificado como un mecanismo

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

importante en la enfermedad coronaria en la población en general, no sólo en pacientes con enfermedades autoinmunes. La segunda posible explicación es que la enfermedad arterial coronaria acelerada es una consecuencia del envejecimiento inmunológico y que la AR y la enfermedad arterial coronaria co-ocurren en un patrón cuyo sistema inmunitario está prematuramente envejecido. ⁽²³⁾

Un efecto adicional lo ejercen el uso de los anti-inflamatorios (AINEs) los cuales aumentan el riesgo de presentar eventos cardiovasculares, siendo éste menor en los AINEs tradicionales que en los que tienen mayor especificidad con la ciclo-oxigenasa 2 (COX-2). Por lo que el rofecoxib, uno de los anti-inflamatorios con mayor especificidad a la COX 2 fue retirado del mercado por el aumento del riesgo relativo de eventos trombóticos. El mecanismo mediante el cual los anti-inflamatorios selectivos de la COX-2 ocasionan mayor riesgo trombótico es que al inhibir predominantemente la isoforma COX 2, producen un desbalance entre la prostaciclina y el tromboxano A2 a favor de este último, promoviendo la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, ya que deja intacta la producción de tromboxano A2 de las plaquetas. ⁽²⁴⁾

Por lo tanto el uso de antiinflamatorios no esteroides inhibidores selectivos de la ciclo oxigenasa 2 (AINEs) están asociados con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM). La asociación entre el riesgo de IAM con AINEs no selectivos es menos clara. Sin embargo este riesgo también se ha observado con el diclofenaco y el ibuprofeno en altas dosis, no obstante esto no fue el caso del naproxeno. ⁽²⁵⁾ Debido a que el naproxeno es un fuerte agente antiplaquetario comparado con otros AINEs (excluyendo la aspirina), las investigaciones han demostrado un efecto cardioprotector benéfico en la función plaquetaria, lo que sugiere que este agente puede prevenir las complicaciones trombóticas de las enfermedades cardiovasculares, como infarto al miocardio (IM). Ante lo cual se debe de ponderar el beneficio cardiaco contra su toxicidad gastrointestinal. ⁽²⁶⁾

La mortalidad entre los pacientes con AR y controles sanos en realidad es cada vez mayor, sobre todo en los pacientes que son seropositivos para el factor reumatoide. Los eventos cardiovasculares ocurren aproximadamente una década antes pacientes con Artritis Reumatoide que en los controles. Por lo que los pacientes con AR tienen el doble

de probabilidades de sufrir un infarto de miocardio. Este incremento se debe en gran medida a la inflamación crónica y a la carga de la actividad física reducida. ⁽²⁷⁾

4.14.2 Malignidad

Ciertos tipos de cáncer son más comunes, algunos son menos comunes y algunos son los mismos que para la población sin Artritis Reumatoide. En una cohorte poblacional de Escocia, la AR se asoció con un mayor riesgo de la mortalidad por cáncer de pulmón. Recientemente se ha demostrado que los pacientes con alveolitis fibrosante criptogénica tienen un marcado aumento del riesgo de cáncer de pulmón, que es independiente del consumo de cigarrillos. Sigue siendo posible que la enfermedad pulmonar intersticial pudiera contribuir al riesgo de cáncer de pulmón en la AR. En lo que se refiere al Linfoma hay acuerdo general en que el linfoma de Hodgkin y el linfoma no-Hodgkin se incrementan en la Artritis Reumatoide. El linfoma también está asociado con la actividad de la Artritis Reumatoide. ⁽²²⁾

Después del cáncer de pulmón, el cáncer de mama es la segunda causa más común de cáncer en las pacientes con Artritis Reumatoide. El TNF juega un papel en la patogénesis del cáncer de mama y cambios en los estrógenos que ocurren en la Artritis Reumatoide se ha considerado que juegan un posible papel. ⁽²⁸⁾

La Artritis reumatoide está asociada con un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma. El tratamiento para la Artritis Reumatoide con fármacos biológicos se asocia con un mayor riesgo de cáncer de piel no melánicos y el melanoma. ⁽²²⁾

4.14.3 Hipertensión Arterial

En la AR, el proceso inflamatorio crónico puede llevar a una mayor rigidez arterial, lo cual es una de las causas físicas de la presión arterial sistólica, ello proporciona un vínculo potencial entre inflamación e Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) en esta enfermedad. Medicamentos comúnmente administrados a los pacientes con AR, tales como AINEs, coxibs, esteroides orales y algunos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), tales como leflunomida y la ciclosporina, también pueden causar

mayores o menores incrementos en los niveles de tensión arterial. Comorbilidades comunes en la AR, tales como resistencia a la insulina, dislipidemia, enfermedad renal, también se ha demostrado asociarse con HAS esencial en la población general. ⁽²⁹⁾

4.14.4 Obesidad

La inflamación crónica de AR, provoca la activación de la vía del factor nuclear kappa beta (NF-kb) que provoca alteraciones metabólicas lo que conducen a la degradación de los tejido magro, especialmente la masa muscular. En combinación con estilo de vida sedentario, esto con frecuencia conduce a la reducción de masa muscular en presencia de una mayor acumulación de grasa corporal y el cuerpo de forma estable aumenta ligeramente de peso, una condición conocida como caquexia reumatoide. El estudio de la caquexia reumatoide ha recibido considerable atención científica, ya que tiene un efecto perjudicial efecto sobre la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con AR. Ahora se reconoce que el tejido adiposo no es sólo un depósito de almacenamiento de energía, sino un órgano endocrino activo /paracrino que segrega una serie de moléculas bioactivas llamadas adipocinas. Estas tienen diferentes funciones tales como la regulación de la ingesta y el gasto energético, sin embargo, la mayoría de ellas también están implicadas en la regulación de la inflamación. Como regla general, el aumento de la adiposidad se ha asociado con una mayor producción de moléculas pro-inflamatorias, mientras que la reducción de la adiposidad se asocia con disminución de la concentración de moléculas pro-inflamatorias y aumento de la concentración de moléculas anti-inflamatorias, razón por la cual la obesidad ahora se considera un estado pro-inflamatorio. De tal forma que hay una estrecha relación de la obesidad tanto con el riesgo de enfermedades cardiovasculares e inflamación, así como los cambios de la composición corporal observado en los pacientes con AR. En estudios en pacientes con principios de AR, de una duración máxima de 3 años, es sorprendente que sugieren que la obesidad (determinada por el índice de masa corporal) puede proteger contra la daño en las articulaciones. La protección del efecto del IMC alto parece estar presente antes del diagnóstico de la AR ya que los pacientes con AR con sobrepeso u obesidad exhiben menor daño articular que individuos con peso normal en el momento del diagnóstico, este efecto parece continuar durante los primeros años de la AR por lo que el daño articular evolucionan menos rápidamente en los obesos que en pacientes de peso normal con AR.

En contraste con estas observaciones, los estudios no seleccionados (de duración de la enfermedad) los pacientes con AR sugieren que la obesidad se asocia de forma independiente con una peor calidad de vida y con el estrechamiento del espacio interarticular en las rodillas. Estos indican que los efectos potenciales de protección de la obesidad en la AR temprana pueden disminuir o revertir más adelante en el curso de la enfermedad. La prevalencia de sobrepeso y obesidad en la AR, según un estudio realizado en todo el mundo identificó 18% de los pacientes con AR como obesos, mientras que en el Reino Unido se encontró una prevalencia mayor del 31%. Sin embargo, en ambos estudios, más del 60% de los pacientes con AR mostraron un IMC superior a los niveles deseados ($> 25\text{kg/m}^2$, es decir, con sobrepeso u obesidad).⁽³⁰⁾

4.14.5 Enfermedades neurológicas

La Artritis Reumatoide se asocia con aumentos en los síndromes de compresión nerviosa, principalmente en función de la sinovitis asociada. La incidencia y prevalencia del síndrome del túnel carpiano no se ha determinado en la AR, pero es sin duda mayor.⁽²²⁾

4.14.6 Enfermedad pulmonar intersticial

La infección pulmonar es una causa importante de muerte en AR. Infecciones pueden aparecer de novo, como en personas sin AR, o pueden ser facilitadas por el deterioro de la inmunidad o enfermedad pulmonar intersticial subyacente. La tasa de enfermedad pulmonar intersticial en la AR varía con el método de comprobación, y los estudios prospectivos han reportado valores de prevalencia que van desde el 19 a 44%. Muchos casos de enfermedad pulmonar intersticial no se detectan o puede ser incluso leve o asintomática. Sin embargo, una vez que los pacientes son sintomáticos con esta patología, hay una alta tasa de mortalidad. La causa de la enfermedad pulmonar intersticial no se conoce. Sin embargo, casi todos los fármacos modificadores de la enfermedad se han vinculado al cáncer de pulmón y / o enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo sales inyectables de oro, penicilamina, sulfasalazina, metotrexate, infliximab, y leflunomide. Algunos informes han relacionado al infliximab con enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva y / o mortales.⁽²⁸⁾

4.14.7 Cataratas

Las cataratas parecen ser ligeramente mayores en la AR. Entre los pacientes con Artritis Reumatoide seguidos en el Banco Nacional de enfermedades reumáticas, el 32% reporta haber tenido una catarata. Ello relacionado con el efecto a largo plazo bajas dosis de corticoides en la formación de cataratas. ⁽²²⁾

4.14.8 Ulceras gastrointestinales

Los datos demuestran la asociación de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) con ulceras gastrointestinales y la reducción de las tasas de ulceras de la COX-II y agentes profilácticos. El riesgo de úlceras gastrointestinales también se asocia con el uso de corticoesteroides y aumentó aún más por el uso concomitante de AINEs. Otros factores de riesgo para la ulceras gastrointestinales incluyen el estado de deterioro funcional, edad mayor, antecedente de ulceras previas. ⁽²²⁾

4.14.9 Anemia

La anemia se produce en el 31,5% de los pacientes con AR. Después de la tasa de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) es el predictor más fuerte de la anemia, seguida del aclaramiento de creatinina estimado. En general, la tasa de anemia se triplica en los pacientes con AR en comparación con la población general. ⁽²⁸⁾

4.14.10 Infección

Las infecciones, son una causa importante de muerte entre la Artritis Reumatoide. El riesgo de infecciones por bacterias, virus, hongos oportunistas en pacientes con AR se incrementa como resultado del compromiso inmunológico, el uso de agentes inmunosupresores y glucocorticoides. Además las comorbilidades concomitantes aumentan aún más ese riesgo, las cuales incluyen la Diabetes Mellitus, enfermedad pulmonar crónica, leucopenia, uso de glucocorticoides y tabaquismo. También las infecciones en pacientes con AR es probable que se incrementen con el mayor uso de agentes modificadores de la enfermedad. Doran et al informaron que el 64% de pacientes

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

con artritis reumatoide en un estudio longitudinal de 40 años habían presentado por lo menos una infección durante el seguimiento, y se encontraron factores relacionados con la enfermedad que se asociaron con mayor riesgo de infección. Estos factores incluyen los marcadores de más AR grave como factor reumatoide positivo elevados, velocidad de sedimentación globular, manifestaciones extra-articulares y el estado funcional del paciente deficiente. ⁽²⁷⁾

4.14.11 Depresión

Los trastornos psicológicos son debidos en parte debido a la incapacidad funcional. Se estima que el 15 -20% de los pacientes con artritis reumatoide sufren de depresión. Y estas comorbilidades psicológicas, como depresión, se han asociado con resultados negativos para la salud, aumento de costos de atención médica, y un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con Artritis Reumatoide. ⁽²⁷⁾

4.14.12 Osteoporosis

La osteopenia es una consecuencia de la Artritis Reumatoide, del decremento de la actividad física y del tratamiento con corticoesteroides. Por lo tanto la osteoporosis es multifactorial, encontrándose asociación con factores específicos de la misma enfermedad, pero también puede ser una complicación del tratamiento secundario al uso de glucocorticoides. Esto conlleva a fracturas de huesos que tiene importantes implicaciones relacionadas con la salud, incluyendo dolor crónico, aumento de la discapacidad y la necesidad cada vez mayor a largo plazo de atención médica, lo que impone a la sociedad considerables costos. ⁽²⁶⁾

4.14.13 Periodontitis

Existe una asociación significativa entre la Periodontitis y enfermedades reumáticas, en particular, la AR ya que hay hallazgos que apoyan la hipótesis de que las infecciones orales juegan un papel en la patogénesis de AR. ⁽³¹⁾

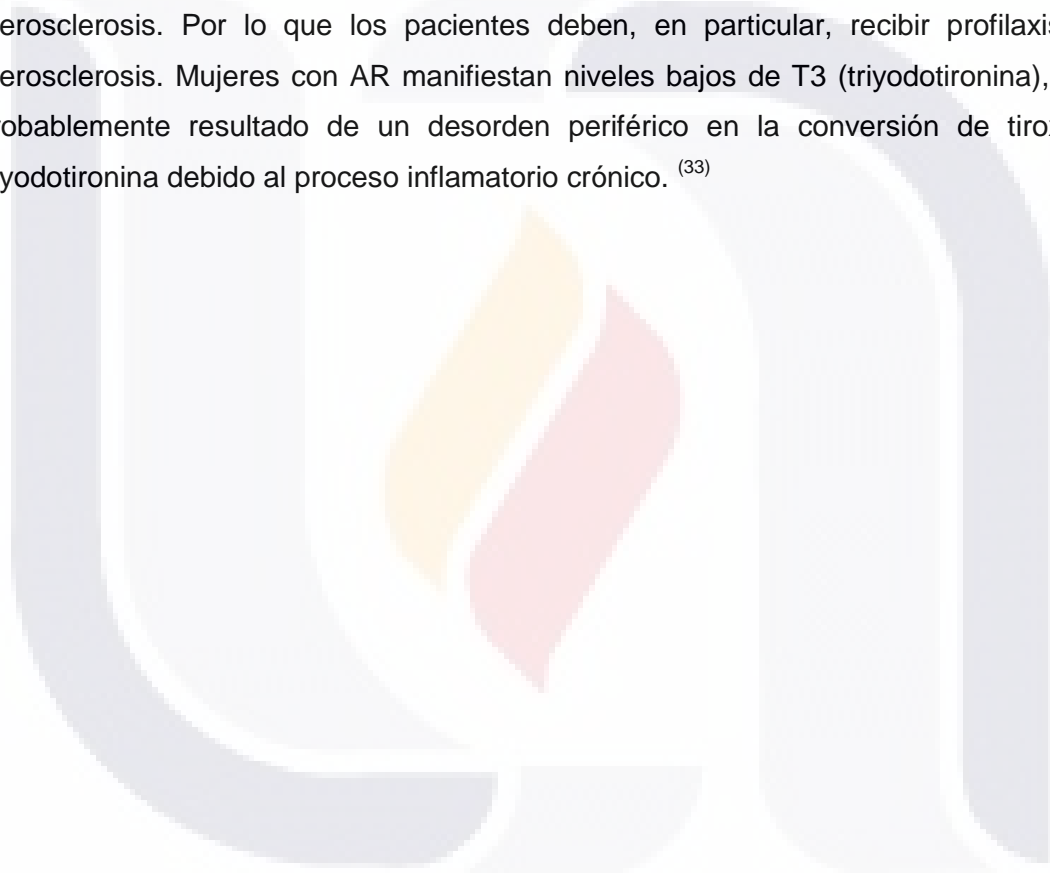
Se ha encontrado que las medidas de la actividad de la enfermedad como: número elevado de articulaciones inflamadas, aumento en las concentraciones de la PCR y VSG están asociadas al incremento de hueso periodontal. De especial importancia son el impacto de patógenos periodontales, como *Porphyromonas gingivalis* en la citrulinización (modificación post-traducciona de los residuos de arginina en residuos de citrulina por la peptidylargininadeiminasa [PAD]). *P. gingivalis* es una bacteria anaerobia gram-negativa que es reconocida como un patógeno importante del organismo en la periodontitis y es la única bacteria conocida para expresar una enzima PAD. La capacidad de *P. gingivalis* para expresar PAD sugiere que la infección con este organismo podría tener un impacto AR de inicio y la progresión, facilitando la presentación de autoantígenos y la expresión de enfermedades específicas con autoanticuerpos dirigidos a péptidos citrulinados. ⁽³²⁾

Por lo que existe asociación de la enfermedad periodontal en pacientes con Artritis Reumatoide con seropositividad hacia el factor reumatoide y a los anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico. Por lo que pacientes con AR tienen una mayor incidencia de la enfermedad periodontal en comparación con controles sanos. ⁽³¹⁾

4.14.14 Enfermedades tiroideas

Una disfunción hormonal y / o enfermedad autoinmune de la tiroides (ATD) están presentes en el 6-33.8% de los pacientes con artritis reumatoide. La presencia concomitante de estas enfermedades es más frecuente en mujeres que hombres. Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades a menudo son precedidas por la presencia de determinados anticuerpos orgánicos específicos que podrían presentarse en el suero, incluso unos años antes de la aparición de síntomas y del diagnóstico. A causa del curso asintomático de enfermedades tiroideas en fases iniciales, esto induce a la búsqueda de los factores que permita identificar a personas particularmente propensas para el desarrollo de estas enfermedades. En la mayoría de los casos no recomiendan detección de rutina para las enfermedades de la tiroides. Sin embargo se deberá realizar la detección en individuos de grupos de riesgo, por ejemplo mujeres con historia familiar de enfermedades de la tiroides, disfunción tiroidea previa, síntomas sugestivos de hipertiroidismo o hipotiroidismo, anormalidades en la exploración física de la glándula tiroides, diabetes tipo 1 y antecedentes de otras enfermedades autoinmunes. Malgorzata

Przygodzka et al realizaron un estudio en Polonia en el periodo 2001-2005 y encontraron que en los pacientes con AR la disfunción tiroidea fue tres veces más frecuente que en la población general. Las disfunciones tiroideas más comunes en la población estudiada fueron: hipotiroidismo subclínico, que de acuerdo con la literatura está presente en el 9.4% al 21% de los pacientes con AR. El hipotiroidismo subclínico aumenta el riesgo de desarrollo de la hipercolesterolemia y aterosclerosis temprana, así como resistencia a la insulina. No hay evidencia confiable de que el tratamiento precoz con L-tiroxina en los pacientes con hipotiroidismo subclínico impida el desarrollo de la hiperlipidemia y la aterosclerosis. Por lo que los pacientes deben, en particular, recibir profilaxis de la aterosclerosis. Mujeres con AR manifiestan niveles bajos de T3 (triyodotironina), que es probablemente resultado de un desorden periférico en la conversión de tiroxina en triyodotironina debido al proceso inflamatorio crónico. ⁽³³⁾



5. JUSTIFICACIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, inflamatoria sistémica, que causa incapacidad funcional. Afecta a alrededor del 1% de la población mundial e impone considerables costos sociales debido al consumo de recursos para la atención de la salud y la pérdida de productividad. Los pacientes con AR se encuentran en un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad acelerada a causa del proceso de la enfermedad reumática por sí misma y / o su tratamiento, o puede ser completamente independiente de estas.

Las condiciones médicas coexistentes son los principales factores asociados con la AR que tienen un impacto en aspectos tales como la calidad de vida, capacidad funcional, trabajo, discapacidad y mortalidad, y este impacto se ha convertido en una preocupación creciente para proveedores de atención médica. Además, los pacientes con comorbilidad incurrir substancialmente en mayores costos médicos, por lo que un enfoque integral de la artritis reumatoide requiere un adecuado reconocimiento y manejo de las comorbilidades específicas. El propósito de esta investigación se centrara en determinar las comorbilidades más frecuentes así como su relación con los niveles de estos auto-anticuerpos. Es así, que el conocimiento de las comorbilidades en los pacientes con Artritis Reumatoide es fundamental y es importante su evaluación en el tratamiento de la AR con el fin de evitar malos resultados y para adaptar las terapias a la situación específica de cada paciente.

Existe poca información respecto al papel de los anti-CCP y FR. Por lo que resulta interesante evaluar la comorbilidades y su relación con los niveles de auto-anticuerpos.

6.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- Objeto de estudio: Comorbilidad y su relación con niveles de Anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (Anti-CCP) y Factor Reumatoide (FR).
- Sujeto de estudio: Pacientes con Artritis Reumatoide que acuden a control a Reumatología.
- Contexto: Reumatología Delegación Aguascalientes.

En Aguascalientes para el año 2011 se contabilizaron 1 millón 184 mil 996 personas, de las cuales 608 mil 358 son mujeres y 576 mil 638 son hombres. La pirámide de población del censo 2010 se reduce en la base: la proporción de niños ha disminuido y se ha incrementado la de adultos. En 2010 la población menor de 15 años representa 31.7 por ciento de la población total, mientras que la que se encuentra en edad laboral de 15 a 64 años, constituye 63.3%, y la población en edad avanzada fue tan sólo 5% de los habitantes del estado. Del total de la población, el 3.7% no tiene escolaridad, el 57.1% tiene educación básica, el 0.8 tiene estudios técnicos o comerciales con primaria terminada, el 19.5% tiene educación media superior y el 18.5% tiene educación superior.

(34)

La tasa de participación económica de la población de 12 años y más es del 54% de los cuales, el 73% son hombres y el 36.6% son mujeres. La categoría laboral o posición en el trabajo, pretende identificar la situación que guarda la población ocupada en la unidad económica para la que trabaja. Por lo que el 75% de los trabajadores son asalariados, el 3.6% son empleadores, el 18.1% son trabajadores por cuenta propia y el 2.1% son trabajadores sin pago. La población ocupada por grupos de edad es de 8% en el grupo de 14-19 años, el 27% el grupo de 20-29 años, el 46% el grupo de 30-49 años, el 13% el grupo de 50-59 años y el 6% el grupo de 60 años y más. En lo que se refiere a la situación conyugal el 46.1% de la población es casada, el 36.8% es soltera, el 8.8% se encuentra en unión libre, el 3.7% es viuda, el 2.6% se encuentra separada y el 1.9% está divorciada. En el apartado de la religión el 92.3% de la población es católica, el 3.5% son protestantes y evangélicas, el 1% pertenece a otras religiones y el 1.8% no tiene religión.

(34)

En relación a los servicios de salud en el estado de Aguascalientes. El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) cuenta con el mayor número de derechohabientes, 57.0%, seguido del Seguro Popular y el Seguro Médico para una Nueva Generación que en conjunto cubren el 32.6%, mientras que 9.2% se declara derechohabiente del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).⁽³⁴⁾

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad compleja que tiene una prevalencia de aproximadamente 0,5-1% de la población mundial adulta, y una incidencia de cerca de 20-50 casos por 100 000 habitantes por año, siendo la enfermedad tres veces más frecuente en mujeres que en hombres. La prevalencia aumenta con la edad y es más alta en mujeres mayores de 65 años. La artritis reumatoide varía geográficamente, siendo común en el norte de Europa y América del Norte, en comparación con regiones del mundo en desarrollo, tales como las zonas rurales del oeste de África.⁽¹⁵⁾

En México la prevalencia de la Artritis Reumatoide varía con base a la región estudiada y la edad de inicio de la enfermedad considerada entre 0.5 y 1% en pacientes menores de 60 años y 2% en personas mayores de 60 años.⁽³⁵⁾ En México, aproximadamente 1'123,365 mexicanos padecen AR y es la cuarta causa de invalidez. En el 35% de los casos este dictamen es por incapacidad laboral permanente. En Aguascalientes existen 28,730 casos de Artritis Reumatoide.

Como se mencionó anteriormente, en Aguascalientes existen tres principales instituciones que proporcionan servicios de salud públicos. De estas instituciones, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) no se cuenta con el servicio de Reumatología. En el Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes (ISEA) en el Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo hay tres Reumatólogos en el turno matutino en la consulta externa. El IMSS cuenta con 2 Hospitales Generales de Zona para la atención del paciente con Artritis Reumatoide. En el HGZ 1 existen dos Reumatólogos, uno en el turno matutino y el otro en el turno vespertino. En el HGZ 2 hay un Reumatólogo en el consultorio de Medicina Interna en el turno vespertino. En la farmacia del HGZ1 se encuentran disponibles 18 medicamentos para el rubro de prescripción para Artritis Reumatoide (dentro los cuales se encuentran analgésicos no

esteroideos, antirreumáticos capaces de modificar la enfermedad, glucocorticoides y agentes biológicos).

El total de usuarios potenciales del HGZ1 hasta junio del 2011 fue de 229,236 y de estos 141,087 pacientes son femeninos y 128,149 pacientes son masculinos. En el servicio de Reumatología del Hospital General de Zona 1, en el año 2011 se otorgaron un total de 1,922 consultas de Artritis Reumatoide, de las cuales 630 fueron de primera vez y 1,292 fueron subsecuentes. Del total de las consultas, 303 (15%) correspondieron a hombres y 1,619 (85%) se otorgaron a mujeres. El grupo de edad más afectado por Artritis Reumatoide es de 30-39 años con el 30.69% seguido del de 50-59 años con el 27.05%. En el HGZ1 los pacientes con AR presentan una relación hombre mujer es de 1:5.

En México contamos con la Guía de Práctica clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Artritis Reumatoide de la Secretaria General de Salud, así como la guía del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del 2009, en el apartado 4.1.1.3 contempla las principales comorbilidades asociadas a la Artritis Reumatoide y su tratamiento. Así mismo en esta guía en el apartado 4.1.2 se recomienda como prueba diagnóstica el uso del FR a todo paciente con sospecha clínica de AR o en la enfermedad ya establecida por el impacto en el diagnóstico y pronóstico; señalando la fuerte asociación del FR con destrucción articular rápida. Aconsejándose la repetición de la determinación de concentraciones de FR cada año, ya que la persistencia de FR positivo a títulos elevados se asocia a mal pronóstico. Un FR negativo no excluye el diagnóstico. También se recomienda la determinación de los anti-CCP, los cuales tiene un cociente de probabilidad para AR superior al FR. Y su aparición puede preceder en años a la enfermedad y se relaciona con el pronóstico de la enfermedad. ⁽¹⁴⁾

La naturaleza crónica, debilitante, autoinmune de la AR afecta al paciente directa o indirectamente en casi todos los órganos y sistemas. Esto conlleva a la aparición de comorbilidades. La comorbilidad es una condición médica que coexiste junto con la enfermedad de interés. Puede ser definida en términos de una condición actual o pasada. Esto puede representar una enfermedad activa, pasada o transitoria. ⁽¹⁾ Así mismo la comorbilidad es un poderoso predictor de resultados de salud, que influye tanto en la supervivencia, la discapacidad, la salud, utilización de los servicios y los gastos médicos.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

⁽⁹⁾ La comorbilidad es común desde la aparición de la AR, ya que en promedio los pacientes tienen dos o más condiciones comórbidas. ⁽²²⁾

En México se realizó un estudio sobre prevalencia de comorbilidad y fragilidad en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) publicado en el año 2009, en el cual se encontró que un 72% de los pacientes presentaron al menos un estado comórbido y casi el 50% tenía al menos dos. El número de comorbilidades en promedio fue de 1.49 (0-13), las más frecuentes fueron hipertensión arterial en 46 pacientes (25.48%), obesidad 33 (18.64%), dislipidemia 22 (12.42%), hipotiroidismo 17 (9.6%), diabetes mellitus 16 (9.03%) Observando que un porcentaje alto de pacientes con AR presentaron comorbilidad y fragilidad lo cual impactó negativamente sobre la morbilidad y mortalidad de este grupo de pacientes. Por lo que el número de comorbilidades sirve como un factor de riesgo independiente para muerte prematura en la AR. ⁽⁵⁾

Hyrich y cols. en el Reino Unido (2001) describieron la incidencia de comorbilidades en pacientes con Artritis Reumatoide activa al iniciar el tratamiento con agentes biológicos. La comorbilidad basal se registró en una gran cohorte nacional de pacientes con artritis reumatoide, conformada por 7818 pacientes tratados con agentes biológicos (3332 pacientes tratados con infliximab, 3302 tratados con etarnecept, 1059 tratados con adalimumab, 132 tratados con anakinra). De los cuales un 58% de los pacientes presento al menos una comorbilidad y el 25% presento más de una. Las más frecuentes condiciones comorbidas identificadas fueron hipertensión, depresión, ulcera péptica y enfermedades respiratorias. ⁽²⁾

Acosta Hernández et al (2009) en Cuba, identificaron la frecuencia de la comorbilidad, mortalidad y variables relacionadas con su incremento en una muestra de 172 enfermos en un período de 6 años de los cuales el 65.1 % de los casos tuvo comorbilidades (media de 1.58 por paciente), las más frecuentes fueron: hipertensión arterial (26.7%), diabetes mellitus (9.3%) y enfermedad tiroidea (8.7%). ⁽⁴⁾

En Estados Unidos (2007), aproximadamente el 47% de los pacientes con Artritis Reumatoide presentó por lo menos una comorbilidad. Las comorbilidades más comunes

entre los adultos con AR fueron las enfermedades cardíacas, seguidas de condiciones respiratorias crónicas, diabetes y ataque vascular cerebral. ⁽³⁶⁾

En Italia (2005) las comorbilidades estuvieron presentes en casi el 80% de los pacientes con Artritis Reumatoide. Las comorbilidades más frecuentemente observadas fueron enfermedades cardiovasculares (34.6%), incluyendo hipertensión (14.5%) y angina (3.5%) seguidas de enfermedades gastrointestinales (24.5%), enfermedades genitourinarias (18.7%) y enfermedades respiratorias (17%). ⁽¹⁾

En Australia (2009), los pacientes con Artritis Reumatoide que comenzaban tratamiento con terapia biológica, el 59.5% reportaron por lo menos una condición comórbida. Las condiciones comórbidas más frecuentes fueron hipertensión arterial (40.7%), osteoporosis (31%), hipercolesterolemia (26%), enfermedad gastrointestinal (20.4), enfermedades oculares (20.3%) y depresión (19.6%). ⁽³⁾

En Francia (2004) la comorbilidad en pacientes con Artritis Reumatoide fue observada en el 44.9% de los casos. ⁽⁸⁾ Las enfermedades comunes asociadas fueron enfermedades cardiovasculares (enfermedad vascular periférica, 5.5%; enfermedad coronaria, 5.2%; falla cardíaca congestiva, 1.1%), enfermedad renal 2.9%; y úlceras gastroduodenales, 2.7%. Otras enfermedad crónicas, las cuales no fueron especificadas por el Índice de comorbilidad de Charlson, fueron observadas en el 21.5% de los pacientes, incluyendo otras enfermedades endocrinas aparte de la diabetes. La media del Índice de Charlson fue 1 (rango 0 a 9) en pacientes con enfermedades asociadas, con una media de 1.17.

Las condiciones comórbidas afectan negativamente la calidad de la vida y los resultados relacionados con la AR, tales como la discapacidad laboral, pobre salud y mortalidad. Diferentes condiciones comórbidas influyen de diferente manera en los pacientes. Por lo tanto, cuando se habla de la comorbilidad y su efecto sobre el pronóstico, es necesario definir cuál es el resultado de mayor interés para el paciente. Es así que cada día aumenta el interés en la comorbilidad, debido a su efecto sobre la calidad de vida y en el pronóstico de la Artritis Reumatoide. La carga de las enfermedades coexistentes, o comorbilidad, es mayor de lo esperado, en comparación con personas de la misma edad y sexo sin Artritis Reumatoide. Como es de esperarse, cuantas más comorbilidades tenga

el paciente, la utilización de los servicios de salud es mayor, hay una mayor interferencia con el tratamiento, los costos sociales y personales se incrementan, existe más riesgo de discapacidad, empobrece la calidad de vida y hay una mayor probabilidad de hospitalización y mortalidad. ⁽²²⁾

Esta situación conduce a múltiples consecuencias económicas, los cuales comprenden no solo gastos médicos directos como son: costos de los medicamentos, sino también gastos derivados de la atención por otro tratamiento médico (incluyendo cirugía de la articulación) y que, con el aumento de la escala del cuestionario de evaluación de la discapacidad (HAQ) el uso de otros recursos sanitarios aumentan dramáticamente. El HAQ es un cuestionario autoadministrado de 20 ítems que evalúa la discapacidad física autopercibida para realizar diversas actividades básicas de la vida diaria agrupadas en ocho áreas: vestirse y afeitarse, levantarse, comer, caminar y pasear, higiene personal, alcanzar, prensión y otras actividades. La puntuación directa oscila entre 0 (no incapacidad) y 3 (máxima incapacidad). ⁽³⁷⁾

Entre muchos de los costos indirectos, la discapacidad laboral constituye una importante consecuencia económica de la AR, puesto que dentro de los 10 años, hasta un 60% de los pacientes con AR puede ser total o parcialmente incapacitado del trabajo debido a discapacidad a largo plazo irreversible. ⁽³⁷⁾

Aunque es común pensar que el estado funcional reportado por el paciente está relacionado principalmente con la actividad de la AR, el estado funcional también está fuertemente influenciado por la enfermedad comórbida. ⁽²²⁾

Existe evidencia de que las personas con Artritis Reumatoide se encuentran en alto riesgo de desarrollar varios trastornos comórbidos y que estas condiciones pueden tener características atípicas, por lo que estos pacientes pueden ser personas difíciles de diagnosticar. La comorbilidad añade una considerable complejidad a la atención al paciente, haciendo la toma de decisiones, el diagnóstico y tratamiento más difícil. La experiencia de pacientes con AR muestra pobres resultados después de la comorbilidad en comparación con la población en general. ⁽²⁸⁾

La expectativa de supervivencia en los pacientes con AR disminuye 10-30 años aproximadamente. Esta reducción de la esperanza de vida ha demostrado de manera inequívoca estar relacionado con el proceso de la enfermedad crónica activa y la correspondiente discapacidad. Sin embargo, la mortalidad se debe principalmente a las comorbilidades. ⁽³⁷⁾

La comorbilidad en la Artritis Reumatoide puede estar vinculada con el proceso de la enfermedad reumática por sí misma y / o su tratamiento, o puede ser completamente independiente de estas. ⁽²⁾

En lo que se refiere a la aparición de las comorbilidades, en aquellas relacionadas con la artritis reumatoide por sí misma se encuentran las enfermedades cardiovasculares, éstas no sólo afectan la mortalidad en la AR, sino que también conducen a una significativa morbilidad. Las enfermedades cardiovasculares se encuentran incrementadas y son causa de muerte prematura. La cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca representan en la actualidad causas comunes de muerte en la AR, de hecho, la AR parece representar un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica. Los pacientes con artritis prolongada tienen más aterosclerosis que pacientes con la misma edad con inicio de la enfermedad más reciente, lo que sugiere que la aterogénesis se acelera después de la aparición de la Artritis Reumatoide. La mortalidad entre los pacientes con AR y controles sanos en realidad es cada vez mayor, sobre todo en los pacientes que son seropositivos para el factor reumatoide. ⁽²²⁾

Otros trastornos asociados con la AR por sí misma son problemas psicológicos debidos en parte a la incapacidad funcional. Se estima que el 15 -20% de los pacientes con artritis reumatoide sufren de depresión. Por lo que la aparición de estas comorbilidades se debe en gran medida a la inflamación crónica y a la carga de la actividad física reducida. ⁽²⁷⁾

El origen de la comorbilidad también puede asociarse a factores relacionados con los efectos adversos de los tratamientos antirreumáticos. La introducción de agentes biológicos en el tratamiento dentro del arsenal terapéutico ha revolucionado el manejo moderno de la artritis reumatoide. Hay, sin embargo, una preocupación teórica de que este grupo particular de medicamentos pueden aumentar el riesgo de varias

comorbilidades. Ha habido informes de un posible aumento de ciertos efectos adversos graves, incluidas infecciones graves como tuberculosis, desmielinización, insuficiencia cardíaca congestiva y la mayoría de malignidades. Así mismo se producen comorbilidades relacionadas con el tratamiento, en donde se incluyen la osteoporosis y las cataratas (por el uso de esteroides), úlceras gastrointestinales (por el uso de anti-inflamatorios no esteroideos), las infecciones y el melanoma (por el uso de agentes biológicos y esteroides). Muchas de estas asociaciones se confunden con la actividad de la Artritis Reumatoide por sí misma. ⁽²⁾

De igual forma algunas comorbilidades se producen asociadas a factores relacionados con ambos: enfermedad y tratamiento (por ejemplo: infección). El riesgo de infecciones por bacterias, virus, hongos oportunistas en pacientes con AR se incrementa como resultado del compromiso inmunológico, el uso de agentes inmunosupresores y glucocorticoides. Además las comorbilidades concomitantes aumentan aún más ese riesgo, dentro de las cuales se incluyen la Diabetes Mellitus, enfermedad pulmonar crónica, leucopenia y tabaquismo. ⁽²⁷⁾ Doran et al (2002) informaron que el 64% de pacientes con artritis reumatoide en un estudio longitudinal de 40 años habían presentado por lo menos una infección durante el seguimiento, y se encontraron factores relacionados con la enfermedad que se asociaron con mayor riesgo de infección. Estos factores incluyen los marcadores de AR grave como factor reumatoide positivo elevado, velocidad de sedimentación globular, manifestaciones extra-articulares y el estado funcional deficiente del paciente. ⁽³⁸⁾ La patogénesis de la AR relacionada con la osteoporosis es multifactorial, encontrándose asociación con factores específicos de la misma enfermedad, pero también puede ser una complicación del tratamiento secundario al uso de glucocorticoides. ⁽²⁸⁾

En cuanto a los factores relacionados a la comorbilidad y su atención médica, tradicionalmente, los reumatólogos y otros médicos tratan a los pacientes con enfermedades reumáticas enfocados a los problemas musculo-esqueléticos poniendo atención limitada a otras condiciones comórbidas. Poco se sabe acerca de cómo habitualmente los médicos consideran y evalúan a los pacientes con comorbilidad y los riesgos. ⁽²⁷⁾

En promedio los pacientes con AR tiene aproximadamente 1.6 comorbilidades, y el número aumenta con la edad del paciente. Como es de esperarse, cuantas más comorbilidades tenga el paciente, la utilización de los servicios de salud es mayor, los costos sociales y personales son mayores, más pobre es la calidad de vida, y hay una mayor probabilidad de hospitalización y mortalidad. ⁽²⁸⁾

Por lo que el conocimiento de las comorbilidades ha crecido en importancia, ya que influyen en gran medida en la calidad de vida del paciente, capacidad funcional, discapacidad, el trabajo, eficacia del tratamiento, pronóstico de la enfermedad primaria y mortalidad, convirtiéndose en una preocupación creciente para proveedores de atención médica. ⁽³⁷⁾

Así mismo las pruebas de diagnóstico serológico poseen cada vez importancia creciente en la detección temprana y diferenciación de la artritis reumatoide. ⁽³⁹⁾

El factor reumatoide (FR) es el clásico auto-anticuerpo en la Artritis Reumatoide, el cual ha sido durante mucho tiempo un componente de los criterios de diagnóstico para la Artritis Reumatoide (RA). Aunque la sensibilidad de FR es de aproximadamente 75-80%, su especificidad es modesta. ^(12,15) El factor Reumatoide se encuentra en 3.5% de la población en general, y en hasta un 30% de las personas mayores. De manera adicional y cada vez más importantes son los anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP), los cuales parecen más específicos (hasta el 98%) y sensibles (65-80%) para el diagnóstico. ⁽¹²⁾ Estos anticuerpos se puede detectar años antes del comienzo de la enfermedad. El 50-80% de las personas con artritis reumatoide tienen el factor reumatoide, anti-CCP, o ambos. ⁽¹⁵⁾

Notablemente, la destrucción articular, las comorbilidades como enfermedades cardiovasculares y otras manifestaciones extra-articulares son más prominentes en pacientes con AR positivos para FR y anti-CCP. ⁽⁴⁰⁾

Aunque la mayoría, pero no todos los pacientes con anti-CCP positivo son también positivos para el factor reumatoide. No obstante en los pacientes con FR seronegativos, anti-CCP pueden ser útil para confirmar el diagnóstico de AR, ya que aproximadamente el 40% de los pacientes con AR, el FR negativo es positivo para anti-CCP. ⁽⁴¹⁾

Actualmente se postula que 70-80% de las personas con AR son anticuerpos anti-CCP positivos y estas representan un “subgrupo o variante” más severa de la enfermedad con mayor actividad desde el comienzo, mayor destrucción articular, peor respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) y mayor deterioro de la función articular a largo plazo. La elevada especificidad de los anti-CCP pueden evaluar y distinguir a la AR de otras enfermedades que son clínicamente muy similares a la AR en estadios iniciales, en las cuales el factor reumatoide es relativamente frecuente observado. ⁽¹³⁾ Por tanto, anti-CCP son mejores predictores de las características de peor pronóstico, como destrucción progresiva de la articulación y progresión radiográfica. ^(12,15)

Rönnelid y cols. (2005) demostraron que los pacientes seropositivos a anticuerpos anti-CCP tienen una enfermedad más activa durante el seguimiento que los pacientes seronegativos a anticuerpos anti-CCP. ⁽⁹⁾

No obstante en México se realizó un estudio en el que se correlacionaron los títulos de anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP), y anti-vimentina citrulinada mutada (anti-VCM), con los puntajes de diversos parámetros de actividad clínica de la AR, encontrándose que los títulos de anti-CCP y anti-VCM no correlacionaron con variables de actividad de la enfermedad. ⁽⁴²⁾

Un gran número de estudios sugieren que la existencia de concentraciones elevadas del FR se asocian con el curso de una enfermedad más severa, presencia de nódulos subcutáneos y otras manifestaciones extra-articulares de la enfermedad. ⁽¹²⁾

Existen estudios que demuestran ensanchamiento de la brecha de mortalidad, en sujetos con FR+, mientras que en sujetos RF (-), la mortalidad observada era muy similar a la mortalidad esperada. Como es el estudio realizado por González y cols. (2008), en el cual estudiaron una cohorte de 603 sujetos (73% mujeres, edad media 58 años) con AR en Rochester, Minnesota los cuales fueron seguidos por una media de 16 años, durante los cuales 398 murieron. Resultando en un ensanchamiento de la brecha de mortalidad, en sujetos con FR+, mientras que sujetos RF (-), la mortalidad observada era muy similar a la mortalidad esperada durante todo el período. Entre sujetos RF (+) los sujetos con AR, la causa específica de mortalidad fue superior al esperado por enfermedades

cardiovasculares y enfermedades respiratorias. Entre sujetos con AR y FR (-) no se encontraron diferencias significativas entre los valores observados y esperados y entre sujetos con AR y FR (+) la causa de mortalidad fue superior a lo esperado que entre sujetos con AR y FR (-) en los que no se encontraron diferencias significativas entre los valores observados y esperados. ⁽¹¹⁾

Miriovsky y cols. (2010) realizaron un estudio en el que examinaron las concentraciones de los anticuerpos anti-CCP y FR asociados con la carga de enfermedad y remisión clínica en una población de veteranos con AR establecida en EU encontrando que el aumento absoluto de las concentraciones de anti-CCP y FR en una cohorte se asociaron con peores resultados clínicos, incluyendo una mayor carga de enfermedad y la remisión menos sostenida. En este estudio utilizaron como co-variable la comorbilidad, sin embargo en dicho estudio no asociaron las concentraciones de los anti-CCP y FR con la presencia de comorbilidades de forma directa. ⁽¹²⁾

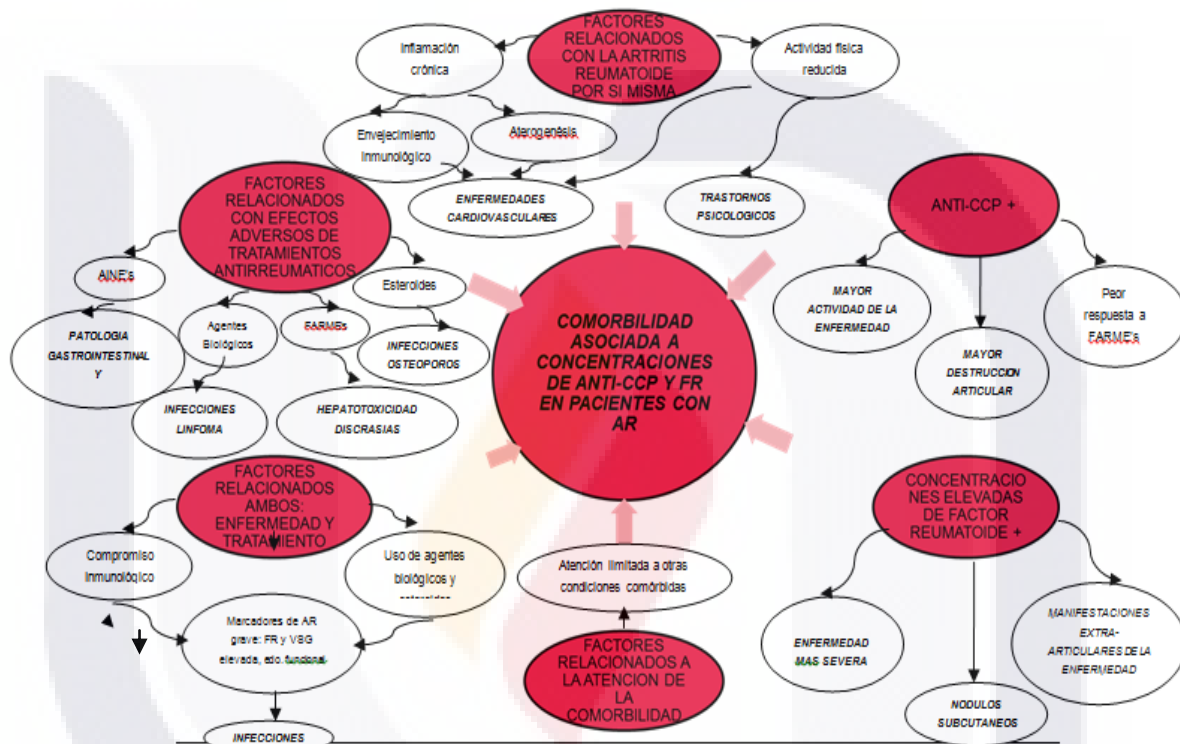
Cabe señalar que existe controversia acerca del papel que juega los anti-CCP en relación con la actividad clínica de la AR. Ya que en un estudio realizado en México, los títulos de anti-CCP no se correlacionaron con variables de la actividad de la enfermedad. ⁽⁴²⁾

En contraste, varios estudios en los que ha analizado la relación del Factor Reumatoide y anti-CCP con la carga de enfermedad en la Artritis Reumatoide, se ha encontrado que estos anticuerpos predicen una mayor carga de enfermedad, sin embargo en ningún estudio se ha examinado la comorbilidad asociada a las concentraciones del Factor reumatoide y anti-CCP en pacientes con Artritis Reumatoide. Por tanto en el presente estudio se propone examinar la comorbilidad y su relación con los niveles de Anti-CCP y FR asociados a comorbilidades en pacientes con AR.

De los pacientes que acuden a control en la consulta externa de Reumatología en el HGZ1 se desconoce la comorbilidad relacionada con los niveles de anti-CCP y FR. El tipo de información que desea obtener con el presente trabajo de investigación es identificar la comorbilidad relacionada con los niveles de anti-CCP y FR en los pacientes con Artritis Reumatoide que acuden a control al HGZ1. Con el objetivo de considerar las

enfermedades concomitantes y sus riesgos en el tratamiento de los pacientes, para adaptar terapias a la situación específica de cada paciente.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA COMORBILIDAD ASOCIADA A CONCENTRACIONES DE ANTI-CCP Y FR EN PACIENTES CON AR



COMORBILIDAD: Es una condición médica que coexiste junto con la enfermedad de interés. La comorbilidad en la Artritis Reumatoide puede ser definida en términos de una condición actual (enfermedad cuyos síntomas son expresados por el paciente al momento de solicitar atención medica) o pasada (enfermedad cuyos síntomas ocurrieron en un tiempo anterior al presente). Esto puede representar una enfermedad activa (reflejada por el conteo de articulaciones inflamadas, los niveles de los reactantes de fase aguda de la inflamación o por los índices compuestos de la actividad de la enfermedad), pasada o transitoria (enfermedad temporal o pasajera). La comorbilidad puede estar vinculado con el proceso de la enfermedad reumática por sí misma y / o su tratamiento, o puede ser completamente independiente de estas. ⁽²²⁾

ARTRITIS REUMATOIDE: Es una enfermedad autoinmune crónica, progresiva, inflamatoria, sistémica. Afecta principalmente a las articulaciones sinoviales, de manera simétrica y se caracteriza por dolor y rigidez en las articulaciones. ⁽²⁷⁾

Por lo anterior surge la pregunta de investigación:

¿Cuál es la relación entre la comorbilidad con los niveles de anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) y factor reumatoide en pacientes con Artritis reumatoide que acuden a control al servicio de Reumatología del HGZ 1?



7.- OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar la relación entre la comorbilidad y los niveles de anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) y factor reumatoide (FR) en pacientes con Artritis Reumatoide que acuden a control al HGZ1.

7.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Describir las características socio-demográficas de la población en estudio.
- 2) Identificar los títulos de auto-anticuerpos anti-CCP y FR.
- 3) Identificar las comorbilidades en la población de estudio.
- 4) Calcular el índice de comorbilidad de Charlson
- 5) Valorar la relación entre el índice de comorbilidad de Charlson y los niveles de anti-CCP.
- 6) Valorar la relación entre el índice de comorbilidad de Charlson y los niveles de FR.

8. HIPÓTESIS

Ha. El índice de comorbilidad de Charlson se relaciona positivamente con niveles altos de anti-CCP y FR en pacientes con Artritis Reumatoide del HGZ1 Aguascalientes.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

9.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio Observacional, Analítico, Retrospectivo.

9.2 POBLACIÓN EN ESTUDIO

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que acuden a consulta de Reumatología en el HGZ1 Aguascalientes.

POBLACION BLANCO

Pacientes con Artritis Reumatoide que acudieron a consulta al servicio de Reumatología en el HGZ1 Aguascalientes en el periodo comprendido de enero a diciembre del 2011.

UNIDAD DE OBSERVACION

Expedientes de pacientes con antecedente de Artritis Reumatoide del HGZ 1 del IMSS Aguascalientes que acudieron al servicio de Reumatología en el periodo comprendido de enero a diciembre del 2011.

UNIDAD DE ANALISIS

Paciente con antecedente de Artritis Reumatoide del HGZ 1 del IMSS Aguascalientes que acudió al servicio de Reumatología en el periodo comprendido de enero a diciembre del 2011.

9.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

9.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes subsecuentes de 18 años y más con diagnóstico de Artritis Reumatoide en control por el servicio de Reumatología del HGZ1 Aguascalientes.
- Pacientes cuyo expediente contenga estudios de laboratorio en los que se incluyan títulos de anti-CCP Y FR.
- Sexo y edad indistinta
- Pacientes con presencia o no de comorbilidades.

9.3.2 Criterios de exclusión

- Los expedientes de pacientes se excluirán si los datos de auto-anticuerpos (ambos de anti-CCP y FR) no están disponibles.
- Paciente que cuenten con una sola consulta médica en los últimos 12 meses

9.3.3 Criterios de eliminación

- Expedientes imposibles de localizar
- Pacientes con Artritis Reumatoide que hayan cambiado de unidad de adscripción en los últimos 12 meses.

9.4 MUESTRA

9.4.1 Selección de la muestra

Los pacientes con Artritis Reumatoide (AR) fueron seleccionados por el método de muestreo probabilístico sistemático, de una población de 1922 pacientes con AR, se requerirá una muestra de 260 pacientes, obteniéndose un intervalo de muestreo de 7 pacientes.

9.4.2 Unidad muestral

Paciente con Artritis Reumatoide asignado al HGZ 1 del estado de Aguascalientes.

MARCO MUESTRAL

Se utilizaron las estadísticas del total de las consultas de los pacientes con AR que acudieron al HGZ 1 durante el 2011. Este reporte se tomó de las estadísticas mensuales del archivo del HGZ1.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de muestra para este estudio se calculó para estimar una correlación como lo recomienda Bland (2000) para estudios en los que se busca una relación entre variables cuantitativas, en este caso entre el índice de Charlson y los niveles de anti-CCP y FR. La estimación de una correlación es el primer paso para explorar si existe relación entre las variables de interés. Bland (2000) presenta un cuadro que incluye tamaños de muestra con un nivel de significancia de 5% y un poder de 90%. Para este estudio se propone utilizar una muestra de 260 pacientes para detectar un coeficiente de correlación de al menos 0.2, que si bien no es una correlación alta, se espera que sea significativo con un nivel de $P < 0.05$.⁽⁴³⁾ Además, como regla general se ha sugerido incluir diez sujetos de estudio por cada variable independiente incluida en un modelo de regresión múltiple (lineal, logística u ordinal).⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾

Para esta tesis se incluyeron 3 variables independientes (presencia de comorbilidades, número de comorbilidades y el índice de Charlson) y 4 variables potencialmente confusoras (genero, edad, tiempo de diagnóstico de la AR y actividad de la AR). Por lo tanto, un tamaño de muestra de 260 pacientes es adecuado.



9.5 PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Técnica: Revisión de expedientes

Instrumento: Índice de Comorbilidad de Charlson

Escala de medición: Cuantitativa

Los Índices de comorbilidad, identifican las enfermedades concomitantes presentes y posteriormente, aplican una ponderación (con base en la fisiopatología) o clasificación de la gravedad para estas enfermedades. La técnica de aplicar pesos (fisiopatológico) o clasificaciones de gravedad es muy valiosa. Hay evidencias de que la evaluación de comorbilidad simplemente contando el número de enfermedades existentes lleva a otra conclusión, que la evaluación de la comorbilidad por los índices de comorbilidad que utilizan la ponderación (fisiopatología) o la clasificación de gravedad.⁽⁴⁴⁾

En este estudio el instrumento utilizado para medir las comorbilidades es el Índice de comorbilidad de Charlson, el cual es un instrumento validado. También se empleara una cedula de recolección de información del paciente con Artritis Reumatoide expofeso.

El índice de comorbilidad de Charlson es el índice de comorbilidad más ampliamente estudiado. Fue diseñado a partir de una cohorte de pacientes ingresados en un hospital durante un año, el cual incluye distintas categorías a las que se les asigna una determinada puntuación cuya suma expresa la carga de comorbilidad. Además, como muchas otras medidas para medir la comorbilidad que se han desarrollado, el índice no solamente tiene utilidad para predecir la mortalidad, sino que también se relaciona con la situación funcional y discapacidad e incluso con el consumo de recursos sanitarios. En un estudio de validación, el índice de comorbilidad de Charlson se comparó con el método de Kaplan y Feinstein. Ambos métodos fueron significativos en la predicción de mortalidad por enfermedad comorbida y presentaron curvas de sobrevida similares.⁽⁴⁵⁾ La validación del índice combinado (comorbilidad y edad) confirmo que el riesgo de muerte en el puntaje por enfermedad comorbida desde un incremento de un punto es del mismo orden de magnitud como el riesgo de muerte de una década de edad adicional.⁽⁴⁶⁾

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Las 19 enfermedades incluidas en el índice se seleccionaron y ponderado sobre la base de la fuerza de su asociación con la mortalidad. Ha sido adaptado para su uso con base a los datos de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9. Cuatro de cada seis comparaciones con otros índices de comorbilidad arrojaron coeficientes de correlación superior a 0,40, lo que apoya a la validez concurrente. La validez predictiva se confirmó al encontrar muchas relaciones significativas del índice de Charlson con criterios de resultados diferentes como la mortalidad, la discapacidad, los reingresos y duración de la estancia hospitalaria. Todas las relaciones con diversos tipos de variables, mostraron que las correlaciones en las direcciones previstas apoyan la validez de constructo. La confiabilidad Test-retest es buena, y la confiabilidad entre revisores de moderada a buena. Cabe señalar que se ha hecho hincapié en la capacidad del índice para predecir la mortalidad. Las ponderaciones se basan en el riesgo relativo de morir, y se utiliza para indicar que no todos los trastornos comórbidos tienen el mismo impacto en la carga de comorbilidad total. ⁽⁴⁶⁾

Como se mencionó anteriormente, éste índice consiste en 19 condiciones médicas catalogadas en cuatro grupos de acuerdo con el peso asignado a cada enfermedad. Estas condiciones médicas fueron obtenidas de los expedientes clínicos, la puntuación total es la sumatoria de todas las entidades clínicas presentadas por el paciente evaluado que da como resultado el riesgo relativo de la mortalidad (ver Anexo 2). Las enfermedades incluidas en este instrumento y su ponderación son:

- ⇒ infarto de miocardio, congestiva insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, la demencia, la enfermedad pulmonar crónica, enfermedades reumatológicas, enfermedad ulcerosa péptica, enfermedad hepática leve y la diabetes sin complicaciones (Peso 1),
- ⇒ la diabetes con las complicaciones crónicas, hemiplejia o paraplejia, enfermedad renal, tumores sólidos no metastásicos, leucemia y el linfoma (peso 2), enfermedad hepática moderada a severa (Peso 3),
- ⇒ tumores sólidos metastásicos y el SIDA (Peso 6). ⁽²¹⁾

Para nuestro análisis, se utilizó el índice de Charlson ajustado por edad (CCIA), que, además de lo anterior, considera el efecto del envejecimiento sobre la mortalidad dando

un punto extra por cada década por encima de 50 años. Así mismo se agregaron al índice original entidades clínicas como hipertensión, depresión, enfermedades tiroideas, enfermedades periodontales para mejorar la validez predictiva del instrumento. ⁽²¹⁾



9.6 LOGÍSTICA

Se realizó un oficio en el que se explicó el protocolo de investigación que se pretendía realizar por parte de la Coordinación de Investigación dirigido a las autoridades del HGZ1 Aguascalientes.

Previa autorización del Director del HGZ1 se procedió a la recolección de datos mediante la revisión de expedientes clínicos de los pacientes con Artritis Reumatoide (AR) por parte del investigador. Por lo que, de las estadísticas mensuales del HGZ1 se seleccionaron pacientes con diagnóstico de AR que acudieron a la consulta de Reumatología de enero a diciembre del 2011. Posteriormente se buscó en el expediente clínico electrónico la nota médica más reciente en el último año. Se evaluó si el paciente presentaba los criterios de inclusión y se procedió a la captura del registro de datos en el instrumento (índice de comorbilidad de Charlson) así como en la cedula expofeso para ello.

En la cedula de recolección de datos se registraron datos como: identificación personal del paciente con Artritis Reumatoide, género, edad, tiempo de evolución de la enfermedad, actividad de la enfermedad, estado de auto-anticuerpos, concentraciones de auto-anticuerpos y medicamentos prescritos.

Posteriormente se procedió a la construcción de la base de datos y el análisis estadístico.
-Se realizaron las conclusiones con base a los resultados obtenidos para emitir propuestas.

9.7 DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

Niveles de auto-anticuerpos (anti-CCP): Son un grupo de auto-anticuerpos específicos para AR dirigidos contra residuos citrulinados de la filagrina. Anti-CCP seropositivo es definido como ≥ 15 UI/ml. ⁽¹²⁾

Niveles de auto-anticuerpos (FR): Es el clásico auto-anticuerpo componente de los criterios de diagnóstico para la artritis Reumatoide (RA). El Factor Reumatoide reconoce dominios CH2 y CH3 del segmento Fc de la IgG humana. FR seropositivo es definido como ≥ 5 UI/ml. ⁽¹²⁾

VARIABLE INDEPENDIENTE

Comorbilidad: Condición médica que coexiste junto con la enfermedad de interés. La comorbilidad en la Artritis Reumatoide puede ser definida en términos de una condición actual (enfermedad cuyos síntomas son expresados por el paciente al momento de solicitar atención médica) o pasada (enfermedad cuyos síntomas ocurrieron en un tiempo anterior al presente). Esto puede representar una enfermedad activa (reflejada por el conteo de articulaciones inflamadas, los niveles de los reactantes de fase aguda de la inflamación o por los índices compuestos de la actividad de la enfermedad), pasada o transitoria (enfermedad temporal o pasajera). La comorbilidad puede estar vinculado con el proceso de la enfermedad reumática por sí misma y / o su tratamiento, o puede ser completamente independiente de estas. ⁽²²⁾

La Comorbilidad se medirá utilizando el índice de comorbilidad de Charlson el cual consiste en 19 condiciones médicas catalogadas en cuatro grupos de acuerdo con el peso asignado a cada enfermedad. Estas condiciones médicas serán obtenidas de los expedientes clínicos, la puntuación total es la sumatoria de todas las entidades clínicas presentadas por el paciente evaluado que da como resultado el riesgo relativo de la mortalidad. ⁽²¹⁾

Co-variables: Edad, genero, tiempo de diagnóstico de la AR, actividad de la enfermedad, tipo de medicamentos prescritos.

9.8 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos que se obtuvieron de los expedientes se capturaron y se almacenaron en forma cotidiana en una base de datos en el programa estadístico SPSS 16.0, con un proceso de captura-recaptura para validar la confiabilidad del proceso con la finalidad de analizar y detectar deficiencias.

La población de estudio se caracterizó en cuanto a su género, edad, tiempo de diagnóstico de la AR, actividad de la AR, índice de comorbilidad de Charlson, y los niveles de anticuerpos FR y anti-CCP. Estas variables se describieron de acuerdo a su distribución con números absolutos y porcentajes o medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil).

La relación entre la comorbilidad (presencia de comorbilidades, número de comorbilidades, y el índice de comorbilidad de Charlson) y los niveles de Anti-CCP y FR se exploró utilizando la prueba de Chi cuadrada para identificar diferencias significativas entre los grupos de estudio. Posteriormente se realizaron análisis de regresión logística univariados con 2 variables dependientes (niveles de Anti-CCP y de FR) incluyendo las variables independientes correspondientes a la comorbilidad (presencia de comorbilidades, número de comorbilidades, y el índice de comorbilidad de Charlson) y las variables confusoras (género, edad, tiempo de diagnóstico de la AR y actividad de la AR). Por último se construyó un modelo de regresión logística múltiple con todas las variables antes descritas.

9.8 LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

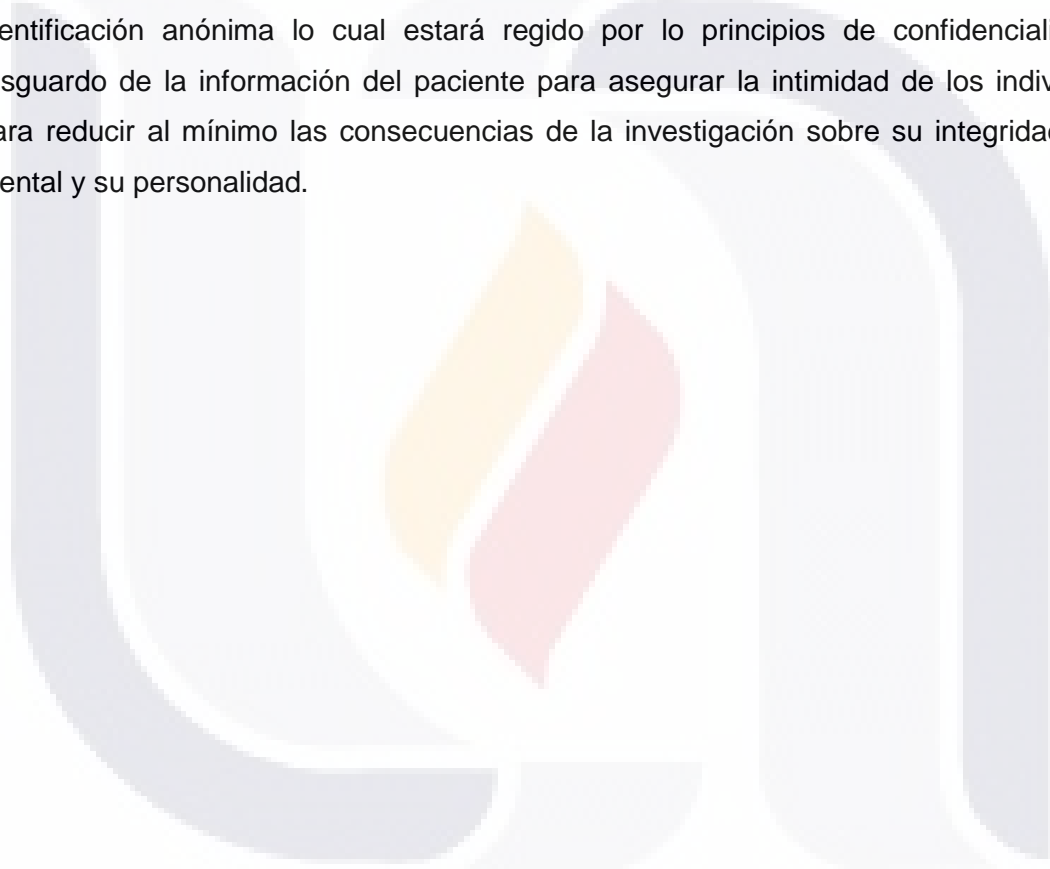
La información en los expedientes clínicos no siempre es completa, es bien conocida la limitación de esta fuente de información. Sin embargo, no existe otra fuente de información de donde se puedan recolectar los datos para este estudio.



9.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización de esta investigación corresponderá a una investigación sin riesgo ya que no se utilizara ninguna intervención o modificación intencional en las variables de estudio, solo se obtendrá información de los expedientes médicos de los pacientes con Artritis Reumatoide del HGZ 1.

Por lo anterior no se utilizara consentimiento informado de participación ya que se utilizara identificación anónima lo cual estará regido por lo principios de confidencialidad y resguardo de la información del paciente para asegurar la intimidad de los individuos y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y su personalidad.



10. RESULTADOS

De los 260 expedientes de pacientes con Artritis Reumatoide propuestos para el estudio, se excluyeron 7 expedientes de los cuales algunos pacientes contaban con una sola consulta médica en los últimos 12 meses y otros cuyo expediente fue imposible de localizar. Por lo que 253 expedientes de pacientes con AR fueron elegibles para el análisis. De éstos, el total de los expedientes contaba con niveles del Factor Reumatoide, no así solamente se encontró que 37 pacientes contaban con niveles de anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico.

En la Tabla 1 se aprecia que los pacientes fueron predominantemente del sexo femenino (87%). La Tabla 2 presenta las variables cuantitativas, la edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 50.59 años (DE 12.2). La mediana de la duración de la enfermedad fue de 10 años con un rango intercuartil de 5 a 16 años. La Tabla 3 presenta las variables relacionadas con la artritis reumatoide. En lo que se refiere a la actividad de la enfermedad el 38.3% de los pacientes no tuvo actividad de la enfermedad, mientras que el 15.4% sí había tenido una AR activa durante el estudio. Entre aquellos que habían tenido actividad de la enfermedad, un 46.2% del total tenía una actividad que había pasado por exacerbaciones y remisiones durante el estudio. La mayoría de los pacientes fueron positivos para el FR (90.5%) no así para el anti-CCP (51.4%). En lo que se refiere a la concentración del FR más de la mitad de los pacientes presentaron niveles positivos bajos (56.1%). El estado dual de autoanticuerpos discordantes (45.9%) fue relativamente similar al estado dual de anticuerpos con positividad (43.3%). El 83.4% de los pacientes presentaron comorbilidades, con una mediana de 2 comorbilidades por paciente y un rango intercuartil de 1 a 3 comorbilidades (Tabla 2). De acuerdo a la comorbilidad estudiada las enfermedades asociadas que se encontraron con mayor frecuencia fueron: Obesidad, Hipertensión Arterial, Osteoartritis, Fibromialgia, Hipotiroidismo, Diabetes Mellitus tipo 2, Depresión, Hiperlipidemia, Osteoporosis, Úlcera péptica (Tabla 3). Dentro de los tratamientos prescritos, el 31.2% de los pacientes se encontraba en tratamiento con 2 fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) y un glucocorticoide, seguido del 18.6% que se encontraba en tratamiento con 2 FARMES y en tercer lugar de frecuencia el 12.6% de los pacientes se encontrada en tratamiento con un FARME y un glucocorticoide. En la Tabla 4 se presenta el porcentaje de pacientes de

acuerdo con la clasificación del índice de comorbilidad de Charlson y la puntuación más frecuente fue de 32.4% correspondiente a un riesgo relativo de 1.45.

En el estudio no se encontró una relación significativa entre la comorbilidad y el estado de FR y de anti-CCP, ni de las concentraciones de anti-CCP y de FR. Sin embargo, la Tabla 5 presenta evidencia débil (P 0.13) que el índice de comorbilidad de Charlson está relacionado con estado de auto anticuerpos FR. En el análisis de regresión logística múltiple se encontró una relación significativa entre el factor reumatoide y la actividad persistente de la AR. Asimismo, la edad se relacionó significativamente con el factor anti-CCP.



TABLA 1. DESCRIPCION DE VARIABLES SOCIO DEMOGRAFICAS

n = 253		Frecuencia	Porcentaje
Turno	Matutino	220	87,0
	Vespertino	33	13,0
Genero	Masculino	33	13,0
	Femenino	220	87,0
Edad	Menos de 50 años	117	46,2
Edad por grupos	50-59 años	74	29,2
	60-69 años	46	18,2
	70-79 años	14	5,5
	80-89 años	2	,8

TABLA 2. DESCRIPCION DE VARIABLES CONTINUAS

	Media	Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 75
Número total de comorbilidades por paciente	2,00	2,00	1,48	0	7	1,00	3,00
Edad en años	50,59	50,00	12,27	22	83	42,00	59,50
Tiempo de diagnóstico de la artritis reumatoide en años	11,68	10,00	8,47	1	44	5,00	16,00

TABLA 3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES RELACIONADAS CON ARTRITIS REUMATOIDE

		Frecuencia	Porcentaje
n = 253			
Actividad de la artritis reumatoide	Enfermedad no activa	97	38,3
	Enfermedad activa remitente	117	46,2
	Enfermedad activa persistente	39	15,4
Estado de auto anticuerpos (factor reumatoide)	Positivo	229	90,5
	Negativo	24	9,5
Estado de auto anticuerpos (anti-péptido citrulinado cíclico) n = 37	Positivo	19	51,4
	Negativo	18	48,6
Estado dual de autoanticuerpos n = 37	Fr neg/anti-ccp neg	4	10,8
	Fr pos/anti-ccp neg	14	37,8
	Fr neg/anti-ccp pos	3	8,1
	Fr pos/anti-ccp pos	16	43,3
concentración de Anti-CPP n = 37	Negativo	18	48,7
	Positivo bajo	11	29,7
	Positivo moderado	4	10,8
	Positivo alto	4	10,8
Concentración de FR	Negativo	24	9,5
	Positivo bajo	142	56,1
	Positivo moderado	62	24,5
	Positivo alto	25	9,9

Medicamentos prescritos			
Un solo farme	31	12,3	
Dos farmes	47	18,6	
Tres farmes	3	1,2	
Agentes biológicos	1	,4	
Glucocorticoides	7	2,8	
Analgésicos	6	2,4	
1 FARME y glucocorticoide	32	12,6	
2 FARMES y glucocorticoide	79	31,2	
3 FARMES y glucocorticoide	3	1,2	
1 FARME y agente biológico	12	4,7	
Agente biológico y glucocorticoide	7	2,8	
FARME, agente biológico y glucocorticoide	25	9,9	



TABLA 4. PRINCIPALES COMORBILIDADES DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL HGZ 1

COMORBILIDAD	Frecuencia	(%)
Obesidad	86	33.9%
Hipertensión arterial	48	18.9%
Osteoartrosis	44	17.3%
Fibromialgia	42	16.6%
Hipotiroidismo	37	14.6%
Diabetes Mellitus tipo 2	27	10.6%
Depresión	25	9.8%
Hiperlipidemia	17	6.7%
Osteoporosis	16	6.3%
Úlcera péptica	16	6.3%

TABLA 5. INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

		Frecuencia	Porcentaje
Total de la puntuación combinada (comorbilidad + edad)	1.00	75	29,6
	1.45 (1.25-1.68)	82	32,4
	2.10 (1.57-2.81)	46	18,2
	3.04 (1.96-4.71)	31	12,3
	4.40 (2.45-7.90) 5 y 6	19	7,5

**TABLA 6. RELACION ENTRE COMORBILIDAD Y ESTADO DE AUTOANTICUERPOS
(FACTOR REUMATOIDE) (n = 253)**

	Estado de auto anticuerpos (Factor Reumatoide)	
	Positivo n (%)	Negativo n (%)
Presencia de comorbilidades		
Si	191 (83.4)	20 (83.3)
No	38 (16.6)	4 (16.7)
Numero de comorbilidades		
0	53 (23.1)	6 (25)
1	68 (29.7)	9 (37.5)
2	62 (27.1)	3 (12.5)
3 o mas	46 (20.1)	6 (25)
Índice de Charlson		
Riesgo relativo estimado (Intervalo de Confianza del 95%)		
1.00	63 (27.5)	12 (50)
1.45 (1.25 - 1.68)	77 (33.6)	5 (20.8)
2.10 (1.57 - 2.81)	42 (18.3)	4 (16.7)
3.04 (1.96 - 4.71)*	47 (20.5)	3 (12.5)

* En este grupo de pacientes se incluyeron los riesgos relativos correspondientes a las categorías 4, 5 y 6 del Índice de Charlson.

Presencia de comorbilidades y estado de auto anticuerpos FR: P 0.99

Numero de comorbilidades y estado de auto anticuerpos FR: P 0.47

Índice de Charlson y estado de auto anticuerpos FR: P 0.13

**TABLA 7. RELACION ENTRE COMORBILIDAD Y ESTADO DE AUTO ANTICUERPOS
(ANTI-PÉPTIDO CITRULINADO CÍCLICO) (n = 37)**

	Estado de auto anticuerpos (anti-péptido citrulinado cíclico)	
	Positivo n (%)	Negativo n (%)
Presencia de comorbilidades		
Si	15 (78.9)	12 (66.7)
No	4 (21.1)	6 (33.3)
Numero de comorbilidades		
0	5 (26.3)	8 (44.4)
1	6 (31.6)	6 (33.3)
2	4 (21.1)	3 (16.7)
3 o mas	4 (21.1)	1 (5.6)
Índice de Charlson		
Riesgo relativo estimado (Intervalo de Confianza del 95%)		
1.00	8 (42.1)	10 (55.6)
1.45 (1.25 - 1.68)	9 (47.4)	5 (27.8)
2.10 (1.57 - 2.81)	1 (5.3)	1 (5.6)
3.04 (1.96 - 4.71)*	1 (5.3)	2 (11.1)

* En este grupo de pacientes se incluyeron los riesgos relativos correspondientes a las categorías 4, 5 y 6 del Índice de Charlson.

Presencia de comorbilidades y estado de auto anticuerpos anti-pcc: P 0.40

Numero de comorbilidades y estado de auto anticuerpos anti-pcc: P 0.45

Índice de Charlson y estado de auto anticuerpos anti-pcc: P 0.64

TABLA 8. REGRESION LOGISTICA CON NIVELES DE FACTOR REUMATOIDE Y ANTI-CCP COMO VARIABLES DEPENDIENTES

	Factor Reumatoide (n=253)		Anti-CCP (n = 37)	
	Univariada OR (IC 95%)	Múltiple OR (IC 95%)	Univariada OR (IC 95%)	Múltiple OR (IC 95%)
Presencia de comorbilidades				
Si	1	1	1	1
No	0.99 (0.32 – 3.07)	2.14 (0.48 – 9.54)	0.53 (0.12 – 2.33)	1.24 (0.08 – 17.76)
Numero de comorbilidades	1.14 (0.84 – 1.54)	1.10 (0.71 – 1.69)	1.27 (0.76 – 2.13)	1.20 (0.51 – 2.81)
Índice de Charlson				
RR estimado (IC 95%)				
1.00	1	1	1	1
1.45 (1.25 - 1.68)	2.9 (0.98 – 8.76)	3.23 (0.93 – 11.19)	2.25 (0.53 – 9.44)	0.91 (0.13 – 6.0)
2.10 (1.57 - 2.81)	2.0 (0.60 – 6.62)	2.10 (0.43 – 10.28)	1.25 (0.06 – 23.25)	0.08 (0.001 – 4.59)
3.04 (1.96 – 4.71)*	2.9 (0.79 – 11.17)	2.71 (0.37 – 19.83)	0.62 (0.04 – 8.20)	0.02 (0.0002 – 2.43)
Edad	1.02 (0.99 – 1.06)	1.0 (0.94 – 1.06)	1.03 (0.97 – 1.09)	1.11 (1.0 – 1.23)**
Genero				
Masculino	1	1	1	1
Femenino	1.88 (0.65 – 5.46)	1.38 (0.42 – 4.46)	1.52 (0.28 – 8.01)	0.50 (0.05 – 5.06)
Tiempo de diagnóstico de la AR	1.04 (0.98 – 1.10)	1.03 (0.96 – 1.11)	0.99 (0.91 – 1.07)	0.98 (0.89 – 1.07)
Actividad de la AR				
No activa	1	1	1	1
Activa remitente	2.02 (0.83 – 4.90)	2.33 (0.91 – 5.95)	1.7 (0.25 – 12.44)	2.28 (0.19 – 26.22)
Activa persistente	6.40 (0.81 – 50.52)	10.72 (1.28 – 89.33)*	3.6 (0.47 – 27.10)	8.54 (0.53 – 135.75)

* Prueba ómnibus P 0.036; ** P 0.042;

11. DISCUSIONES

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune generalizada de etiología multifactorial y de distribución mundial. Su prevalencia es de alrededor del 1,0% en la población adulta.

La preponderancia del sexo femenino en enfermedades autoinmunes es bien conocida. Por lo que en el estudio se observó un predominio del sexo femenino, similar al obtenido en diferentes partes del mundo, ya que la AR es más frecuente en mujeres que en varones (de 2 a 3 mujeres por cada varón afectado). La mayor incidencia en mujeres ocurre entre los 40 y 60 años de edad, semejante a la edad media de los pacientes incluidos en el estudio que fue de 50.59 años.

La AR es una enfermedad heterogénea, por lo que marcadores de anticuerpos ayudan a identificar a pacientes con enfermedad severa, a quienes se les puede instituir un rápido tratamiento agresivo para la enfermedad. De tal forma que la estrategia clínica para prevenir el daño articular en AR es iniciar una pronta terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) en el curso de la enfermedad. Sin embargo, la severidad de la enfermedad varía extensamente y es difícil predecir el curso para cada paciente. La enfermedad puede permanecer benigna por tiempo prolongado en muchos pacientes. La habilidad para predecir los resultados de una enfermedad severa es tan importante como un diagnóstico correcto. De tal forma que, las pruebas serológicas específicas y sensibles son necesarias para predecir el desarrollo de daño erosivo. Por lo tanto, el Factor Reumatoide (FR) fue positivo en el 90.5% de los 253 pacientes incluidos en el estudio, por lo que se encontró una positividad más elevada a la reportada en otros estudios en los que el FR puede ser detectado hasta en el 70-80% de los pacientes con AR.

En lo que respecta a los anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP), actualmente se postula que 70-80% de las personas con AR son anticuerpos anti-CCP positivos, desafortunadamente en el estudio muy pocos expedientes contaron con los niveles de anti-CCP, debido a que este estudio no se realiza en la Institución, por ser un estudio subrogado. No obstante, es muy importante que los pacientes cuenten con

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

determinaciones de los anti-CCP, ya que estos han demostrado ser razonablemente sensibles (65-80%) y altamente específicos (hasta el 98%) para el diagnóstico de AR y parecen ser mejores predictores de las características de mal pronóstico, como la destrucción articular progresiva. Ronnelid et al demostraron que los pacientes seropositivos para anti-CCP tenían una enfermedad más activa durante el período de seguimiento que los pacientes seronegativos.

Uno de los objetivos de este trabajo fue identificar las enfermedades que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con AR. Más del 83.4% de los pacientes presentaron comorbilidades. La mediana fue de 2 comorbilidades por paciente, lo cual demuestra que existe alta incidencia de estas enfermedades que ensombrecen el pronóstico de los pacientes, como se pudo observar en la investigación, el número de comorbilidades por paciente fue similar al de otros estudios en los que el promedio de comorbilidades es de 2. Siendo las comorbilidades que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio: Obesidad, Hipertensión Arterial, Osteoartrosis, Fibromialgia, Hipotiroidismo, Diabetes Mellitus tipo 2, Depresión, Hiperlipidemia, Osteoporosis, Úlcera péptica. Estas comorbilidades son semejantes a las reportadas en otros estudios. Tal es el caso de un estudio realizado en México sobre prevalencia de comorbilidad y fragilidad en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) publicado en el año 2009, en el cual se encontró que un 72% de los pacientes presentaron al menos un estado comórbido y casi el 50% tenía al menos dos. El número de comorbilidades en promedio fue de 1.49 (0-13), las más frecuentes fueron hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia, hipotiroidismo, diabetes mellitus. En Cuba (2009), identificaron la frecuencia de la comorbilidad, siendo las más frecuentes: hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad tiroidea. En Australia (2009), los pacientes con Artritis Reumatoide que comenzaban tratamiento con terapia biológica, el 59.5% reportaron por lo menos una condición comorbida. Siendo las más frecuentes: hipertensión arterial, osteoporosis, hipercolesterolemia, enfermedad gastrointestinal, enfermedades oculares y depresión. En Francia (2004) la comorbilidad en pacientes con Artritis Reumatoide fue observada en el 44.9% de los casos. Las enfermedades comunes asociadas fueron enfermedades cardiovasculares enfermedad vascular periférica, enfermedad coronaria, falla cardíaca congestiva, enfermedad renal y úlceras gastroduodenales. En el Reino Unido (2001) se realizó un estudio acerca de la incidencia de comorbilidades en pacientes con Artritis Reumatoide activa al iniciar el

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

tratamiento con agentes biológicos, en donde las más frecuentes condiciones comorbidas identificadas fueron hipertensión, depresión, úlcera péptica y enfermedades respiratorias. En el estudio no se encontró una relación significativa entre la comorbilidad y el estado de FR y de anti-CCP, ni de las concentraciones de anti-CCP y de FR. Sin embargo, existe evidencia débil (P 0.13) que el índice de comorbilidad de Charlson está relacionado con estado de auto-anticuerpos FR. No obstante en otros estudios realizados como en la India (2006) se determinó la asociación de los autoanticuerpos en la Artritis Reumatoide con la severidad de la enfermedad en AR establecida, concluyendo que los anticuerpos anti-CCP están presentes en la mayoría de los pacientes con AR establecida, incluyendo pacientes seronegativos. Ambos anti-CCP y anticuerpos anti-keratina (AKA), además de los marcadores convencionales como el Factor Reumatoide están asociados con enfermedad erosiva severa.

Así mismo en Marruecos, África (2009) se realizó un estudio para evaluar el estado inmunológico y su relación con parámetros relacionados con la enfermedad tales como actividad de la enfermedad, severidad y calidad de vida en pacientes marroquíes con Artritis Reumatoide. Determinándose en el estudio que los pacientes con FR y anti-CCP positivos tuvieron más actividad de la enfermedad, mayor alteración de la actividad funcional, daño estructural severo, más síntomas oculares y aspectos alterados de la calidad de vida.

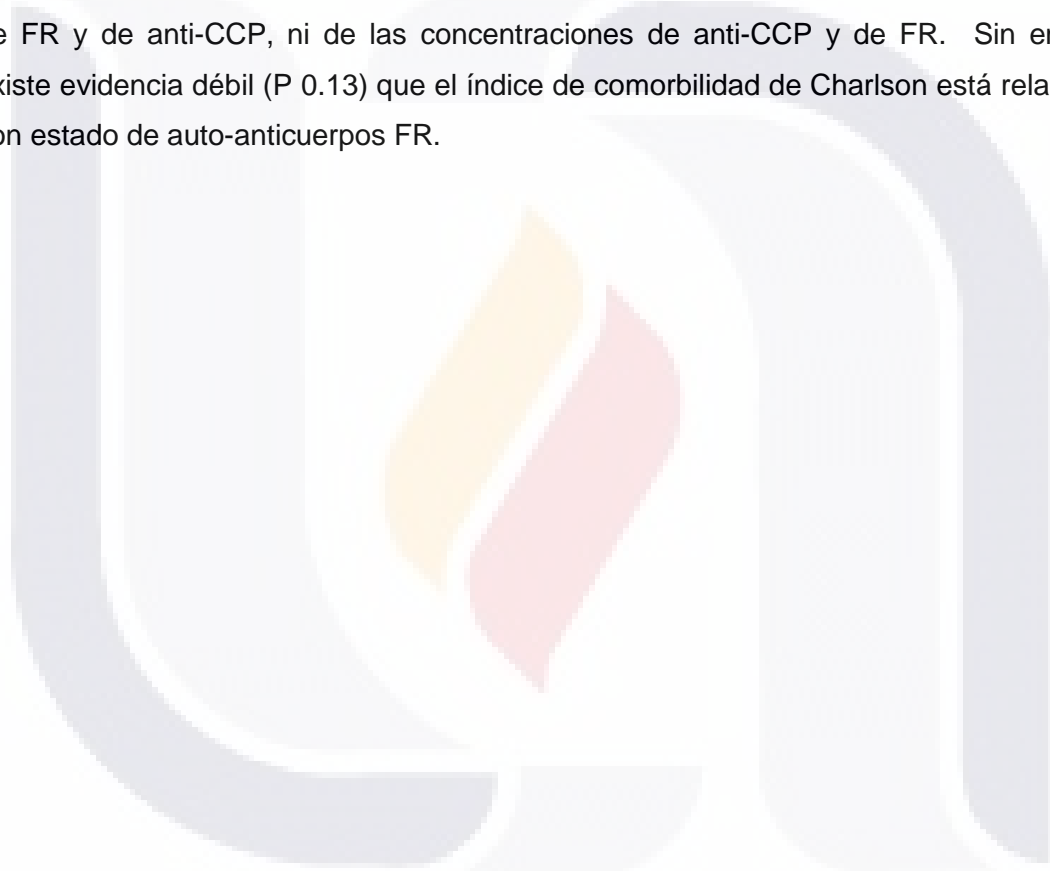
En Nebraska E.U. (2010) se realizó un estudio en el que examinaron las concentraciones de los anticuerpos anti-CCP y FR asociados con la carga de enfermedad y remisión clínica en una población de veteranos con AR establecida en EU encontrando que el aumento absoluto de las concentraciones de anti-CCP y FR en una cohorte se asociaron con peores resultados clínicos, incluyendo una mayor carga de enfermedad y la remisión menos sostenida.

En México (2011) se realizó un estudio en el que se correlacionaron los títulos de anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclicos (anti-CCP), y anti-vimentina citrulinada mutada (anti-VCM), con los puntajes de diversos parámetros de actividad clínica de la AR, encontrándose que los títulos de anti-CCP y anti-VCM no correlacionaron con variables de actividad de la enfermedad.

12. CONCLUSIONES

Es bien conocido que los autoanticuerpos (anti-CCP y FR) ayudan a identificar a pacientes con enfermedad severa, a quienes se les debe instituir tratamiento agresivo temprano para la enfermedad, utilizando fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES), cuya finalidad es prevenir el daño articular en la AR.

En este estudio no se encontró una relación significativa entre la comorbilidad y el estado de FR y de anti-CCP, ni de las concentraciones de anti-CCP y de FR. Sin embargo, existe evidencia débil (P 0.13) que el índice de comorbilidad de Charlson está relacionado con estado de auto-anticuerpos FR.



13. RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN

Se recomiendan estudios adicionales, en los que los pacientes sujetos a estudio cuenten con la determinación de los niveles de anti-CCP para evaluar la relación de comorbilidad y las concentraciones de anti-CCP.

14. RECOMENDACIONES DE POLITICAS DE SALUD

Es muy importante que los pacientes cuenten con determinaciones de los anti-CCP, ya que estos son sensibles (65-80%) y altamente específicos (hasta el 98%) para el diagnóstico de AR y parecen ser mejores predictores de las características de mal pronóstico, como la destrucción articular progresiva. La importancia de la determinación de niveles de anti-CCP radica en el hecho de identificar a los pacientes con enfermedad severa en quienes se debe instaurar un tratamiento agresivo temprano para la AR y con ello prevenir el daño articular y la limitación funcional que esto conlleva. Por lo que se recomienda que la Institución gestione para que se realice de forma rutinaria la determinación de niveles de anti-CCP en los pacientes con AR.

El conocimiento de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con AR es importante para su evaluación y tratamiento cuya finalidad es evitar malos resultados tales como discapacidad funcional, hospitalizaciones, incapacidad laboral, aumento de costos por la atención de la AR, disminución de la calidad de vida, aumento de la mortalidad, etc. Por lo tanto, a través del conocimiento de la comorbilidades es útil para adaptar las terapias necesarias a la situación específica de cada paciente.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. - Parodi M, Maio B, Mela G, Cimmino M. Comorbidities in rheumatoid arthritis: analysis of hospital discharge records. *Reumatismo* 2005; **57**: 154-60.
2. - Hyrich K, Symmons D, Watson K, Silman A. Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national patient register. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 895-98.
3. - Briggs A, Buchbinder R et al. Baseline Comorbidities in a Population-Based Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Biological Therapy: Data from the Australian Rheumatology Association Database. *International Journal of Rheumatology* 2009.
- 4.- Acosta R, Castell C, Hernández M, Pernas A. Comorbilidad y mortalidad en una cohorte de pacientes cubanos con artritis reumatoide. *Revista Cubana de Medicina* 2009; **48** (2).
- 5.- Prevalencia de comorbilidad y fragilidad en pacientes con artritis reumatoide (AR) [Internet] México 2009; [consulta el 09 de diciembre del 2011] disponible en www.reumatologiaclinica.org/.../ctlservlet?...Mexicoa13132925pd...
6. - Gabriel S, Crowson C, O' Fallon M. A Comparison of Two Comorbidity Instruments in Arthritis. *J Clin Epidemiol* 1999; **52**: 1137-42.
7. - Radner H, Smolen J, Aletaha D, Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2010; **50**: 381-88.
8. - Sany J, Sibilia J et al. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in France: a study of 1109 patients managed by hospital based rheumatologists. *Ann Rheum Diss* 2004; **63**: 1235-40.
9. - Ronnelid J et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005; **64**: 1744-49.
- 10.- Serdaroglu M, Cakirbay H, Deger O, Cengiz S, Kul S. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008; **28**: 965-70.
- 11.- Gonzalez A, Gabriel S et al. Mortality Trends in Rheumatoid Arthritis: The role of Rheumatoid Factor. *J Rheumatol* 2008; **35** (6): 1009-14.
- 12.- Miriovsy B, Mikuls T et al. Anti-CCP antibody and rheumatoid factor concentrations predict greater disease burden in U.S. veterans with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; **69** (7): 1292-97.

- 13.- Sohn D, Beron A, Pino M, Lunic M, Seijo L, Nasswetter G. Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados como marcadores de diagnóstico y actividad en artritis reumatoidea temprana. *Revista Argentina de Reumatología* 2009; **20** (3): 11-18.
- 14.- Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide del Adulto, México; Instituto Mexicano del Seguro Social 2009.
15. - Scott D, Wolke F, Huizinga T. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2010; **376**: 1094-1108.
- 16.- Smolen J, Aletaha D, Koeller M, Weisman M, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; **370**: 1861-74.
- 17.- Mezzano V, Iacobell S. Anticuerpos Anti-Péptido Citrulinado Cíclico. *Reumatologia* 2007; **23** (4): 137-41.
18. - Pruijn G, Vossenaar E, Drijfhout J, Van Venrooij W, Zendman J. Anti-CCP Antibody Detection Facilitates Early Diagnosis and Prognosis of Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reviews* 2005; **1**: 1-7.
19. - Vikas M, Geraci A. Rheumatoid Arthritis: Diagnosis and Management. *The American Journal of Medicine* 2007; **120**: 936-39.
20. - Bakker M, Jacobs J, Verstappen S, Bijlsma J. Tight control in the treatment of Rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Diss* 2007; **66**.
- 21.- Rosas O, Gonzalez E. y cols. Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; **49** (2):153-162.
22. - Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; **21**: 885-906.
- 23.- Cornelia M, Weyand M, Lan Shao P, Goronzy J. Immune Aging and Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; **36**: 297-310.
- 24.- Batlouni M. Antiinflamatorios No Esteroideos: Efectos Cardiovasculares, Cerebrales y Renales. *Arq Bras Cardiol* 2010; **94** (4): 538-46.
- 25.- Singh G, Wu O, Langhome P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis; *Arthritis Res Ther* 2006; **8** (5).
26. - Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between Naproxen Use and Protection Against Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 1111-15.
27. - Vicky LU, Christine LU. Managing comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2008; **11**: 201-05.
28. - Sherine E, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res and Ther* 2009, **11**:229.

- 29.- Panoulas K, Kitas D, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; **46**: 1477-82.
- 30.- Stavropoulos A, Metsios G, Koutedakis Y, Kitas G. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010.
31. - Detert J, Pischon N, Burmester G, Buttgerit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res and Ther* 2010; **12**: 218.
- 32.- Mikuls T, O' Dell J et al. Antibody responses to Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Inmunopharmacol* 2009; **9** (1): 38-42.
33. - Prygodzka M, Filipowicz A. Prevalence of thyroid diseases and antithyroid antibodies in women with rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewn.* 2009; **119** (1-2): 39-44.
- 34.- Principales resultados del Censo de Población y Vivienda 2010, [Internet] México 2011; [consulta 15 de octubre del 2011] disponible en www.inegi.gob.mx/prod_serv/contenidos/espanol/.../abrepdf.asp?...
- 35.- Barragan J, Artritis Reumatoide en el paciente mayor. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2011; (9).
36. - Data source: National Health Interview Survey 2007, Comorbidities Arthritis [Internet] disponible en: <http://www.cdc.gov/arthritis/data.../comorbidities.htm>
37. - Smolen J, Aletaha D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res and Ther* 2009, **11**:204.
- 38.- Doran M, Crowson C, Pond G, O'Fallon, Gabriel S. Predictors of Infection in Rheumatoid Arthritis; *Arthritis & Rheumatism* 2002; **46**: 2294–2300.
39. - Egerer K, Feist E, Rudger G. The Serological Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Medicine* 2009; **106** (10): 159-63.
40. - Klareskog L, Catrina A, Paget S. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2009; **373**: 659-72.
- 41.- Zendman A, Van Venrooij W, Pruijn G. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis; *Rheumatology* 2006; **45**: 20-5.
- 42.- Títulos de anticuerpos anti-vimentina citrulinada y anti-péptidos citrulinados cíclicos asociación a parámetros de actividad clínica de la artritis reumatoide [Internet] México 2011; [consulta el 09 de diciembre del 2011] disponible en www.reumatologiaclinica.org/.../ctl_servlet? ...Mexicoa90020178pd...
43. - Bland, M. 2000. An introduction to medical statistics, 3rd ed Oxford, Oxford University Press.

44. - Groot V., Beckerman H., Lankhorst G., Bouter L., How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56, 221–229.
45. - Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., & MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J.Chronic.Dis.*, 1987; 40, (5) 373-383.
46. - Charlson, M., Szatrowski, T.P., Peterson, J., & Gold, J. Validation of a combined comorbidity index. *J.Clin.Epidemiol.*, 1994; 47, (11) 1245-1251.



ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	FEBRERO – MARZO 2011	ABRIL-MAYO- JUNIO 2011	JULIO- AGOSTO 2011	SEPTIEMBRE OCTUBRE 2011	NOVIEMBRE- DICIEMBRE 2011	ENERO- FEBRERO 2012	MARZO-ABRIL- MAYO 2012	JUNIO- JULIO- AGOSTO 2012	SEPTIEMBRE- OCTUBRE- NOVIEMBRE 2012	DICEMBRE- ENERO- FEBRERO 2013
ELECCION DEL TEMA	X									
ACOPIO DE BIBLIOGRAFIA	X	X	X	X	X					
DISEÑO DE PROTOCOLO			X	X	X	X				
REVISION DE PROTOCOLO						X				
AUTORIZACION DEL PROTOCOLO						X				
TRABAJO DE CAMPO							X			
CAPTURA DE DATOS							X	X		
TABULACION DE DATOS								X		
ANALISIS DE RESULTADOS									X	
INTERPRETACION DE RESULTADOS									X	
ELABORACION DE TESIS										X

ANEXO 2. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

OBJETIVO	CONCEPTO	DIMENSIONES	VARIABLE	INDICADORES	INDICES																																								
Comorbilidad y su relación con niveles de anticuerpos anti-peptido citrulinado cíclico (anti-CCP) y factor reumatoide en pacientes con artritis reumatoide que acuden a control al HGZ1	Comorbilidad en el paciente con AR Una comorbilidad es otra condición médica que está presente, además de la Artritis Reumatoide. Esto puede representar una enfermedad activa, pasada o transitoria. Lo cual puede estar vinculado con el proceso de la enfermedad reumática sí mismo y / o su tratamiento, o puede ser completamente independiente de estas.	Debido a que la comorbilidad se medirá con el índice de comorbilidad de Charlson, no se identificaron dimensiones pero el índice varía en cuanto a la comorbilidad y la edad del paciente.	Puntuación asignada para la comorbilidad	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Puntuación por enf.</th> <th style="width: 90%;">Comorbilidad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>Infarto del miocardio</td></tr> <tr><td>1</td><td>Insuficiencia cardíaca congestiva</td></tr> <tr><td>1</td><td>Enf. Vascular periférica</td></tr> <tr><td>1</td><td>Demencia</td></tr> <tr><td>1</td><td>Enf. Pulmonar crónica</td></tr> <tr><td>1</td><td>Enf. Del tejido conectivo</td></tr> <tr><td>1</td><td>Enf. ulcerosa</td></tr> <tr><td>1</td><td>Enf. Hepática leve</td></tr> <tr><td>1</td><td>Diabetes (sin complicaciones)</td></tr> <tr><td>2</td><td>Diabetes con daño a órgano blanco</td></tr> <tr><td>2</td><td>Hemiplejia</td></tr> <tr><td>2</td><td>Enf. Renal moderada o severa</td></tr> <tr><td>2</td><td>Tumor sólido secundario (no metastásico)</td></tr> <tr><td>2</td><td>Leucemia</td></tr> <tr><td>2</td><td>Linfoma, mieloma múltiple</td></tr> <tr><td>3</td><td>Enf. Hepática moderada o severa</td></tr> <tr><td>6</td><td>Tumor sólido secundario metastásico</td></tr> <tr><td>6</td><td>Sida</td></tr> <tr><td></td><td>Puntuación: _____</td></tr> </tbody> </table>	Puntuación por enf.	Comorbilidad	1	Infarto del miocardio	1	Insuficiencia cardíaca congestiva	1	Enf. Vascular periférica	1	Demencia	1	Enf. Pulmonar crónica	1	Enf. Del tejido conectivo	1	Enf. ulcerosa	1	Enf. Hepática leve	1	Diabetes (sin complicaciones)	2	Diabetes con daño a órgano blanco	2	Hemiplejia	2	Enf. Renal moderada o severa	2	Tumor sólido secundario (no metastásico)	2	Leucemia	2	Linfoma, mieloma múltiple	3	Enf. Hepática moderada o severa	6	Tumor sólido secundario metastásico	6	Sida		Puntuación: _____	<p>Comorbilidad +Edad (50 años)</p> <p>1+1= 2 2+1= 3 3+1= 4 6+1= 7</p> <p>Comorbilidad +Edad (60 años)</p> <p>1+2=3 2+2=4 3+2=5 6+2=8</p> <p>Comorbilidad+ Edad (70 años)</p> <p>1+3= 4 2+3= 5 3+3= 6 6+3= 9</p> <p>Comorbilidad+ Edad (80 años)</p> <p>1+4= 5 2+4= 6 3+4= 7 6+4=10</p>
			Puntuación por enf.	Comorbilidad																																									
1	Infarto del miocardio																																												
1	Insuficiencia cardíaca congestiva																																												
1	Enf. Vascular periférica																																												
1	Demencia																																												
1	Enf. Pulmonar crónica																																												
1	Enf. Del tejido conectivo																																												
1	Enf. ulcerosa																																												
1	Enf. Hepática leve																																												
1	Diabetes (sin complicaciones)																																												
2	Diabetes con daño a órgano blanco																																												
2	Hemiplejia																																												
2	Enf. Renal moderada o severa																																												
2	Tumor sólido secundario (no metastásico)																																												
2	Leucemia																																												
2	Linfoma, mieloma múltiple																																												
3	Enf. Hepática moderada o severa																																												
6	Tumor sólido secundario metastásico																																												
6	Sida																																												
	Puntuación: _____																																												
Puntuación adicional al índice por cada década existente a partir de los 50 años	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Edad (años)</th> <th style="width: 50%;">Puntos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>50-59</td><td>1</td></tr> <tr><td>60-69</td><td>2</td></tr> <tr><td>70-79</td><td>3</td></tr> <tr><td>80-89</td><td>4</td></tr> <tr><td>90-99</td><td>5</td></tr> <tr><td></td><td>Puntuación: _____</td></tr> </tbody> </table>	Edad (años)	Puntos	50-59	1	60-69	2	70-79	3	80-89	4	90-99	5		Puntuación: _____	<p>Comorbilidad+ Edad (90 años)</p> <p>1+5= 6 2+5= 7 3+5= 8 6+5=11</p>																													
Edad (años)	Puntos																																												
50-59	1																																												
60-69	2																																												
70-79	3																																												
80-89	4																																												
90-99	5																																												
	Puntuación: _____																																												

	<p>Anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) Son un grupo de auto-anticuerpos específicos para AR dirigidos contra residuos citrulinados de la filagrina.</p> <p>Niveles de factor reumatoide (FR) El Factor Reumatoide reconoce dominios CH2 y CH3 del segmento Fc de la IgG humana. Es un componente de los criterios de diagnóstico para Artritis Reumatoide (AR).</p> <p>Actividad de la artritis reumatoide reflejada por el conteo de articulaciones inflamadas, los niveles de los reactantes de fase aguda de la inflamación o por los índices compuestos de la actividad de la enfermedad</p>		<p>Estado de Auto-anticuerpo Anti-CCP</p> <p>Estado de FR</p> <p>Número de articulaciones tumefactas (NAT)</p> <p>Reactantes de fase aguda de la inflamación [velocidad de sedimentación globular (VSG) / proteína C reactiva (PCR)]</p>	<p>El valor del nivel del anticuerpo se expresa en unidades internacionales/mililitro</p> <p>El nivel del anticuerpo se expresa en unidades internacionales/mililitro</p> <p>*Enfermedad no activa</p> <p>*Enfermedad activa remitente</p> <p>*Enfermedad activa persistente</p>	<p>Seropositivos: >5 UI/ml ≥ 123.5 UI/ml ≥ 321.1 UI/ml</p> <p>Seronegativos: <5 UI/ml</p> <p>Seropositivo: >15 UI/ml >90.4 UI/ml >341 UI/ml</p> <p>Seronegativo: <15 UI/ml</p> <p>NAT ≤ 5 VSG/PCR (normal en la mejor y peor evaluación del paciente durante el período de estudio)</p> <p>NAT > 5 VSG/PCR anormal en la peor evaluación del paciente y el NAT ≤ 5 y la VSG/PCR normal en la mejor evaluación del paciente</p> <p>NAT > 5 y VSG/PCR anormal en la mejor y peor evaluación del paciente durante el período de estudio.</p>
--	--	--	--	--	---

ANEXO 3. INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

COMORBILIDAD	PUNTOS	N ^o . de pacientes (%)
Infarto de miocardio	1	
Insuficiencia cardiaca congestiva	1	
Enfermedad vascular periférica	1	
Enfermedad vascular cerebral (excepto hemiplejia)	1	
Demencia	1	
Enfermedad pulmonar crónica	1	
Enfermedad del tejido conectivo	1	
Enfermedad ulcerosa	1	
Enfermedad hepática leve	1	
Diabetes (sin complicaciones)	1	
Diabetes con daño a órgano blanco	2	
Hemiplejia	2	
Enfermedad renal moderada o severa	2	
Tumor sólido secundario (no metastásico)	2	
Leucemia	2	
Linfoma, mieloma múltiple	2	
Enfermedad hepática moderada o severa	3	
Tumor sólido secundario metastásico	6	
Sida	6	
Puntuación: _____		
Otras patologías _____		
Extensión opcional		
Edad (años)		
50-59	1	
60-69	2	
70-79	3	
80-89	4	
90-99	5	
Total de la puntuación combinada (comorbilidad total + edad)	Riesgo relativo estimado (IC 95%)	
0	1.00	
1	1.45 (1.25-1.68)	
2	2.10 (1.57-2.81)	
3	3.04 (1.96-4.71)	
4	4.40 (2.45-7.90)	
5	6.38 (3.07-13.24)	
6	9.23 (3.84-22.20)	
7	13.37(4.81-37.22)	
≥8	19.37(6.01-62.40)	

INFARTO AL MIOCARDIO	Debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por Infarto al Miocardio, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas cardíacas y/o en ECG
INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA	Pacientes que tienen o tuvieron disnea de esfuerzo o disnea paroxística nocturna y que respondieron a digitales, diuréticos o agentes que disminuyen la post-carga. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero que no se pueda constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales.
ENFERMEDAD VASCULAR PERIFERICA	Pacientes con claudicación intermitente o aquellos con bypass por insuficiencia arterial, con gangrena o insuficiencia arterial aguda y aquellos con aneurisma torácico o abdominal de más de 6 cm de diámetro no tratado.
ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL (EXCEPTO HEMIPLEJIA)	Pacientes con historia de accidentes cerebrovasculares con secuelas menores o sin secuelas y ataques isquémicos transitorios.
DEMENCIA	Pacientes con evidencia en la historia clínica de déficit cognitivo crónico.
ENFERMEDAD PULMONAR CRONICA	Debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en la exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y Asma Enfermedad pulmonar leve incluye pacientes con disnea a la actividad moderada sin tratamiento o aquellos con disnea sólo al presentar ataques (por ejemplo de asma). Enfermedad pulmonar moderada incluye pacientes con disnea a la actividad leve con o sin tratamiento o aquellos con disnea a la actividad moderada a pesar del tratamiento. Enfermedad pulmonar severa incluye pacientes con disnea al reposo a pesar del tratamiento, aquellos que requieren oxígeno constante.
ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO	Incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis células gigantes y artritis reumatoide
ENFERMEDAD ULCEROSA	Pacientes que han requerido tratamiento para enfermedad ulcerosa, incluyendo pacientes que tuvieron sangrado por úlceras.
ENFERMEDAD HEPATICA LEVE	Consiste en cirrosis sin hipertensión portal o hepatitis crónica.
DIABETES SIN COMPLICACIONES	Incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta
DIABETES CON Daño A ORGANOS BLANCOS	Diabetes moderada incluye aquellos que tuvieron hospitalizaciones previas por cetoacidosis, coma hiperosmolar y aquellos con diabetes juvenil o diabéticos frágiles. Diabetes severa incluye pacientes con retinopatía, neuropatía o nefropatía.
HEMIPLEJIA	Evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un accidente vascular cerebral u otra condición
ENFERMEDAD RENAL MODERADA A SEVERA	Enfermedad renal moderada incluye pacientes con creatinina sérica de más de 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida. Enfermedad renal severa incluye pacientes con diálisis, aquellos que fueron trasplantados y aquellos con uremia.
TUMOR SOLIDO SECUNDARIO (NO METASTASICO)	Pacientes con tumores sólidos sin metástasis documentadas, pero inicialmente tratados en los últimos cinco años, incluyendo tumor torácico, de colon, pulmón y una variedad de otros tumores.
LEUCEMIA	Pacientes con leucemia mieloide aguda o crónica, leucemia linfocítica aguda o crónica y policitemia vera.
LINFOMA, MIELOMA MULTIPLE	Pacientes con linfoma de Hodking, linfosarcoma, macroglobulinemia de Waldenstrom's, mieloma y otros linfomas.
ENFERMEDAD HEPATICA MODERADA O SEVERA	Enfermedad hepática moderada consiste en cirrosis con hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía), pero sin sangrado. Enfermedad hepática severa consiste en pacientes con cirrosis, hipertensión portal e historia de sangrado variceal.
TUMOR SOLIDO SECUNDARIO METASTASICO	Pacientes con tumores metastásicos sólidos, incluyendo de torácico, pulmonar, colon y otros tumores.
SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)	Pacientes con SIDA definida, no incluye portadores asintomáticos.

**INSTRUMENTOS DE RECOLECCION
ANEXO 4. CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION ESTATAL DE AGUASCALIENTES
COMORBILIDADES Y SU RELACION CON NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI-PEPTIDO
CITRULINADO CICLICO (ANTI-CCP) Y FACTOR REUMATOIDE EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE QUE ACUDEN A CONTROL AL HGZ1**

CEDULA DE IDENTIFICACION DEL PACIENTE:

FOLIO

Fecha de aplicación:

Día

Mes

Año

TURNO 1. Matutino

2. Vespertino

GENERO 1. Masculino

2. Femenino

EDAD EN AÑOS

TIEMPO DE DIAGNOSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN AÑOS

ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

1. Enfermedad no activa (Número de articulaciones tumefactas <5, VSG/PCR normal en la mejor y peor evaluación)

2. Enfermedad activa remitente (NAT >5, VSG/PCR anormal en la peor evaluación y el NAT ≤ 5 y VSG/PCR normal en la mejor evaluación)

3. Enfermedad activa persistente (NAT >5 y VSG/PCR anormal en la mejor y peor evaluación)

Número de Articulaciones tumefactas (NAT)	VSG (mejor evaluación)	PCR (mejor evaluación)	VSG (peor evaluación)	PCR (peor evaluación)

ESTADO DE AUTOANTICUERPOS:

FACTOR REUMATOIDE (FR)	1. Positivo	2. Negativo	<input type="checkbox"/>
ANTICUERPOS ANTI-PEPTIDO	1. Positivo	2. Negativo	<input type="checkbox"/>
CITRULINADO CICLICO (anti-CCP)	3. No encontrado en expediente		

ESTADO DUAL DE AUTOANTICUERPOS:

- 1) FR neg/anti-CCP neg
- 2) FR pos/anti-CCP neg
- 3) FR neg/anti-CCP pos
- 4) FR pos/anti-CCP pos
- 5) FR neg/anti-CCP no encontrado en expediente
- 6) FR pos/anti-CCP no encontrado en expediente

CONCENTRACION DE AUTOANTICUERPOS:

Concentración de anti-CCP

0. Negativo	1. Positivo bajo (≥ 5 UI/ml-123.5 UI/ml)	2. Positivo moderado (≥ 123.5 UI/ml-321.1 UI/ml)	3. Positivo alto (≥ 321.1 UI/ml)
--------------------	--	--	--

Concentración de FR

0. Negativo	1. Positivo bajo (≥ 15 UI/ml-90.4 UI/ml)	2. Positivo moderado (≥ 90.4 UI/ml-341 UI/ml)	3. Positivo alto (≥ 341 UI/ml)
--------------------	--	---	--

MEDICAMENTOS PRESCRITOS

1. Un solo FARME (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad)
2. Dos FARME's
3. Tres FARME's
4. Agente Biológico
5. Glucocorticoide
6. Analgésico
7. 1 FARME y glucocorticoide
8. 2 FARME's y glucocorticoide
9. 3 FARME's y glucocorticoide
10. 1 FARME y agente biológico
11. 2 FARME's y agente biológico
12. 3 FARME's y agente biológico
13. Agente biológico y glucocorticoide
14. FARME, agente biológico y glucocorticoide

20. ABREVIATURAS

- Análisis de la varianza (ANOVA)
- Anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP)
- Anticuerpos anti-vimentina citrulinada mutada (anti-VCM)
- Anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs)
- Artritis Reumatoide (AR)
- Ciclo-oxigenasa 2 (COX-2)
- Colegio Americano de Reumatología (ACR)
- Complejo mayor de histocompatibilidad (HLA)
- Cuestionario de discapacidad (HAQ)
- DAS 28 (cálculo de la puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones en Artritis Reumatoide)
- Enzima peptidilargininadeaminasa (PAD)
- Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento (CSHA)
- Factor de necrosis tumoral (TNF)
- Factor reumatoide (FR)
- Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs)
- Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)
- Índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad (CCIa)
- Índice de enfermedades coexistentes (ICED)
- Índice de masa corporal (IMC)
- Infarto agudo de miocardio (IAM)
- Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
- Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes (ISEA)
- Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)
- Osteoartritis (OA)
- Proteína C reactiva (CRP)
- Short Form-36 (SF-36)
- Sin artritis (NA)
- Tasa de sedimentación eritrocitaria (VSG)