

MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA DE CUENCA DURANTE EL PERIODO OCTUBRE 2001 A SEPTIEMBRE 2002.”

RESUMEN

OBJETIVOS: Se realiza un estudio descriptivo con el objetivo de conocer las principales manifestaciones extra articulares en los pacientes con Artritis Reumatoide que acuden a la consulta externa de los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca en el período Octubre 2001 a Septiembre 2.002.

MATERIAL Y METODO: La muestra se conformó con 100 pacientes escogidos aleatoriamente y que cumplieron con un mínimo de cuatro criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología. Se les aplicó un modelo de encuestas para los datos generales, resultados del examen físico e investigaciones de laboratorio. El análisis de los datos se lo hizo porcentualmente o por tasas, con promedios y desvío estándar, según el tipo de variable.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES: Se encuentra manifestaciones extra articulares en el 76% de los pacientes; siendo la anemia (36,8%), la queratoconjuntivitis sicca (35,5%), la eosinofilia (21,1%), la neuropatía periférica (21,1%) y la fibrosis pulmonar intersticial (19,7%) las más frecuentes. En relación con el sexo existe una proporción de 2:1 a 3:1 para mujeres y hombres respectivamente, y los pacientes se encuentran principalmente en la quinta década de la vida.

ABSTRACT

OBJECTIVES: It's carried out a descriptive study with the objective of knowing the main manifestations extra-articulares in patients of the Arthritis Rheumatoid that Vicente Corral Moscoso and José Carrasco Arteaga of the city of Cuenca go to the external consultation of the hospitals in the year 2.002.

MATERIAL AND METHOD: The sample conformed to with 100 patients chosen randomized and that they fulfilled a minimum of 4 approaches diagnoses of the American College of Rheumatology. They were applied a model of surveys for the general data, results of the physical exam and laboratory investigations. The analysis of the data made it to him percents or for rates, with averages and standard deviation, according to the type of varyble.

RESULTS AND CONCLUSIONS: You concludes that the frequency of manifestations extra-articulares is of 76%, being the anemia, the keratoconjuntivitis sicca and the interstitial lung fibrosis the most frequent manifestations in percentages that vary from the 21 to 36%. In connection with the sex a proportion exists from 2:1 to 3:1 for women and men respectively. The patients with these manifestations are mainly in the fifth decade of the life.

INTRODUCCION

La Artritis Reumatoide es una enfermedad sistémica autoinmune, de causa desconocida, caracterizada por provocar inflamación crónica de las articulaciones, que produce destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional. En ocasiones su comportamiento es extra-articular, y puede afectar a diversos órganos y sistemas. La artritis reumatoide afecta entre el 0.5% al 1% de la población. Se manifiesta en general hacia la tercera o cuarta décadas de la vida, aunque puede hacerse evidente a cualquier edad, presentándose con mayor frecuencia en el sexo femenino (3:1). El diagnóstico de la artritis reumatoide es fácil en estadios avanzados, pero puede resultar muy difícil en sus fases iniciales en las que las manifestaciones clínicas pueden ser poco específicas. El tratamiento, a menudo difícil, requiere la utilización conjunta y adaptada a las necesidades específicas de cada caso, de medidas farmacológicas, ortopédicas y fisioterapéuticas.

La presente investigación está encaminada a determinar cuales son las principales manifestaciones clínicas extra-articulares en los pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide, atendidos en los servicios de consulta externa de los Hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca, durante el período Octubre 2001 a Septiembre 2002, con la finalidad de establecer estadísticas propias en las dos principales casas de salud de la provincia del Azuay.

JUSTIFICATIVO DE LA INVESTIGACION

La Artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica e incapacitante, autoinmune y sistémica, de etiología desconocida, cuyo principal órgano blanco es la membrana sinovial de las articulaciones diartrodiales. En ocasiones su comportamiento es extra-articular, pudiendo causar alteraciones en diversos órganos y sistemas como ojos, pulmones, corazón, piel o vasos, y condicionar el pronóstico de estos enfermos, de forma que presentarán una esperanza de vida disminuida respecto a los pacientes con artritis reumatoide sin manifestaciones extra-articulares. Además, esta entidad tiene una gran variedad de patrones de expresión, y evoluciona a brotes, con períodos de actividad y otros de inactividad, presentando complejidad desde el punto de vista clínico.

Existen, por lo tanto, un sin número de manifestaciones y/o entidades clínicas que pueden aparecer en el curso de esta enfermedad, y que no están vinculadas directamente con la sinovitis, a las cuales se les engloba como enfermedad extra-articular de la artritis reumatoide. Su reconocimiento resulta importante debido a su gran variabilidad y a que conllevan mayor mortalidad.

Se desconocen la frecuencia, tipos y características de las manifestaciones extra-articulares en pacientes con artritis reumatoide en nuestro medio, motivo que justifica plenamente su estudio, para poder obtener cifras estadísticas propias en nuestra región geográfica, a través de la determinación de las manifestaciones extra-articulares encontradas en los pacientes atendidos en las dos principales casas de salud de nuestra provincia.

CAPITULO I

MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGIA

La Artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica e incapacitante, autoinmune y sistémica, de etiología desconocida, cuyo principal órgano blanco es la membrana sinovial y afecta a grandes y pequeñas articulaciones. Su prevalencia e incidencia a nivel mundial es variable, oscilando entre el 0,6 a 1% de la población (1, 2).

La característica principal de la enfermedad es la poliartritis o sinovitis simétrica, que por lo regular afecta las manos, muñecas y pies inicialmente, y luego puede atacar cualquier articulación sinovial como rodillas, tobillos, codos y hombros. El inicio de la enfermedad puede ser agudo, ocurriendo en pocos días, o insidioso, en donde el compromiso se presenta lentamente en el curso de semanas a meses, siendo éste último el de mayor frecuencia de presentación, ocurriendo entre el 55 y el 70 % de los casos (3, 4).

Afecta predominantemente al sexo femenino en una relación de 2:1 a 3:1 y ocurre con más frecuencia entre los 30 y 50 años (5, 6) El compromiso articular es variable, por lo general es progresivo y ocasiona diferentes grados de incapacidad, deformidad y destrucción articular. En ocasiones su comportamiento es extra-articular, y puede causar daño en cartílagos, huesos, tendones y ligamentos de las articulaciones, pudiendo afectar también a diversos órganos y sistemas, como ojos, pulmones, corazón, piel o vasos, y condicionar el pronóstico de estos enfermos, de forma que presentarán una

esperanza de vida disminuída respecto a los pacientes con AR sin manifestaciones extra-articulares.

HISTORIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

El origen de la artritis reumatoide es difícil establecer. Una de las inquietudes paleopatológicas sobre la evolución ontogénica y filogénica de las moléculas de histocompatibilidad es cómo y dónde se inicia la artritis reumatoide, preguntas difíciles de explicar. Algunas de estas inquietudes sólo tienen una respuesta parcial y difícil de corroborar, unos cuantos investigadores plantean que la artritis reumatoide se inició en el nuevo mundo y otros plantean que fue en Europa.

En un artículo reciente un grupo de investigadores mexicanos, entre ellos Francisco Javier Aceves-Avila, Francisco Medina y Antonio Fraga (7, 8) del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, realizaron un trabajo sobre la antigüedad de la artritis reumatoide en el cual se analizaron algunas evidencias paleopatológicas que, sugieren la existencia de artritis reumatoide en América desde el 8000 a.C. y en Europa desde el siglo VII d.C. En el boletín de la Liga Panamericana Contra el Reumatismo, Polar (del inglés *Pan American League Against Rheumatism*) de 1986 Fraga (8) describió algunos casos de una colección paleopatológica de esqueletos humanos que se encuentran preservados en el Museo de Antropología de México, 21 esqueletos de la era preclásica (Tlatilco, 1400-600 a.C.) tenían varias erosiones en las articulaciones y 5 esqueletos de la era clásica

(Teotihuacan, 200 a.C. a 650 d.C.) tenían erosiones en la superficie articular, en las cápsulas de inserción del carpo, metacarpo y metatarso. Macroscópicamente, las lesiones fueron simétricas y distinguibles de las erosiones óseas ocasionadas por el paso del tiempo. Estas observaciones según el profesor Fraga sugieren que la artritis reumatoide, no es una enfermedad nueva, sino una enfermedad antigua.

En las últimas décadas se han podido establecer equipos de trabajo entre antropólogos, físicos y reumatólogos, por lo que las definiciones y descripciones de artritis reumatoide previas no han sido muy claras en los diferentes estudios paleopatológicos. Rotchild y colaboradores (9) publicaron entre 1988 y 1990 tres artículos en los que describieron más de 900 esqueletos con una enfermedad poliarticular erosiva y simétrica que parece artritis reumatoide. Estos esqueletos se encontraron en una región del río Tennessee y correspondían a los estados de Tennessee, Kentucky, Alabama y Ohio y pertenecían a diferentes períodos históricos entre 6500 a 450 a.C. Al realizar los estudios paleopatológicos los autores plantearon la posibilidad de un factor local iniciador de la artritis reumatoide, ya que no se habían hecho hallazgos como éstos en otras regiones de la unión americana.

En Colombia, Juan José Yunis, Marcela Salazar, Richard Deulofeut, Antonio Iglesias, Jaime Nates, Emilio Yunis y Edmond Yunis (10) estudiaron ocho familias de guambianos que tenían artritis reumatoide y encontraron el alelo DRBI*0404 (alelo caucásico), alelo que no se había reportado en otros amerindios de Colombia ni de América Latina. Este hallazgo es significativo te-

niendo en cuenta los planteamientos sobre el origen europeo de la artritis reumatoide, pero esta información necesita mayor soporte mediante una muestra más numerosa de pacientes.

En Europa, existen algunos informes sobre el origen de la artritis reumatoide, escritos alrededor del siglo I a.C. por Scribonius Largus (11), basados en observaciones a mujeres viejas durante el imperio romano. En esa época una mujer era considerada vieja entre sus 35 y 40 años, ya que la expectativa de vida era alrededor de 40. Este autor describió una mujer entre 30 y 40 años con poliartritis (12). En el aforismo 18, Hipócrates (13) menciona parcialmente las enfermedades reumáticas. El término reuma fue introducido en la primera centuria después de Cristo (14). La asociación entre reuma y artritis fue descrita en Londres, por Andrew Boorde en 1547, y el concepto de reumatismo como enfermedad sistémica fue introducido por el médico parisino Guillaume de Baillou (Ballonius) (1448-1616), quien describió en su libro, *The book on rheumatism and back pain* publicado en 1642, que la artritis en una articulación es exactamente lo que el reumatismo en todo el cuerpo.

De acuerdo con los escritos de Marcus Constantine Psellus en su libro *Chronographia*, el paciente más célebre con artritis reumatoide, fué el emperador romano Monomachus Constantino IX (980-1055 d.C), Marcus describió el compromiso de las articulaciones de las manos y rodillas, las contracturas y su discapacidad (15). En Europa no se han logrado documentar evidencias gráficas ya que en restos humanos antiguos no se han podido demostrar

lesiones características de artritis reumatoide. Solamente aparecen algunos registros gráficos en las pinturas de los primitivos flamencos, pero, de acuerdo con algunas investigaciones sobre artes gráficas asociadas a enfermedades son casos dudosos. A Dequeker, Castillo Ojugas y Castillo Aguilar les llamó la atención que los realistas españoles, los tenebristas italianos o los costumbristas holandeses del Siglo XVII no pintaran ningún cuadro característico de la artritis reumatoide.

De acuerdo con los estudios de Dequeker, Appelboom y colaboradores, Aceves-Avila y colaboradores analizaron algunas evidencias gráficas que soportan la existencia de la artritis reumatoide en Europa entre 1500 a 1700, entre ellas los cuadros de La tentación de san Antonio de autor desconocido, pintura que se encuentra en el Museo Escorial en España, en las que se muestran las manos de san Antonio como las de una persona con artritis reumatoide. Esta pintura apareció entre los años 1500 y 1670. Los donadores de Jan Gossaert pintada posiblemente en 1530; el portarretrato de Sixtius Siebrandus de autor desconocido aparecida entre 1538 y 1631, varias pinturas de Peter Paul Rubens entre 1577-1640; Autorretrato con su familia Jacob Jordaens entre 1593-1678, quienes pintaron cuadros en cuyos personajes se observan manos con inflamación de las articulaciones metacarpo-falángicas e interfalángicas proximales, la desviación cubital y las contracturas en flexión, características de la artritis reumatoide.

Guillaume de Baillou (1538-1616) conocido también como William de Baillou, a quien algunos llaman el padre de la reumatología, reconoció en 1611 el

reumatismo como una aflicción de las articulaciones; sin embargo, su concepto sólo se publicó en 1642 en París en una edición póstuma de su libro *Liber de rheumatisme et pleuritide dorsali*. En su sección *De arthritides*, como se dijo, De Baillou definió la gota como el compromiso de todo el cuerpo.

Es posible que la artritis reumatoide tenga su eclosión en el siglo XVI en Europa, pero especialmente a finales de ese siglo. El célebre Thomas Sydenham (1624-1689) diferenció la gota de la artritis reumatoide y describió la deformación en cuello de cisne, en su libro *Medical Observation* (16) publicado en 1676. En Londres surgió otra figura de la medicina: William Heberden (1710-1801) quien también reconoció la artritis reumatoide y la diferenció de la gota, y describió además el compromiso de las rodillas y su discapacidad. En Islandia, Jón Pétursson en 1782 describió una poliartritis destructiva en su práctica regular. En un texto publicado por Jonson y Helgason (17), Pétursson especificó que la artritis reumatoide en su práctica es más frecuente en la mujer alrededor de los 40 años. Sin embargo, la primera descripción clínica de la artritis reumatoide se le acredita a Augustin-Jacob Landrés-Beauvais (18), quien en su tesis en París en 1800 describió a nueve mujeres y consideró haber encontrado una variante de la gota que denominó *goutte asthénique primitive*. Landrés-Beauvais creyó que la enfermedad era una debilidad primaria asociada a la pobreza y que se daba en mujeres asténicas, a diferencia de la gota que ocurre en personas obesas. No encontró tofos ni supuración, cada crisis en los pacientes les producía una limitación de los movimientos, ocasionándoles una anquilosis de las articulaciones comprometidas.

En 1819, Benjamín C. Brodie en Londres analizó el comportamiento progresivo del daño articular y el compromiso de las bursas y tendones, pero su aporte más importante fue reconocer el inicio de la enfermedad en las membranas sinoviales (sinovitis) y el progreso y destrucción del cartílago articular (14).

A partir de las descripciones de William Heberden en Elder, los de Agustín-Jacob-Landrés-Beauvais, la descripción de las *nodosities of the joints* por John Haygarth (1747-1827) en Chester, las de Thomas Percival (1740-1804) en Manchester y de Matthew Dobson de Liverpool, se discutió el concepto de artritis reumatoide en el encuentro celebrado en la Sociedad de Warrington en 1779. Se fue gestando el conocimiento de una nueva enfermedad.

Otro médico galés John Latham (1761-1843) fue el primero en utilizar el término *rheumatic gout*. Autores como Chartles Scudamore (1783-1862) cirujano del hospital George's de Londres, otros antes mencionados, empezaron a diferenciar la gota del reumatismo crónico. Otros investigadores como Roderick Macleod se interesaron en el estudio de la patología de la superficie del cartílago articular. El gran patólogo de Dublín y Repius, profesor Robert Adams, en su atlas *Illustrations of the effects of rheumatic gout or chornic rheumatic arthritis* publicado en 1857, fue el primero en denominar la enfermedad y definió los conceptos de cronicidad y simetría. Un año después según el hijo del Sir Alfred Boring Garrod (1819-1907), médico del hos-

pital West London introdujo el término *rheumatoid arthritis* o artritis reumatoide.

En 1853 Jean-Martin Charcot (19) realizó una excelente diferenciación entre la artritis reumatoide, la gota, la fiebre reumática y la osteoartritis. Charcot pensaba que era imposible realizar una distinción entre las varias formas de reumatismo, pero que por el contrario era frecuentemente posible mostrar que todas ellas proceden de las mismas causas. Aseguraba Charcot, que la gota era conocida en Salpêtrière, pero que el reumatismo crónico era común en su institución (Hospital San Luis de París) y la enfermedad era más frecuente en las mujeres humildes de la sociedad; esta frase se encuentra en el tomo VII de sus obras completas (publicadas en 1859), donde aparecen imágenes de las deformaciones de las manos y los pies de los pacientes con artritis reumatoide. Estas son algunas de las primeras imágenes de la bibliografía médica sobre la artritis reumatoide. Charcot describió clásicamente la artritis, las deformaciones, las contracturas, la atrofia muscular, la recurrencia y las remisiones espontáneas en su tesis doctoral de 1853, *Reumatismo articular progresivo*. Respecto a las deformaciones, Charcot escribió que aparecían después de un tiempo prolongado (19).

Sir Alfred Baring Garrod (1819-1907) describió la alcaptonuria, validando las leyes mendelianas en el humano, al soportar la tesis sobre una deficiencia de una enzima, en una enfermedad y propuso su teoría de los errores innatos del metabolismo en su *Croonian Lecture*. En 1858 acuñó el término *arthritis reumatoide*, para sustituir la denominación de Sydenham de gota reumática

como se conocía en la bibliografía hasta ese momento. En 1892 explica este razonamiento de la siguiente manera:

“En el estudio de las afecciones articulares desde hace 30 años llegué a la conclusión que en la mayoría de los casos, lo que se denominaba gota reumática, no tiene relación ni con la gota ni con el reumatismo y que esta es una patología progresiva y que la denominación gota reumática está equivocada. Yo propongo el nombre de artritis reumatoide, denominación que no implica cualquier error, pero asumo que la enfermedad es una artritis o una enfermedad que tiene algunas características del reumatismo” (14).

A pesar de que Garrod empezó a cambiar el paradigma de gota reumática que ocasionó una gran confusión, posiblemente muchos casos de artritis reumatoide pasaron desapercibidos durante casi dos siglos y se confundieron con la gota y la osteoartritis.

Archibald Edward Garrod (20) defendió el término *artritis reumatoide* propuesto por su padre, pero dicho término no fue del agrado de Rudolf Virchow quien en 1860 en Berlín utilizó el término *artritis deformans* (14). Esta discusión nosológica sobre la artritis reumatoide se mantuvo durante 64 años, hasta que el Ministerio de Salud de Gran Bretaña adoptó en 1922 el nombre de *artritis reumatoide* como designación oficial y sólo en 1941, la *American Rheumatism Association* (actualmente *American College of Rheumatology*, ACR), lo adaptó (14). En 1873, Adams describió los nódulos subcutáneos previamente asociados a la artritis reumatoide y sus características histológicas fueron registradas por Collins en 1937.

En los textos ayurvédicos se describen patologías articulares en el 1000 a.C. Ayurveda es la antigua práctica médica de la India subcontinental. Es un sistema reconocido como conocimiento médico, pero por la tradición oral de la India es imposible fijar una fecha. En Asia y especialmente en la India, hay evidencia acerca de una poliartritis crónica en textos médicos antiguos titulados *Caraka Samhita* que se enfoca en la medicina interna y el *Susruta Samhita* que se enfoca a la cirugía, estos textos se escribieron entre los años 600 y 1000 a.C. En la etapa pre-hipocrática, en la medicina ayurvédica se publican algunos libros como *Madhava Nidana* (-900 d.C.), *Susruta*, *Caraka* y el *Vagbhata samhitas* donde se clasifican las enfermedades articulares como enfermedades “vata” (sinónimo de reumatismo, gota o trastornos de movimientos). Las enfermedades asociadas con estos trastornos del movimiento se denominan *amavata*, *vatarakta* y *sandhigatavata*. La *amavata* es una simple enfermedad y se describió primero en el *Madhava Nidana*, mientras que la *sandhigatavata* y la *vatarakta* se mencionan en el *Caraka Samhita* y en el *Susruta Asmita*. En los textos mencionados (1000 a.C. a 900 d.C.) se describen algunas enfermedades reumáticas, como la poliartritis crónica, los nódulos subcutáneos, las contracturas y la atrofia de los miembros.

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

MANIFESTACIONES ARTICULARES .-

En la Artritis Reumatoide los síntomas articulares usualmente son los más prominentes, pero no son necesariamente los primeros o los más manifestos. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y sus características más importantes son: poliartritis lenta progresiva con tendencia a la simetría, rigidez matinal, edema articular fusiforme, desarrollo subsecuente de deformidades típicas, nódulos subcutáneos, y factor reumatoideo (FR) positivo.

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) en el año 1.987 estableció los siguientes criterios diagnósticos para la Artritis Reumatoide:

- 1.- Rigidez matutina de por lo menos una hora.
- 2.- Artritis de tres o más articulaciones.
3. Artritis de muñecas, metacarpofalángicas o interfalángicas proximales.
4. Artritis simétrica.
5. Cambios radiológicos en manos y muñecas (erosiones, osteopenia yuxtaarticular).
6. Nódulos reumatoides subcutáneos.
7. Factor Reumatoideo (FR) positivo.

Se deben reunir al menos cuatro de los siete criterios para clasificar la enfermedad. Los cuatro primeros criterios deben estar presentes por más de seis semanas.

Estos criterios permiten tener una sensibilidad de 91 -94% y una especificidad de 89 -90% (21).

MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES.-

1.- MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS:

Las más frecuentes son: anemia, eosinofilia, trombocitosis y las relacionadas con el síndrome de Felty.

La manifestación hematológica más común de la AR es la anemia. Su naturaleza puede ser multifactorial (22, 23,24), pero predominan las características de la anemia de trastornos crónicos, razón por la que generalmente es normocítica normocrómica, pero también puede ser hipocrómica y aún microcítica, sobre todo cuando se asocia a pérdida sanguínea gastrointestinal por ingesta de drogas antiinflamatorias como aspirina o similares, y también cuando está asociada a malnutrición, deficiencia de ácido fólico o vitamina B12. Un 65% de mujeres con AR tienen cifras de hemoglobina inferior a 11 gramos % y un 45% de varones cifras debajo de los 12 gramos %. Usualmente la actividad de la enfermedad se correlaciona con la hemoglobina y la eritrosedimentación (VSG). Últimamente se ha demostrado que el factor de necrosis tumoral alfa es uno de los causantes de la anemia, pues deprime la célula eritroide progenitora temprana, aumenta la apoptosis de las células progenitoras y de las células precursoras eritroides tempranas (22); este estudio nos deja entrever que en la AR hay una supresión o freno medular en la serie roja. Los niveles de hierro y transferrina son bajos, ya que hay un

aumento de la síntesis de ferritina, hemosiderina y lactoferrina que contribuyen a fijar el hierro y disminuir los niveles séricos.

La eosinofilia se asocia con vasculitis, escleritis y compromiso cardiopulmonar. En pacientes con enfermedad severa con títulos elevados de factor reumatoideo, una eosinofilia mayor de 5% se encuentra en aproximadamente 40% de los enfermos. La trombocitosis correlacionada en particular con vasculitis cutánea, se encuentra en la tercera parte de los pacientes, y su grado se correlaciona con la actividad de la enfermedad y el grado de la sinovitis (25). La trombocitosis extrema concomita con alguna manifestación extraarticular de la enfermedad, particularmente compromiso pulmonar, neuropatía periférica y vasculitis, y no predispone a un aumento en los eventos trombóticos (26).

El síndrome de Felty es una manifestación grave de la artritis reumatoide, en la cual se asocia con esplenomegalia y leucopenia (neutropenia), en los pacientes incapacitados, con nódulos y factor reumatoide positivo de larga evolución. Fue descrito por Augusto Felty en 1924, al reportar cinco casos que presentaban características clínicas esenciales caracterizadas por artritis, esplenomegalia y leucopenia. Este síndrome se considera hoy por hoy una manifestación sistémica muy rara de AR, ocurriendo en menos del 1 % de los pacientes, de los cuales el 60 a 70 % son pacientes mujeres, frecuentemente entre los 55 a 65 años, con una duración promedio de la AR de 10 a 15 años antes del comienzo de la neutropenia y esplenomegalia (27, 28). Ocasionalmente la leucopenia y esplenomegalia anteceden al comienzo de la AR (29). Los pacientes con síndrome de Felty regularmente tienen otras

manifestaciones extra-articulares de la artritis reumatoide como nódulos, vasculitis reumatoide, episcleritis y pericarditis.

El compromiso articular generalmente es mucho mas grave en los pacientes con este síndrome, tanto en extensión y actividad de la sinovitis como en la deformidad clínica y radiológica. En la mayoría de pacientes se encuentra anemia leve a moderada normocrómica y el factor reumatoideo está presente (98%), típicamente a títulos altos. El 25% de ellos presentan hiperpigmentación pretibial y úlceras perimaleolares con tendencia a la cronicidad. La complicación más frecuente de los pacientes con este síndrome es la infección, que se estima 20 veces más frecuente que en pacientes con AR sin esta complicación.

2.- NODULOS REUMATOIDEOS SUBCUTANEOS:

Constituyen uno de los criterios aceptados por el American Collage of Rheumatology para el diagnóstico de artritis reumatoide. Generalmente son de aparición tardía, pero ocasionalmente se presentan en las primeras semanas de la enfermedad (30). Su incidencia oscila entre un 25 a 30 % de los pacientes, principalmente en los que tienen factor reumatoideo positivo. Se localizan en el tejido celular subcutáneo, principalmente en sitios de presión y superficies de extensión de antebrazos, olécranon, rodillas, región occipital, escápula, espalda, puente de la nariz y región sacra. Los intracutáneos se localizan en los dedos de las manos y en los tendones flexores. Se han encontrado también en pulmones, corazón, tracto gastrointestinal, meninges,

laringe, cuerdas vocales, oídos y ojos. Su presencia suele indicar mal pronóstico.

Clínicamente se caracterizan por ser de tamaño variable (0,5 a 2 cm.), indoloros, de consistencia firme, no adheridos a la piel, aunque pueden adherirse a planos profundos.

Su estructura histológica es muy característica y generalmente permite comprobar el diagnóstico. Se describen 3 zonas. Una central de necrosis fibrinoide, la segunda formada por fibroblastos e histiocitos que se disponen en forma de empalizada, y una tercera periférica de tejido de granulación y fibrosis (31).

3.- MANIFESTACIONES OCULARES:

La AR es una enfermedad sistémica en la que el compromiso ocular es frecuente, esto es muchas veces ignorado por el médico y no referido por el paciente, lo que trae como consecuencia un retardo en el diagnóstico de las lesiones con potenciales consecuencias para la visión o aún para la integridad ocular. Puede constituir además, un marcador de severidad de la enfermedad (32, 33)

La afectación ocular más frecuente es la Queratoconjuntivitis sicca asociada al síndrome de Sjogren, que se presenta en el 35 a 50% de pacientes con AR. Sin embargo, las complicaciones más graves (34) aparecen en la esclera, epiesclera y en la periferia corneal. Por lo general suelen ser procesos bilaterales en más de la mitad de los pacientes y usualmente se asocian con enfermedad avanzada, títulos altos de FR, VSG acelerada y mayor compro-

miso sistémico; la alteración histológica es el nódulo reumatoideo. Otras complicaciones oculares menos frecuentes son: uveítis anterior, queratopatía en banda, cataratas secundarias, edema palpebral, miositis orbitaria y parálisis transitoria de los nervios oculomotores.

En la queratoconjuntivitis sicca hay una disminución del componente acuoso de la lágrima, por infiltración linfocitaria de las glándulas lacrimales principales y accesorias debidas a una alteración de la función de la barrera epitelial corneal y una metaplasia escamosa, y los síntomas son los propios de la sequedad ocular, variando desde la sensación de escozor o cuerpo extraño a la de fotofobia o dolor; en ocasiones, la sequedad es tan intensa que la falta de protección lacrimal de la córnea produce erosiones y ulceraciones. El déficit de producción lacrimal puede ser evaluado mediante la prueba de Schirmer, considerándose anormal un resultado inferior a 5 mm en 5 minutos (32, 35); o por la tinción patológica con fluoresceína o Rosa de Bengala, que tiñe las áreas desvitalizadas del tejido epitelial de la córnea.

También puede haber Escleritis y Epiescleritis, que por lo general suelen ser procesos bilaterales en más de la mitad de los pacientes y usualmente se asocian con enfermedad avanzada, títulos altos de FR, VSG acelerada y mayor compromiso sistémico; la alteración histológica es el nódulo reumatoideo.

La epiescleritis, que puede ser nodular o difusa, se relaciona con la actividad de la enfermedad, es más benigna y no causa pérdida de la visión; aparece de forma aguda y produce molestias oculares leves y transitorias, causando dolor y enrojecimiento ocular pero no suele afectar a la agudeza visual.

Usualmente el paciente mejora al cabo de pocas semanas. Su prevalencia es aproximadamente del 0,08 %

La escleritis es un trastorno menos común pero mucho más serio que la epiescleritis, guarda relación con la severidad de la artritis y se asocia con vasculitis, y puede dar origen a una serie de complicaciones, una de las cuales es la escleritis necrotizante sin inflamación subyacente (escleromalacia perforante), en la que el tracto uveal se hernia a través de la esclerótica degradada. El diagnóstico de la escleritis debe hacerse oportunamente ya que puede llegar a producir ceguera, ocurre en un 0,6% de pacientes con AR y a veces es el síntoma de presentación. Puede presentarse con dolor periorbitario irradiado a la región temporal o la mandíbula. Por las características de la distribución de la vasculatura en el globo ocular, la escleritis afecta más frecuentemente la parte anterior del ojo (33, 36).

En la AR de larga evolución pueden presentarse diversas alteraciones en la córnea, más que en las demás enfermedades autoinmunes. Así pues, puede producirse una disminución progresiva de la suplencia vascular en el limbo esclerocorneal y en consecuencia se produce una reducción en la nutrición periférica de la cornea. Esto conlleva a una alteración en la cual el centro de la córnea conserva el grosor normal, pero hay un adelgazamiento marcado en la periferia, sin cambios en la transparencia, que tampoco conllevan alteraciones visuales (36).

4.- MANIFESTACIONES PULMONARES:

El pulmón es un órgano frecuentemente afectado en la AR (37). El primer reporte clínico de afectación pulmonar de la artritis reumatoide se realizó en 1948. En el año 1953 se reportó la observación de los clásicos nódulos pulmonares en la radiografía de tórax de mineros de carbón con artritis reumatoide, entidad conocida hoy en día como síndrome de Caplan, y en 1961 se reportó el primer caso de pulmón reumatoide. La frecuencia de los diferentes tipos de manifestaciones pulmonares es difícil de estimar, ya que dependen de la población estudiada (estudios basados en la comunidad frente a estudios basados en población hospitalaria) y de la sensibilidad de las pruebas utilizadas para el diagnóstico (estudios fisiológicos, radiografía de tórax, TAC de alta resolución) dada la naturaleza subclínica de muchas de estas manifestaciones. Generalmente ocurren en pacientes seropositivos y se producen debido al depósito de complejos inmunes a nivel de los capilares pulmonares.

ENFERMEDAD PLEURAL

La afectación pleural es la forma más común de participación pulmonar en la AR. Aunque muchos casos son asintomáticos, puede manifestarse como un dolor pleurítico con o sin derrame. Es más frecuente en varones con una evolución larga de la enfermedad, aunque en otros casos puede preceder a la enfermedad articular y ser la primera manifestación de la AR (38). La Pleuritis puede ocurrir en el 20% de pacientes y el derrame pleural generalmente es unilateral (usualmente izquierdo) en el 90% de casos. La mayoría de los derrames pleurales son de pequeño volumen y asintomáticos, siendo detectados sólo por radiografía de tórax. Suelen asociarse a una enferme-

dad activa y a la nodulosis subcutánea. El líquido pleural es un exudado aséptico con más de 3 gramos de proteínas, recuento celular inferior a 5.000 células xmm³ con predominio linfocitario, con factor reumatoideo positivo, niveles altos de deshidrogenasa láctica y niveles bajos de glucosa (inferior a 30 mg %) y de complemento. Por lo general el derrame pleural se reabsorbe de manera espontánea en algunas semanas, y sólo en algunos casos puede persistir durante años. El tratamiento depende de la sintomatología. La toracocentesis es recomendada en pacientes con derrames prolongados y/o sintomáticos, y para establecer un diagnóstico diferencial (infección, cáncer). El simple drenaje es generalmente suficiente, sin embargo, algunos pacientes necesitan un tratamiento más agresivo dado las posibles recidivas, estando indicados los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o corticoides por vía oral a dosis moderadas. En algunas situaciones de inflamación crónica, el engrosamiento pleural puede causar atrapamiento pulmonar, siendo preciso realizar una decorticación (38).

En casos de cavitación y ruptura de un nódulo reumatoide dentro del espacio pleural puede observarse la aparición de neumotórax. El tratamiento definitivo es quirúrgico.

En casos excepcionales puede producirse un neumomediastino espontáneo asociado a AR. Suele caracterizarse por la aparición de dolor precordial irradiado a cuello o la espalda, disnea, disfonía y odinodisfagia. Los signos que lo acompañan son el enfisema subcutáneo, la ausencia de matidez cardíaca a la percusión y el signo de Hamman (crujido sistólico precordial). Suele manejarse con oxígeno al 100 % (39).

NODULOS REUMATOIDES Y SINDROME DE CAPLAN

Los Nódulos Reumatoides Pulmonares constituyen la única manifestación específica de la AR. Son más frecuentes en los hombres que en las mujeres; generalmente son asintomáticos y tienden a localizarse en la periferia de los lóbulos superiores o del medio. Su tamaño es variable, desde algunos centímetros hasta minúsculos e infraradiológicos, y las manifestaciones clínicas dependen de sus posibles complicaciones: derrame pleural, neumotórax, fístula broncopleurales y cavitación. El 50 % de nódulos pueden cavitarse, no se calcifican y se asocian a nódulos subcutáneos y a la presencia de factor reumatoide. La biopsia por aspiración con aguja fina puede ser considerada para el diagnóstico de esta entidad, debido a su mínima invasión y a la información que brinda (40). Su histología es idéntica la de otros nódulos reumatoides, con un área central necrótica con fibrina rodeada de una palizada de células mononucleadas, a su vez rodeada de una zona de granulación con gran infiltrado inflamatorio, que se expande centrífugamente (41). El diagnóstico diferencial de los nódulos reumatoides pulmonares solitarios, dependiendo de las circunstancias clínicas, puede requerir la realización de una biopsia para descartar un proceso tumoral.

El Síndrome de Caplan se caracteriza por la presencia de múltiples nódulos pulmonares de gran tamaño, diseminados por ambos campos pulmonares, en pacientes con AR y neumoconiosis por exposición al polvo de carbón, sílice o asbesto (38). La prevalencia del síndrome de Caplan varía del 2 al 6 %. No existe tratamiento eficaz para este síndrome, pero el pronóstico es bueno.

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

La Enfermedad Pulmonar Intersticial suele manifestarse clínicamente de forma tardía en su evolución, cuando la fibrosis ya está presente, aunque se han descrito casos de evolución rápida y fatal. Su prevalencia ha sido reportada varias veces debido a los diferentes criterios y métodos utilizados para su diagnóstico. Por la radiografía de tórax ha sido apreciada entre el 1 y 12 % (41), mientras que por las pruebas de función respiratoria (espirometría) el 40 % de los pacientes con AR pueden presentar síntomas de enfermedad restrictiva. Se presenta más en el hombre, en la quinta a sexta décadas de la vida, y asociada a la nodulosis subcutánea y al factor reumatoide en suero.

Las manifestaciones clínicas son similares a las de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), siendo las más frecuentes la disnea de esfuerzo y tos no productiva. Otras manifestaciones menos comunes son la fiebre y el dolor torácico precordial (41). La exploración física revela crepitantes inspiratorios bibasales, acropaquias, signos de hipertensión pulmonar y de insuficiencia respiratoria. La patogénesis de la fibrosis pulmonar reumatoide se relaciona con la producción de mediadores inflamatorios, es más frecuente en presencia de ciertos genes HLA como HLA-BRB1 y quizás HLA-B40, y de factores no asociados a la AR como el tabaquismo y el fenotipo de alfa1-antritripsina. Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón restrictivo, desaturación durante el ejercicio y tardíamente, hipoxemia en reposo. La radiografía de tórax es normal en los estadios iniciales, pero a lo largo del curso de la enfermedad aparecen opacidades alveolares bibasales, patrón reticulonodular, patrón en panal de abeja y, finalmente, cambios de hipertensión pulmonar. La TAC de alta resolución detecta anormalidades más precozmente,

pudiendo discriminar entre un patrón en vidrio esmerilado –sugestivo de inflamación- y otro de cambios reticulares y en panal de abeja –sugestivo de fibrosis-, siendo por tanto muy sensible , encontrándose una correlación radiológico-patológica superior al 90 % (42). El lavado broncoalveolar es frecuentemente anormal en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial; el predominio celular linfocitario se asocia con un mejor pronóstico que el predominio de neutrófilos y eosinófilos.

La decisión de cuando comenzar el tratamiento se ve influida por la edad del paciente, la gravedad y rapidez de progresión de la enfermedad y la presencia de comorbilidades. El tratamiento se basa en la administración de prednisona (1- 1,5 mg/Kg/día, en dosis única), añadiendo inmunosupresores según la respuesta.

BRONQUIOLITIS OBLITERANTE CON NEUMONIA ORGANIZADA

La bronquiolitis obliterante con neumonía organizada es una bronquiolitis proliferativa que ocurre como respuesta a infecciones, tóxicos o factores desconocidos. Los pacientes presentan tos, disnea, malestar, pérdida de peso, fiebre y crepitantes a la auscultación. La velocidad de sedimentación globular (VSG) está generalmente elevada. La radiografía de tórax, a pesar de ser inespecíficas, muestra infiltrados parenquimatosos bilaterales, con volúmenes pulmonares conservados. La tomografía axial computarizada muestra consolidaciones parcheadas uni o bilaterales, a menudo periféricas. Las pruebas de función pulmonar muestran un patrón restrictivo, con la difusión pulmonar de CO disminuida e hipoxemia. El diagnóstico puede realizarse por biopsia transbronquial, pero en ocasiones es necesaria una biopsia pulmonar, abierta o por toracoscopia. La biopsia muestra tapones polipoides

intraluminales de tejido fibroblástico inmaduro dentro de los bronquiolos respiratorios. El pronóstico de los pacientes con AR y bronquiolitis obliterante con neumonía organizada es favorable, con una respuesta rápida a prednisona en dosis de 0,5 a 1 mg/Kg/día. En casos aislados, por su resistencia, hay que considerar tratamiento citostático (43).

OBSTRUCCION DE LA VIA AEREA SUPERIOR

Es más común en mujeres con AR de evolución prolongada. Mediante la exploración laringoscópica es posible demostrar anomalías en las articulaciones cricoaritenoides hasta en un 75 % de los pacientes, aunque sólo la mitad refieren síntomas. Menos habituales son los nódulos reumatoides en las cuerdas vocales o la vasculitis afectando a los nervios recurrentes o vago.

La afectación de la articulación cricoaritenoides se caracteriza por dolor de garganta, sensación de cuerpo extraño (que empeora al toser, hablar o deglutir), estridor, disfonía y odinofagia. Cuando el edema laríngeo y la inmovilización aritenoides son extensos puede aparecer disnea. El estridor empeora con el sueño. Sin embargo, no suelen manifestarse hasta que la obstrucción es significativa. El diagnóstico de la obstrucción de la vía aérea superior se efectúa mediante laringoscopia y valoración de la curva flujo-volumen (44, 45).

BRONQUIOLITIS OBLITERANTE

La bronquiolitis obliterante es una situación rara, generalmente fatal, caracterizada por estrechamiento progresivo y concéntrico de los bronquiolos membranosos. Su naturaleza es distinta de la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, y se ha reconocido en pacientes con AR asociada al tratamiento con D-penicilamina, sales de oro, sulfasalazina o sin tratamiento (46). El paciente presenta disnea de evolución rápida y tos seca intensa. La exploración física incluye crepitantes inspiratorios y un clásico crujido me-soinspiratorio breve. Las pruebas de función respiratoria muestran una obstrucción al flujo aéreo con difusión normal e hipoxemia. La radiografía de tórax puede ser normal, mostrar sólo una hiperinflación o, en ocasiones, infiltrados intersticiales. La TAC de alta resolución puede mostrar extensas bronquiectasias, de patrón cilíndrico, con opacificación del espacio aéreo y disminución de la densidad del tejido pulmonar, y una atenuación de la vasculatura periférica por atrapamiento de aire y oligoemia secundaria. El compromiso de este tipo afecta a veces los lóbulos pulmonares inferiores y medio (43). Los hallazgos patológicos en la biopsia transbronquial o en la biopsia pulmonar abierta incluyen bronquiolitis constrictiva con infiltración linfocítica. El pronóstico y la respuesta al tratamiento son malos. Sin embargo, debe intentarse el tratamiento con corticoides a dosis altas, como prednisona 1- 1,5 mg/Kg/día, con o sin ciclofosfamida (100 mg/día).

MISCELANEAS

Otras manifestaciones menos habituales son: las bronquiectasias, la hipertensión pulmonar asociada a la enfermedad pulmonar inflamatoria, la enfermedad fibrobullosa apical, y el cáncer pulmonar (47).

5.- MANIFESTACIONES CARDIACAS:

Las complicaciones cardiacas pueden presentar un amplio espectro dependiendo de que parte anatómica del corazón se afecte: pericardio, miocardio, válvulas y arterias coronarias, derivadas ya sea de inflamación aguda o crónica. A nivel de pericardio, con frecuencia se presenta derrame crónico asintomático más que pericarditis aguda encontrando una incidencia del 0,34 %. Su incidencia oscila entre el 1,6 y el 2,4%. Se asocia en mayor porcentaje a personas de edad avanzada, pacientes con AR de larga evolución, pacientes con nódulos reumatoides y factor reumatoide positivo. En cuanto a las características del líquido pericárdico es sanguinolento con leucocitos 30.000/mm con predominio de neutrófilos, la glucosa disminuida con respecto a la sérica. El curso de esta entidad es favorable aunque puede presentar recurrencias hasta en un 15 % de los pacientes. Entre los factores desencadenantes tenemos la retirada brusca de corticoterapia, sales de oro, inicio de anticoagulación e intervenciones quirúrgicas. Es frecuente la clínica de disnea, hipotensión y ortopnea. Hay que plantear el diagnóstico diferencial con tuberculosis y neoplasias. En la primera, la confirmación se la realizará aislando el bacilo en el cultivo de Lowenstein; los niveles de ADA puede estar elevados pero carece de especificidad; en cuanto a las neoplasias, los marcadores tumorales como el Ca 125 puede encontrarse en procesos sea digestivos o ginecológicos, pues tanto ADA como Ca 125 pueden estar falsamente elevados en procesos inflamatorios , como la AR, ya que las células mesoteliales activadas pueden producir estos antígenos carbohidratados (49,50). La miocarditis puede presentarse como enfermedad granulomatosa

o intersticial, no se asocia con falla cardíaca congestiva, se encuentra hasta en un 20% de las autopsias (50). Ocasionalmente se puede hallar trastornos de la conducción, como Bloqueos de Rama o Aurículo-Ventriculares, debidos a la presencia de granulomas en el tabique, siendo más frecuentes en pacientes con enfermedad erosiva con presencia de nódulos. La valvulitis aórtica inflamatoria progresiva, avanza hasta hacer necesario el reemplazo valvular en un término menor de 5 años (51, 52), la mayoría de los pacientes tenían compromiso extraarticular asociado y de estos la mitad fallecieron debido a isquemia e infarto del miocardio. (53). Por ecocardiografía se han encontrado anomalías funcionales de la válvula mitral en 40% de los casos. La arteritis coronaria se puede encontrar en 20% de las autopsias. Dentro de las causas potenciales propuestas para enfermedad coronaria se incluyen: el estado inflamatorio sistémico, el uso de corticoides los cuales pueden acelerar la aterosclerosis, y posiblemente el uso de metotrexate al elevar los niveles circulantes de homocisteína (55, 56).

6.- VASCULITIS:

La primera descripción de una arteritis reumatoide la realizaron Pitres y Vallard en los nervios periféricos en 1886. Sin embargo, la observación más importante de la arteritis sistémica que produce una neuropatía periférica, como una complicación de la artritis reumatoide, fue hecha por Bail en 1954. La vasculitis reumatoide es una manifestación infrecuente de la AR que compromete los vasos sanguíneos de todo tamaño, particularmente las arterias pequeñas, vénulas, arteriolas, capilares, vasa vasorum y las arterias

digitales (57, 58). Usualmente aparece entre los diez y quince años de inicio de la enfermedad. Todas las capas de la pared vascular están infiltradas pudiendo encontrar incluso diferentes grados de necrosis (58). Las características clínicas son heterogéneas, incluyen síntomas constitucionales como febrícula, adinamia, pérdida de peso, astenia, asociado a mononeuritis, infarto de piel y ulceración (57, 60). Epidemiológicamente, la vasculitis reumatoide ocurre en menos del 1%. Así, tenemos un estudio realizado en Colombia por el profesor Mario Peña (59), el cual encontró 27 casos (1,35%) de vasculitis en 2000 pacientes con artritis reumatoide, de los cuales 16 presentaban vasculitis digital en las manos y pies, 9 con infarto del miocardio y 2 con trombosis meséptica.

CARACTERISTICAS CLINICAS

La vasculitis reumatoide puede presentarse en diversas formas tales como:

- a. Arteritis digital (desde hemorragia en astilla hasta la gangrena)
- b. Ulceración cutánea:
 - 1- Maleolar
 - 2- No maleolar
 - 3- Piodermia gangrenosum
- c. Púrpura palpable (vasculitis leucocitoclástica)
- d. Neuropatía periférica
 - 1- Mononeuritis múltiple
- e. Miopatía
- f. Arteritis visceral (corazón, pulmón, intestino, riñón, bazo, etc.)
- g. Vasculitis del sistema nervioso central:

1. Encefalopatía aguda o subaguda
2. Simula una esclerosis múltiple
3. Simula una masa que ocupa espacio.

FACTORES DE RIESGO PARA VASCULITIS REUMATOIDE

Entre algunos factores de riesgo para desarrollar la vasculitis reumatoide se encuentran sexo masculino, títulos altos de factores reumatoides (IgG, IgM), enfermedad erosiva y progresiva, nódulos reumatoides, hiperviscosidad, títulos altos de factor de necrosis tumoral alfa, asociación con el síndrome de Felty, sedimento urinario anormal, infartos digitales, compromiso del SNC o visceral, y escleritis.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa en el estudio histopatológico, realizando biopsia sea de músculo, recto, glándula salival (61, 62, 63). Dentro de las pruebas no invasivas disponemos de: complejos inmunes circulantes, componentes del complemento, anticuerpos antiendoteliales, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo y moléculas de adhesión circulantes (64, 65, 66).

TRATAMIENTO

Entre las opciones terapéuticas para manejo de vasculitis reumatoide refractaria está la combinación de dosis altas de corticoides con inmunosupresores, de los cuales los más usados son la azatioprina y la ciclofosfamida (64, 67, 68).

7.- MANIFESTACIONES NEUROMUSCULARES:

La afección neurológica y muscular no es rara en la AR, pero su reconocimiento clínico puede ser difícil debido a que el dolor, la rigidez articular y la disminución de la fuerza ya son síntomas de la enfermedad. Por tal motivo, su presentación depende del mecanismo patogénico involucrado, teniendo desde las neuropatías por atrapamiento hasta la afección del SNC secundaria a compromiso inflamatorio de tipo vasculítico (69, 70). Así pues tenemos:

I. Neuropatía Periférica

A. Por atrapamiento.

1. Síndrome del túnel del carpo
2. Síndrome del túnel del tarso
3. Otras neuropatías por compresión

B. Neuropatías Periféricas Angiopáticas

- 1.- Neuropatía sensorial distal
- 2.- Neuropatía combinada sensorio-motora

C. Neuropatía autonómica

II. Compromiso del Sistema Nervioso Central

A. Medular

- 1.- Por atrapamiento
- 2.- Mielitis transversa

B. Encefálico.

NEUROPATIAS PERIFERICAS

Se han identificado tres patrones distintos de compromiso del nervio periféri-

co en la AR. La forma más frecuente es la neuropatía por atrapamiento, en donde el nervio afectado se presiona sobre una estructura ósea o fibrosa, originada por la inflamación y el edema de la membrana sinovial, ligamentos o vainas tendinosas; así mismo, la sinovitis erosiva dada por la deformidad articular contribuye a incrementar esta lesión. Las otras dos neuropatías tienen como mecanismo patológico una lesión vascular, correspondiendo a las neuropatías angiopáticas sensorial-distal y la combinada sensorio-motora (71), reportadas en menor frecuencia que las anteriores, observándose entre un 1 y 18% de los pacientes con artritis reumatoide.

SINDROME DEL TUNEL DEL CARPO

Resulta de la compresión del nervio mediano dentro del túnel del carpo, sus causas son la sinovitis, tenosinovitis de los tendones flexores de los dedos (73). Los síntomas en un inicio son de tipo sensorial refiriendo el paciente disestesias, parestesias y sensaciones de entumecimiento, quemazón o dolor principalmente en horas de la noche. Si el compromiso es severo se produce dolor irradiado inclusive a antebrazo, hombro y cuello. El compromiso motor es de aparición tardía con atrofia de los músculos de la región tenar y debilidad para los movimientos de oposición del pulgar. Las maniobras semiológicas utilizadas en estos casos son el signo de Tinel y la maniobra de Phalen (74). El diagnóstico se confirma con estudio electrofisiológico, ultrasonido y RMN.

SINDROME DEL TUNEL DEL TARSO

Es el resultado de la tenosinovitis, inflamación y edema del retináculo flexor,

los pacientes manifiestan parestesias dolor y sensación de quemadura en plantas y dedos; el momento de examinar al paciente es factible provocar dicha sensación por presión del nervio detrás del maléolo interno o el signo de Tinel por percusión del nervio en dicho sitio (72, 75).

OTRAS NEUROPATIAS POR COMPRESION

Son poco usuales y entre las principales tenemos: el compromiso del nervio interóseo anterior, donde una rama motora del mediano, produce dolor en el antebrazo y debilidad en la flexión en los dedos índice y medio. El nervio cubital puede ser atrapado en el codo, produciéndose trastornos sensoriales en la superficie cubital de la mano y la mitad interna del cuarto dedo, así como, debilidad en abducción de la muñeca, aducción del pulgar, y aducción y oposición del quinto dedo.

Otras neuropatías por atrapamiento se pueden presentar en pacientes que presentan grandes quistes de Baker, las cuales pueden producir daño del nervio peróneo común o del tibial. La afección del peróneo común produce déficit sensorial en la región lateral de la pierna y dorso del pie. En el caso de compromiso del nervio tibial, está comprometida la flexión de los dedos y la flexión plantar e inversión del pie, que pueden asociarse a defectos sensoriales en plantas, talones y zona posterolateral de la pantorrilla (71).

8.- MANIFESTACIONES RENALES:

La afectación renal en la AR es poco común, aunque se la ha descrito entre el 7% y el 34% de pacientes, convirtiéndose en una causa frecuente de mortalidad, siendo la amiloidosis la principal alteración encontrada. Las alteraciones más frecuentemente observadas se deben a los fármacos utilizados en su tratamiento: sales de oro, D-penicilamina, ciclosporina, AINEs y analgésicos. La microalbuminuria relacionada con la enfermedad o con el tratamiento puede estar presente hasta en el 25% de los pacientes con AR, y puede ser un marcador de actividad de la enfermedad (76).

La afectación renal en la AR puede manifestarse con cuadros clínicos muy variables, que van desde el paciente asintomático, permaneciendo indetectables y con deterioro lento de la función renal, hasta llegar en algunos casos a la insuficiencia renal crónica (77, 78). Otras veces puede manifestarse en forma de síndromes edematosos nefrótico o nefrítico, trastornos electrolíticos, o hipertensión arterial de etiología no precisada. (79, 80).

NEFROPATIAS PRIMARIAS:

AMILOIDOSIS

Esta es una anomalía caracterizada por el depósito de material proteináceo insoluble (amiloide) en la matriz extracelular a nivel glomerular, que conduce a la alteración funcional y estructural.

Su incidencia se ha estimado en aproximadamente 5 a 10% de los pacientes, con una prevalencia que puede llegar hasta el 50% de los pacientes con proteinuria. Se considera que su presentación está relacionada con la severidad y el tiempo de evolución de la enfermedad, y la capacidad del paciente

para aclarar el componente sérico amiloide, lo que está genéticamente determinado (81, 82).

Clínicamente se manifiesta en forma de un síndrome nefrótico, aunque también puede provocar una disminución de la depuración de creatinina, hematuria, hipertensión y alteraciones de los electrolitos, ocurriendo este último por el depósito en los túbulos. Su diagnóstico definitivo se realiza por biopsia renal. Por lo general el pronóstico es pobre, con una mortalidad cercana al 50% a los 5 años, debida a la escasa respuesta al tratamiento farmacológico, mismo que incluye el clorambucil, la ciclofosfamida, el metotrexate y los corticoides (81, 83).

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

Fue descrita inicialmente como glomerulonefritis reumatoide por Baggestoss y Rosenberg en 1943, quienes la encontraron en 19 de 30 pacientes examinados. Está relacionada con el tiempo de evolución, el estadio de la enfermedad y la presencia del factor reumatoide positivo. Estudios posteriores hallaron varias formas específicas como la membranoproliferativa, no asociada a la toxicidad medicamentosa membranosa. Otros autores encontraron las formas membranosa, mesangial, mesangial por IgA, y la necrotizante focal, aunque resulta difícil excluir la posibilidad de que se deban a toxicidad por medicamentos, sobre todo por los AINEs (77, 79, 84, 85).

Una de las formas más frecuentes es la glomerulonefritis mesangial, descrita en el 28 hasta el 71% de los pacientes estudiados, que se manifiesta principalmente por proteinuria o hematuria aisladas persistentes (85). La glomeru-

lonefritis mesangial por IgA se asocia con la presencia de HLA-DR4, y tiene una prevalencia de hasta el 5%.

La glomerulonefritis proliferativa es muy rara, presentándose más frecuentemente cuando existen síndromes de sobreposición, como el Síndrome de Sjogren y el Lupus Eritematoso Sistémico.

VASCULITIS

Aunque el riñón no es un órgano diana en la vasculitis reumatoide, se han descrito casos de glomerulonefritis necrotizante sin depósitos inmunes. Así, en los pacientes con vasculitis sistémica el compromiso renal se puede detectar entre el 20 y 50% de los casos (79, 80), pudiendo manifestarse como un cuadro de insuficiencia renal grave con proteinuria y hematuria de rápida progresión (86, 87) asociado a la presencia de altos títulos de factor reumatoide, erosiones articulares, crioglobulinas, complejos inmunes, C3 bajo y manifestaciones extra-articulares, especialmente nódulos reumatoides. El diagnóstico se confirma con la biopsia renal, y el tratamiento incluye los glucocorticoides en altas dosis y citostáticos como la ciclofosfamida, con respuestas variables (87, 88).

NEFROPATIAS SECUNDARIAS :

En los pacientes con AR las nefropatías secundarias son muy importantes, considerándose que podrían ser la primera causa del compromiso renal, al ser relacionadas con la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, aterosclerosis y frecuentemente con los medicamentos que se administran para el control de la actividad de la enfermedad, tales como los AINEs, sales

de oro, D-penicilamina, ciclosporina, etc., y cuya toxicidad puede estar asociada en parte por factores genéticos como las moléculas HLA-DRW2 y DRW3 (79, 84).

AINES

Los efectos secundarios de los AINEs están relacionados con su capacidad para inhibir la producción renal de las prostaglandinas por la vía de la ciclooxigenasa, dando como resultado una disminución del flujo sanguíneo renal que puede producir necrosis papilar y disminución de la filtración glomerular, presentando mayor toxicidad los que tienen acción principalmente sobre la isoenzima COX-1. Un segundo tipo de efecto adverso por AINEs está dado por una reacción idiosincrásica acompañada de nefritis intersticial y proteinuria masiva, pudiendo presentarse fenómenos de hipersensibilidad como fiebre, eritema cutáneo y eosinofilia. El tercer mecanismo de toxicidad renal puede ser por la precipitación intratubular de ácido úrico en el caso de suprofén o de metabolitos del benoxaprofén (89, 90).

SALES DE ORO

Las complicaciones renales en pacientes que reciben sales de oro comprenden proteinuria transitoria (0 a 26%), hematuria microscópica (1-12%), que pueden ser reversibles inicialmente, y algunos pueden llegar a presentar síndrome nefrótico (85). La proteinuria puede presentarse en cualquier momento, pero en el 85% de los casos aparece en los primeros 24 meses, siendo más frecuente entre el cuarto y el sexto. Cuando se presenta síndrome nefrótico éste puede persistir hasta 18 meses después de la suspensión

del tratamiento (91). El pronóstico de la nefropatía por oro es bueno si se detecta precozmente y se suspende el tratamiento (92).

La nefropatía más frecuentemente relacionada con oro es la glomerulonefritis membranosa (70%), que se caracteriza por presentar en la biopsia renal depósitos electrodensos subepiteliales y la fusión de las células epiteliales, en algunos casos con engrosamiento de la membrana basal glomerular. En la inmunofluorescencia se observa depósitos granulares de IgG y complemento, y con menor frecuencia de IgA e IgM (92).

D-PENICILAMINA

El compromiso renal a ella atribuido se ha descrito hasta en el 30% de pacientes con AR, y su principal hallazgo es la proteinuria entre el 6 y 30% de los pacientes, presentando un rango nefrótico hasta en el 70% de los casos (85, 93). La proteinuria se presenta más frecuentemente en los primeros 12 meses y no se correlaciona con la dosis.

La nefropatía identificada más frecuentemente es la glomerulonefritis membranosa (88%), considerándose que la D-penicilamina puede producir estimulación policlonal de las células B y producción de anticuerpos contra la membrana basal glomerular. En otros casos se han encontrado depósitos de complejos inmunes, y además, se plantea que el medicamento podría actuar como un hapteno (79, 80 ,85 , 93, 94).

METOTREXATE

Utilizado a altas dosis el metotrexate se ha encontrado que puede desencadenar una falla renal, producida por su cristalización en los túbulos renales, situación observada más frecuentemente en los pacientes deshidratados.

Cuando se utiliza en dosis bajas, como en el caso de los pacientes con AR, se ha visto que puede producir una disminución de la filtración glomerular e incluso daño tubular, especialmente cuando el paciente tiene otros factores de riesgo como la edad (mayores de 65 años), enfermedades concomitantes o medicamentos nefrotóxicos (95, 96).

ANTIMALARICOS

Los pacientes que reciben tratamiento con cloroquina pueden presentar disminución de la depuración de creatinina en un 10%, sobre todo los pacientes mayores de 60 años, en quienes puede llegar a disminuir hasta el 20%.

CICLOSPORINA

La reacción secundaria principal causada por este fármaco es la disminución de la depuración de creatinina, entre un 17 al 40%, que podría ser secundario a fenómenos de vasoconstricción, elevación de la producción de protocolo, la pérdida de la integridad de la membrana mitocondrial, aunque su mecanismo exacto no se conoce. Clínicamente puede manifestarse como insuficiencia renal aguda, donde el factor de vasoconstricción sería predominante, o como una lesión crónica en la cual los otros mecanismos producirían la fibrosis intersticial focal y la atrofia tubular.

CICLOFOSFAMIDA

Es utilizada principalmente en pacientes con AR y vasculitis, puede inducir a hematuria por alteración de las vías urinarias y se describe a largo plazo el aumento de las malignidades.

9.- MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES:

La AR puede presentar manifestaciones en todo el tracto gastrointestinal, el sistema hepatobiliar y el páncreas, que pueden ser secundarias a la enfermedad, a las infecciones concomitantes (hepatitis B,C) o a los medicamentos. Su incidencia varía de acuerdo a la población analizada, describiéndose en algunas series hasta en el 35% de los casos (97, 98).

Las manifestaciones clínicas comprenden náuseas, vómito, epigastralgia, dolor abdominal difuso, hemorragias de las vías digestivas altas o bajas, ictericia, hipoalbuminemia, e incluso cuadros de diarrea crónica con síndrome de mala absorción (97, 99).

A nivel del esófago pueden presentarse alteraciones del peristaltismo, disminución de la presión del esfínter esofágico inferior y hernia hiatal, especialmente cuando se asocia la AR a Raynaud o a la Escleroderma. Además, se han descrito úlceras esofágicas en pacientes con síndrome de Felty (100).

A nivel gástrico y duodenal se presentan síntomas secundarios a gastritis aguda y úlceras gastroduodenales, que pueden ser secundarias a vasculitis o más frecuentemente estar asociadas a medicamentos como los AINEs. En el caso de los pacientes con AR que reciben AINEs, se presentan síntomas de dispepsia en los primeros seis meses de tratamiento, entre el 5 y 15%, llevando en ocasiones a la suspensión del mismo (101).

En el duodeno se han descrito ulceraciones, hallándose en los estudios de patología un incremento en el número de linfocitos epiteliales, con más de 40% de infiltración celular del corion y atrofia de las vellosidades en el 37,5% de los pacientes, similar a los hallazgos del síndrome de Sjogren (102).

En el colon pueden presentarse cuadros de enfermedad diarreica aguda secundarios a los AINEs o a algunos medicamentos inductores de remisión como la leflunomida (103). También pueden presentarse cuadros de pseudoobstrucción, mala absorción, enteropatía perdedora de proteínas y hemorragia gastrointestinal relacionadas con la amiloidosis. El diagnóstico de la amiloidosis requiere la realización de una biopsia.

Uno de los compromisos más frecuentes es el hepático, por causas múltiples, hasta en el 43% de los casos de enfermedades autoinmunes. Las alteraciones comprenden desde la elevación transitoria de las aminotransferasas como en el caso de los medicamentos, hasta la insuficiencia hepática severa con fibrosis hepática e hipertensión portal.

Se han identificado muchos medicamentos asociados con la hepatotoxicidad, tales como los AINEs, el metotrexate, la sulfazalacina, la azatioprina, los antimaláricos y la leflunomida; su grado de toxicidad varía según el tiempo de exposición al medicamento, a los factores genéticos, y a las condiciones idiosincrásicas, por lo que se debe realizar seguimiento con pruebas de función hepática para detectar precozmente las lesiones y evitar las alteraciones de forma permanente (104).

10.- MANIFESTACIONES CUTANEAS:

La artritis reumatoide posee un amplio espectro de manifestaciones cutáneas, algunas de ellas asociadas a la enfermedad y otras relacionadas con los medicamentos o con los procesos infecciosos (105).

Dentro del grupo de lesiones relacionadas con la enfermedad se incluyen los nódulos reumatoides, las pápulas reumatoides, la dermatitis reumatoide neutrofílica y la vasculitis, caracterizándose esta última por presentar úlceras cutáneas y necrosis digital. Estas manifestaciones cutáneas se presentan en el 10 a 35% de los pacientes (105, 106).

La lesión más frecuente es el nódulo reumatoide y se presenta entre el 20 y 35% de los casos. Clínicamente se caracteriza por presentarse en áreas de presión o trauma, especialmente en los codos, los pies y el área sacra, aunque pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo incluyendo la laringe, la esclera y el sistema nervioso central. Histológicamente presentan un área de necrosis central, rodeada por los fibroblastos y en el área externa se halla una cápsula rica en colágeno con colecciones perivasculares de células inflamatorias crónicas. Dentro de su mecanismo de producción se ha determinado que, inicialmente se produce un compromiso vasculítico, mediado por los complejos inmunes y las citoquinas a nivel arteriolar, y posteriormente ocurre todo el proceso de la fibrosis (105, 107). La presencia de nódulos reumatoides le confiere un mal pronóstico al paciente, debido a que se ha encontrado que se asocia a formas erosivas, con altos títulos del factor reumatoide (108).

Las pápulas reumatoides fueron descritas por Smith en 1989, hallando en los estudios patológicos cambios que sugerían la presencia de vasculitis leu-

cocitoclástica, el depósito de inmunoglobulinas y el complemento en los vasos sanguíneos (106, 107).

La nodulosis reumatoide también se la encontrado relacionada con las reacciones adversas a los medicamentos, especialmente al metotrexate, en pacientes que lo recibían crónicamente, desapareciendo al suspender el medicamento si éste es su origen, de lo contrario permanecen (109).

La dermatitis reumatoide neutrofílica es una manifestación rara de la AR, habiendo sido descrita en 1978 por Ackerman. Luego fue incluída dentro del espectro de las reacciones neutrofílicas vasculares descritas por Jorizzo y Daniels, caracterizada por la leucocitosis y la leucoclasia dérmica sin la vasculitis. Se presenta en pacientes con AR severa, pero las lesiones cutáneas pueden ser asintomáticas. Se desconoce su etiopatogenia, pero se plantea que juega un papel importante en la activación de los complejos inmunes, la migración y la adhesión celular y la liberación de citoquinas (110).

La vasculitis cutánea se presenta dentro del contexto del compromiso sistémico, siendo muy importante tener presente que ocurre en cerca del 85% de los pacientes con este compromiso (111). Clínicamente los pacientes pueden presentar lesiones ulceradas de rápida progresión, ocasionando necrosis de los pulpejos e incluso infartos digitales con pérdida de las extremidades.

Otro grupo de lesiones cutáneas, y quizás más frecuentes, está asociado a los medicamentos, presentándose como reacciones de hipersensibilidad, cuyas características clínicas van desde la urticaria simple que puede mejorar en días, hasta reacciones de la toxicodermia severa con compromiso de la vida del paciente. Estas reacciones se han descrito más frecuentemente

asociadas a las sales de oro, la penicilamina, la sulfazalacina y los AINEs (112). Desde el año 2004 se han reportado también casos con lesiones cutáneas ulceradas durante la administración de etanercept y leflunomida (113, 114).

Finalmente, se han identificado en los pacientes con AR lesiones secundarias a procesos infecciosos bacterianos, micóticos e incluso por micobacterias. Por tal razón, ante la presencia de lesiones en piel se sugiere realizar los estudios encaminados a analizar si corresponden a la actividad de la enfermedad o tienen otra etiología (105, 110).

FACTORES PRONOSTICOS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de origen desconocido, caracterizada por una poliartritis simétrica que afecta a pequeñas y grandes articulaciones, con tendencia a la cronicidad y evolución hacia la deformación y destrucción articular. La etiología es multifactorial, y requiere la interacción entre factores genéticos y estímulos antigénicos, probablemente exógenos, todavía desconocidos (115). Su distribución es universal y se estima que la prevalencia mundial está en torno al 0,8%, siendo su incidencia de aproximadamente 0,5/1.000 habitantes al año (116, 117). Además, la calidad de vida está reducida en la mayoría de los pacientes, que habitualmente tienen una alteración de la capacidad funcional con dificultad para el trabajo y aumento de la mortalidad.

La AR es una enfermedad clínicamente muy heterogénea con importantes diferencias no sólo entre pacientes, sino también en el mismo paciente en distintas fases de la evolución. Este fenómeno pone de manifiesto dos ca-

racterísticas importantes de este tipo de procesos: la dificultad de describir el curso natural de la enfermedad y, por tanto, la dificultad de predecir su evolución *a priori*, aspecto de gran importancia si se quiere alterar de una forma eficaz el curso de la enfermedad. En los últimos años, la información de los estudios de cohortes con enfermos que fueron incluidos en la fase inicial de su enfermedad (artritis de reciente comienzo) ha mejorado notablemente nuestro conocimiento sobre el curso de la enfermedad, si bien quedan todavía muchas cuestiones que aclarar (118).

La necesidad de establecer el pronóstico en la AR, al igual que en otras enfermedades incurables aunque tratables, tiene implicaciones no sólo para el propio paciente que le permitirán una mejor adaptación a los cambios sociales, económicos, laborales y emocionales que conlleva la enfermedad, sino también para el propio médico, ya que posiblemente repercutirá en el tratamiento del paciente, en la estrategia terapéutica a seguir y en la valoración del riesgo-beneficio (119). Bajo estas premisas, se han realizado diversos estudios en los últimos años, en un intento de establecer el pronóstico de la AR. Es indudable que, aquellos pacientes con un curso más desfavorable, presentan con mayor frecuencia determinados factores pronósticos al inicio de la enfermedad, que aquellos con una mejor evolución y respuesta favorable a la terapia antirreumática (118, 120).

El pronóstico de la AR es, por tanto, muy variable de unos pacientes a otros. Algunas estrategias de tratamiento, más agresivas, mejoran el pronóstico de la AR cuando se utilizan de forma precoz en pacientes con un riesgo elevado de enfermedad grave, entendida en términos de incapacidad funcional, le-

sión estructural y/o mortalidad. La decisión de usar o no estas estrategias agresivas deben basarse en el pronóstico de cada paciente en concreto. Dado que la mayor parte de alteraciones radiológicas y, en menor grado, de pérdida de la capacidad funcional, ocurre en los 2 o 3 primeros años de evolución, cuanto antes se formule un pronóstico sobre la enfermedad antes se estará en disposición de tomar una decisión fundada sobre la estrategia de tratamiento más adecuada. Por todo ello, como el pronóstico depende en bastante medida de un tratamiento precoz (a poder ser antes de la aparición de secuelas radiológicas) probablemente el diagnóstico precoz sea el factor pronóstico más importante (120, 121, 122). Esta sola razón justifica el auge actual de las consultas destinadas a atender las artritis de reciente comienzo (120, 123, 124). Así, diversos estudios, como el de Houssien et al (125), han demostrado que la derivación de los pacientes a una consulta de reumatología durante el primer año desde el inicio de la sintomatología mejora su capacidad funcional, comparada con la de los pacientes que fueron remitidos más tardíamente (125). Otros autores han observado que los enfermos que no habían sido tratados por reumatólogos presentaban una mayor discapacidad (126). En conclusión, para un adecuado funcionamiento de todo el sistema de atención precoz es fundamental la formación y educación de los médicos de atención primaria (127, 128).

FACTORES DE MAL PRONOSTICO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

1.- FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS:

1.1.- SEXO FEMENINO

En general la mayoría de los estudios coinciden en un peor pronóstico de la AR en mujeres (121, 129), aunque existe un subgrupo de varones con una enfermedad altamente discapacitante (130). Ser mujer se asocia a presentar incapacidad funcional 4 años después del comienzo de la enfermedad (131, 132). Sin embargo, no todos los estudios de cohortes han logrado reproducir este hallazgo, por lo que parece probable que el sexo femenino esté ligado a otros factores pronósticos.

1.2.- EDAD

Es un factor pronóstico controvertido. Aunque no existe unanimidad entre los distintos estudios, no parece haber diferencias sustanciales en la gravedad de la enfermedad entre las AR de comienzo en ancianos (mayores de 60-65 años) y en adultos más jóvenes (131, 132).

1.3.- BAJO NIVEL DE ESTUDIOS

Se asocia a un aumento de la mortalidad de la enfermedad. No tener estudios secundarios, se asocia a una disminución de más del 50% de la capacidad funcional (131, 133). Según Glave Testino et al (134), tener menos de 6 años de educación formal se asocia a formas graves de AR.

1.4.- GENOTIPO HLA

La presencia de HLA-DR4 y/o epítipo compartido se ha asociado a una mayor lesión estructural en pacientes con AR, especialmente en los países anglosajones (135, 136). La homocigosidad para el epítipo, especialmente en los alelos DR 0401 y DR 0404, se asocia con formas más graves de AR, más concretamente con manifestaciones extraarticulares, como los nódulos reumatoides, la vasculitis, el síndrome de Felty (136, 137), un mayor desa-

rollo de erosiones radiológicas (138, 139). No obstante, no existe unanimidad sobre el valor pronóstico del genotipo HLA en la práctica clínica. Para algunos autores, su determinación en pacientes con artritis de inicio aportaría una información adicional útil, sobre todo para la predicción de la lesión estructural (136, 140).

2.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA ENFERMEDAD:

2.1.- FACTOR REUMATOIDE POSITIVO

Las AR seropositivas para el factor reumatoide, especialmente a títulos elevados, suelen tener un curso clínico más desfavorable, con mayor lesión estructural articular y mayor frecuencia de manifestaciones extraarticulares que las seronegativas (131, 141). Según un estudio realizado por Van der Heijde en 1.995 (141), el factor reumatoideo positivo a partir de 1/80 o 60 U por nefelometría, se asocia con la aparición de erosiones. Un factor reumatoide persistentemente elevado se asocia con más erosiones a los 6 años de seguimiento. La presencia de factor reumatoide IgA positivo, a 3 años del inicio de los síntomas, se correlaciona con la existencia de más erosiones, peor puntuación en el Health Assessment Questionnaire (HAQ) y un mayor número de articulaciones dolorosas y tumefactas. Cuando se analizan poliartritis de reciente comienzo, el factor reumatoide se constituye como el principal factor que predice la persistencia de la enfermedad y la situación contraria, la seronegatividad predice altos índices de remisión.

2.2.- NUMERO ELEVADO DE ARTICULACIONES TUMEFACTAS

Un número mayor de 20 articulaciones tumefactas al inicio de la enfermedad predice la actividad futura, incluso la mortalidad (142). La inflamación acu-

mulativa de articulaciones se asocia a una progresión de la lesión radiológica en un año (142).

2.3.- DURACIÓN DE LA ARTRITIS

Esta es una de las variables que más se repite en AR establecida y estaría relacionada, en buena medida, con el retraso en la introducción de la terapia antirreumática.

2.4.- ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE LA ENFERMEDAD

Los pacientes con mayor actividad de la sinovitis, medida por el número de articulaciones inflamadas o índices compuestos de actividad (Ritchie, Disease Activity Score, Mallya, etc.) suelen tener un peor pronóstico (143, 144). Como en el caso de la discapacidad, es difícil establecer el umbral de actividad que podría predecir una enfermedad grave o no. La participación de un número importante de articulaciones, así como de articulaciones grandes, se relacionaría con una evolución más grave; por el contrario, aquellos pacientes con pocas articulaciones inflamadas, y de pequeño tamaño, tendrían un mejor pronóstico (119, 145). Cabría incluir los marcadores biológicos de inflamación dentro de este contexto, ya que suelen estar correlacionados con la actividad clínica de la enfermedad. Así, un valor de PCR dos veces por encima de lo normal en la valoración inicial del paciente se asocia con el desarrollo de erosiones en 4 años (131, 134), y una VSG mayor de 60 mm en la primera hora, de forma continua, se asocia con la presencia de incapacidad a los 18 años (131, 146).

2.5.- AFECCIÓN PRECOZ DE GRANDES ARTICULACIONES

La afección precoz de grandes articulaciones (> 2), se asocia con la aparición de erosiones a un año de evolución de la enfermedad (131, 147).

2.6.- GRADO DE DISCAPACIDAD

Un grado importante de alteración de la capacidad funcional al inicio de la enfermedad es un factor de mal pronóstico y suele predecir una discapacidad futura, aunque puede revertirse en parte con la terapia antirreumática (119). Aquellos pacientes con grados muy elevados de discapacidad al inicio de la enfermedad son los más fácilmente identificables como de peor pronóstico y no tanto aquellos con valores intermedios (148, 149). Así, un HAQ elevado en la visita inicial (> 1 sobre 3) se asocia a incapacidad a los 4 años de seguimiento (OR = 3,02). Por cada unidad de HAQ por encima de 0 en la visita basal, la OR para la incapacidad aumenta entre 1,60 y 2,94 (131, 150). En pacientes con un HAQ basal $> 2,5$ el riesgo relativo de desarrollar incapacidad es de 2,15 (151).

2.7.- RAPIDEZ DE APARICION DE LAS EROSIONES

En la mayoría de los estudios, la existencia de enfermedad erosiva precoz suele predecir una evolución más grave de la enfermedad, especialmente en cuanto a una mayor progresión de la lesión estructural. La rapidez con que aparecen las erosiones ($> 2/\text{año}$) se asocia con un peor pronóstico (131).

2.8.- MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

Dado que las manifestaciones extraarticulares (vasculitis, nódulos reumatoideos, escleritis, etc.) se asocian con la seropositividad del factor reumatoide, su valor pronóstico aislado no está todavía del todo claro. La presencia de manifestaciones extraarticulares se asocia, sobre todo, con un aumento de mortalidad (131, 152).

3.- FACTORES DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO:

3.1.- INICIO PRECOZ DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAME)

Los pacientes con un retraso en el inicio del tratamiento con FAME tienen un peor pronóstico funcional que los pacientes que inician el tratamiento precozmente. Cuanto mayor es el retraso en el inicio del tratamiento, menor es la probabilidad de alcanzar una respuesta satisfactoria y esto, a su vez, implica un peor pronóstico funcional (131, 153).

3.2.- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Existe una asociación entre el mayor tiempo de tratamiento con FAME y un mejor pronóstico funcional a largo plazo (131). Sin embargo, existen diversas circunstancias que pueden derivar en una disminución del tiempo de duración del tratamiento (120), como son:

- El costo del tratamiento. Puede ser elevado y, por tanto, constituir una carga muy importante en los pacientes con un nivel socioeconómico bajo o en situaciones en las que el sujeto deba asumir todo el gasto farmacéutico. Por ello, es muy importante tenerlo en cuenta, ya que si no el paciente puede retrasar la prescripción, reducir la dosis o incluso suspender el tratamiento.
- Factores psicológicos. La duración es mayor en aquellos pacientes con un perfil psicológico más próximo a la normalidad.
- Cumplimiento Terapéutico. Según un estudio realizado por Kruger et al (154), el 50% de los pacientes con AR son incumplidores. En ocasiones, el incumplimiento guarda relación con efectos adversos, ineficacia o su-

puestas interacciones farmacológicas. En otros casos, es reflejo de la mejoría clínica. Se relaciona con un nivel de estudios bajo, y a menudo es consecuencia de una mala comunicación médico-paciente (155).

- Remisión. Puede ser causa del abandono del tratamiento, y se ha estimado en un 3,8% de los pacientes en tratamiento con FAME.
- Reacciones adversas e ineficacia. Son las dos causas más frecuentes de interrupción del tratamiento. Se estima que el porcentaje de pacientes que cesa el tratamiento por combinación de ambas es del 5-10% (156, 157).
- Fibromialgia concomitante. En ocasiones, la semiología de una fibromialgia asociada puede ser erróneamente interpretada como una falta de eficacia y motivar un abandono prematuro de un fármaco que estaba siendo eficaz.
- Otros factores. Una mayor actividad y gravedad de la enfermedad implica una peor respuesta al tratamiento, y es probable que el cese del tratamiento ocurra antes que en los casos más leves. La edad, las convicciones personales de los pacientes, el nivel de estudios, el uso de corticoides, etc., son factores que pueden condicionar la duración del tratamiento.

4.- OTROS FACTORES PRONOSTICOS

Dado que no existe un único factor que pueda predecir la evolución de un paciente con AR de forma fiable, se ha realizado en los últimos años diversos estudios, en un intento de analizar si una combinación de varios factores podría aumentar el poder de predicción (158, 159). De los resultados de

estos estudios se podría concluir que el 70-80% de los pacientes podrían ser identificados como de mal pronóstico, en función de la lesión radiológica, según una combinación de variables, que siempre incluye un índice clínico de actividad inflamatoria y el factor reumatoide, y con frecuencia el grado de discapacidad, la duración de la artritis y, en ocasiones, el genotipo DR (120, 133). El valor predictivo de estas variables es algo inferior cuando la medida de desenlace es la discapacidad, posiblemente porque en la capacidad funcional influyen distintos factores no relacionados de forma directa con la enfermedad (129, 160).

Por otra parte, no hay que olvidar que los factores pronósticos han sido identificados en estudios de grupos de pacientes y, por tanto, tienen un valor limitado en su aplicación a pacientes individuales (119, 120). Así, para un paciente concreto se podría decir que el principal factor de mal pronóstico es que el proceso inflamatorio siga estando activo a pesar del tratamiento anti-reumático. Está bien establecido que la persistencia de la inflamación articular es la principal causa de la lesión estructural progresiva y de la discapacidad, y que el control de la actividad inflamatoria reduce la progresión de la lesión estructural (161, 162). En un metaanálisis realizado recientemente por Anderson et al (163), se identifican cuatro factores predictivos independientemente de la enfermedad: sexo femenino, notable discapacidad (clase III del ACR), tratamiento previo con fármacos modificadores de la enfermedad y, sobre todo y el más importante, la duración de la artritis.

Será necesario continuar investigando en el pronóstico de la AR, para lo cual será preciso identificar nuevas variables pronósticas, así como elaborar me-

didadas de desenlace más fiables o que detecten más precozmente la lesión articular.

CAPITULO II

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar cuales son las principales manifestaciones clínicas extra-articulares de la Artritis Reumatoide, en los pacientes atendidos en los Hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar la prevalencia de las manifestaciones extra-articulares de la artritis reumatoide en los Hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca durante el período Octubre -2001 a Septiembre -2002.
2. Conocer cada una de las manifestaciones extra-articulares en orden de frecuencia en los pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide.
3. Caracterizar las manifestaciones extra-articulares de la Artritis Reumatoide de acuerdo a la edad y sexo de los pacientes.

CAPITULO III

METODOLOGÍA

METODO Y TECNICA.-

El presente es un estudio clínico descriptivo.

El universo de estudio estuvo conformado por todos los pacientes que acudieron a recibir atención médica en los Hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca.

La muestra del estudio estuvo conformada por los pacientes que, asistiendo a la consulta externa, integraban a la vez el club de pacientes con artritis reumatoide de los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga, en el lapso del estudio.

Las variables se operacionalizaron, como se muestra en el Anexo I.

Se procedió primero a identificar a los pacientes mediante la evaluación clínica (anamnesis y examen físico). Los pacientes que reunieron al menos 4 criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (ARA), se integraron el estudio, hasta completar el tamaño de la muestra. Además, los pacientes seleccionados cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Todos los pacientes suscribieron el consentimiento informado, de acuerdo a los parámetros legales correspondientes, que protegían tanto a los investigados como a los investigadores, mismo que se incluye en el anexo II.

El pedido de exámenes y el trámite correspondiente fue realizado directa-

mente por los investigadores. Los resultados de los mismos fueron consignados en el formulario diseñado para la recolección de datos que se adjunta en el anexo III, siendo luego procesados en el programa Epi Info versión 3.5. Adicionalmente se utilizó el Excel para la graficación de los datos.

El análisis de los datos se lo hizo porcentualmente o por tasas, con promedios y desvío estándar, dependiendo del tipo de variables.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

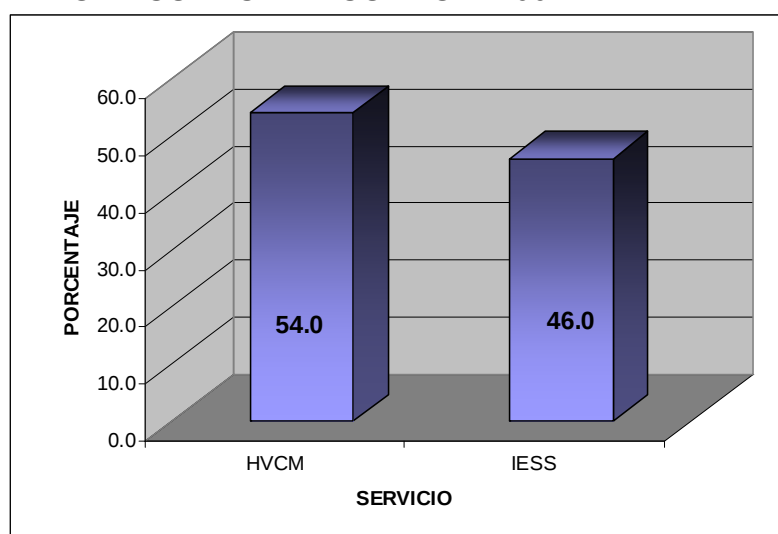
CAPITULO IV

RESULTADOS Y ANALISIS

CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

La muestra de estudio estuvo conformada por 54 pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso y por 46 del Hospital José Carrasco (IESS), de la ciudad de Cuenca.

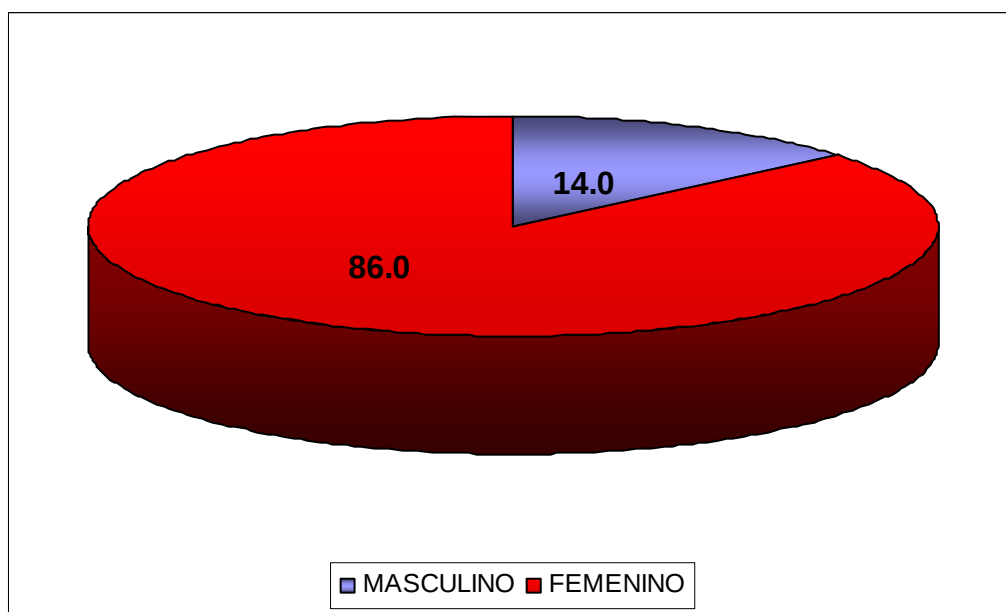
GRAFICO N° 1
DISTRIBUCION DE 100 PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA, SEGÚN HOSPITAL EN EL QUE SE ATENDIERON. CUENCA – ECUADOR. 2002.



*** Fuente: Formulario de recolección de datos.**
Elaboración: Los autores.

El 86 % de los pacientes estudiados son del sexo femenino y el 14 % son hombres.

GRAFICO N° 2
DISTRIBUCION DE 100 PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA DE LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA, SEGÚN SEXO. CUENCA – ECUADOR. 2002.



* Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

En los hombres, el grupo de edad más frecuente es el comprendido entre los 60 y 69 (57.1 %), siguiéndole en orden de frecuencia los grupos de 40-49 y 50-59 años con el 14.3 %, cada uno. En las mujeres, la edad más frecuente es la de 50-59 años (36 %). Le siguen los grupos de 60-69 y de 40-49 años con el 23.6 % y 22.1 %, respectivamente. El promedio de edad para los hombres es de 57.8 ± 11.7 años y para las mujeres de 56.7 ± 11.0 años. No existe diferencia entre los dos grupos ($p > 0.05$). La mínima edad observada fue de 23 y la máxima de 80 años, ambos casos, del sexo femenino.

CUADRO N° 1

DISTRIBUCION DE 100 PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA DE LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA, SEGÚN EDAD Y SEXO. CUENCA – ECUADOR. 2002.

GRUPOS DE EDAD	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
20 – 29	0	0.0	2	2.3	2	2.0
30 – 39	1	7.1	3	3.5	4	4.0
40 – 49	2	14.3	19	22.1	21	21.0
50 – 59	2	14.3	31	36.0	33	33.0
60 – 69	8	57.1	20	23.3	28	28.0
70 – 79	1	7.1	10	11.6	11	11.0
80 – 89	0	0.0	1	1.2	1	1.0
TOTAL	14	100.0	86	100.0	100	100.0

* Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

El 65 % de los pacientes estudiados proceden del área urbana y el 35 % del área rural

CUADRO N° 2
DISTRIBUCION DE 100 PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA DE LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA, SEGÚN PROCEDENCIA. CUENCA – ECUADOR. 2002.

PROCEDENCIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
URBANA	65	65.0
RURAL	35	35.0
TOTAL	100	100.0

* Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

MANIFESTACIONES ARTICULARES

Dentro de los criterios para el diagnóstico de artritis reumatoide, el 95 % de los pacientes indica presentar rigidez matutina, siguiéndole en orden de frecuencia la artritis de 3 o más articulaciones con el 90 %; la artritis simétrica con el 89 % y la artritis de las manos con el 82 %. El 50 % de los pacientes presentó factor reumatoide positivo.

CUADRO N° 3

DISTRIBUCION DE LAS MANIFESTACIONES ARTICULARES DE ARTRITIS REUMATOIDEA, EN 100 PACIENTES DE LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA, SEGÚN MANIFESTACIONES ARTICULARES. CUENCA – ECUADOR. 2002.

MANIFESTACIONES ARTICULARES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
RIGIDEZ MATUTINA	95	95.0
ARTRITIS 3 o + ARTICULACIONES	90	90.0
ARTRITIS SIMETRICA	89	89.0
ARTRITIS DE LAS MANOS	82	82.0
FACTOR REUMATOIDE POSITIVO	50	50.0
NODULOS REUMATOIDEOS	11	11.0

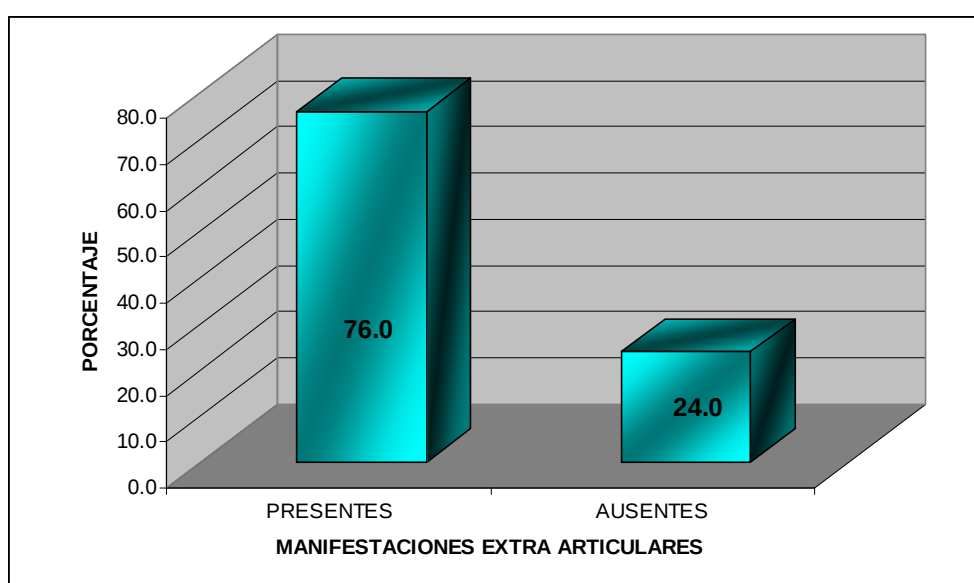
*** Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.**

MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES

El 76 % de los pacientes estudiados tienen manifestaciones extra articulares en la consulta externa de los hospitales objeto de estudio.

GRAFICO N° 3

PRESENCIA DE MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES DE ARTRITIS REUMATOIDEA, EN 100 PACIENTES DE LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.



* Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

TIPO DE MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

ANEMIA

La anemia es la manifestación más frecuente, pues la presentan 28 pacientes que representan el 36.7 % de los casos. El 82.1 % de los casos corresponden a mujeres siendo su presentación más frecuente entre los 50 y 59 años (52.1 %). La edad media en la que presentan esta sintomatología es de 65 ± 5.38 para los hombres y de 55.7 ± 8.4 para las mujeres. No existe diferencia significativa entre los dos grupos.

CUADRO N° 4

DISTRIBUCION DE 28 PACIENTES CON ANEMIA COMO MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA, SEGÚN GRUPOS DE EDAD Y SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.

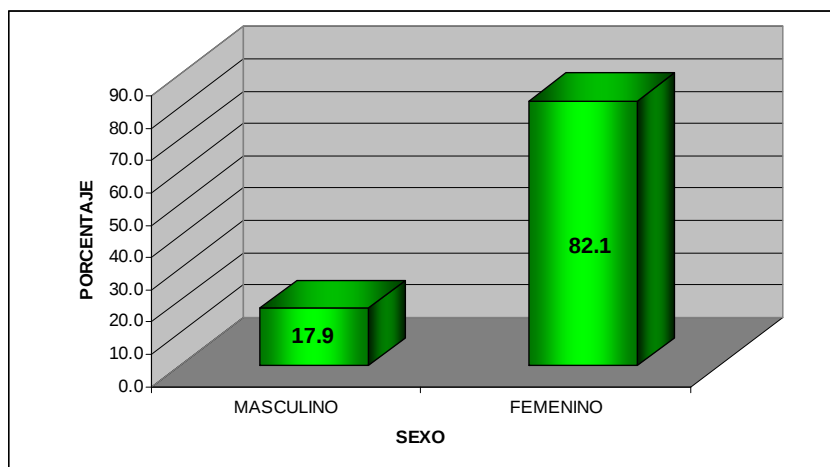
GRUPOS DE EDAD	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO			
	N°	%	N°	%	N°	%
40-49	0	0.0	7	30.4	7	25.0
50-59	0	0.0	12	52.2	12	42.9
60-69	4	80.0	2	8.7	6	21.4
70-79	1	20.0	2	8.7	3	10.7
TOTAL	5	100.0	23	100.0	28	100.0

* Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

SEXO	PROMEDIO	DS
MASCULINO	65.0	5.38
FEMENINO	55.7	8.4

GRAFICO N° 4

DISTRIBUCION DE 28 PACIENTES CON ANEMIA COMO MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA, SEGÚN SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.



* Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

QUERATOCONJUNTIVITIS SICCA

En orden de frecuencia de las manifestaciones extra articulares de la artritis reumatoide encontramos en segundo lugar la queratoconjuntivitis sicca, que la tienen 27 pacientes (35.5%), de los cuales el 81.4% son mujeres lo que nos da una razón de 4.4:1 para mujeres y hombres, respectivamente. El promedio de edad en ambos sexos es de 58 años.

CUADRO N° 5

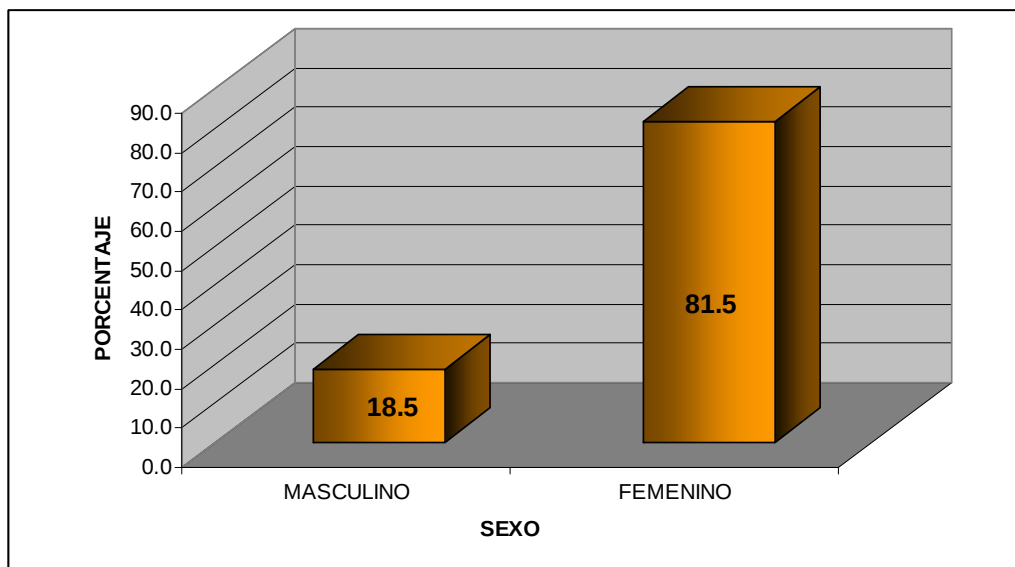
DISTRIBUCION DE 27 PACIENTES CON QUERATOCONJUNTIVITIS COMO MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA, SEGÚN GRUPOS DE EDAD Y SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.

GRUPOS DE EDAD	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO			
	N°	%	N°	%	N°	%
20-29	0	0.0	1	4.5	1	3.7
30-39	0	0.0	1	4.5	1	3.7
40-49	1	20.0	4	18.2	5	18.5
50-59	0	0.0	7	31.8	7	25.9
60-69	4	80.0	4	18.2	8	29.6
70-79	0	0.0	4	18.2	4	14.8
80-89	0	0.0	1	4.5	1	3.7
TOTAL	5	100.0	22	100.0	27	100.0

* Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

SEXO	PROMEDIO	DS
MASCULINO	58.4	9.3
FEMENINO	58.7	13.3

GRAFICO N° 5
DISTRIBUCION DE 27 PACIENTES CON QUERATOCONJUNTIVITIS COMO MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA, SEGÚN SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.



*** Fuente: Formulario de recolección de datos.**
Elaboración: Los autores.

EOSINOFILIA

La eosinofilia corresponden al 21.1 % de los pacientes estudiados. La relación entre mujeres y hombres es de 7: 2. La padecen 16 pacientes. El promedio de edad de los hombres es de 61.5 años y de las mujeres de 63.0 años. La diferencia no es significativa ($p > 0.05$)

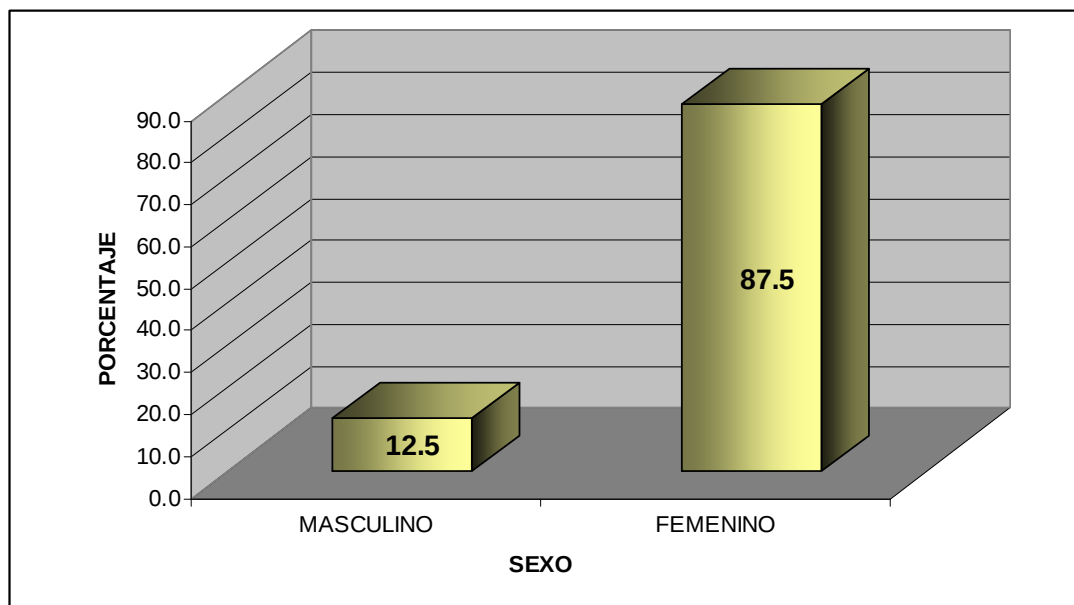
CUADRO N° 6
DISTRIBUCION DE 16 PACIENTES CON EOSINOFILIA COMO MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA, SEGÚN GRUPOS DE EDAD Y SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.

GRUPOS DE EDAD	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO			
	N°	%	N°	%	N°	%
40-49	0	0.0	1	7.1	1	6.3
50-59	0	0.0	5	35.7	5	31.3
60-69	2	100.0	5	35.7	7	43.8
70-79	0	0.0	2	14.3	2	12.5
80-89	0	0.0	1	7.1	1	6.3
TOTAL	2	100.0	14	100.0	16	100.0

* Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

SEXO	PROMEDIO	DS
MASCULINO	61.5	2.1
FEMENINO	63.0	9.9

GRAFICO N° 6
DISTRIBUCION DE 16 PACIENTES CON EOSINOFILIA COMO MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA, SEGÚN SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.



*** Fuente: Formulario de recolección de datos.**
Elaboración: Los autores.

NEUROPATIA PERIFERICA

Igualmente, 16 pacientes presentan neuropatía periférica correspondiendo a 2 hombres y a 14 mujeres (12.5 % y 87.5 %, respectivamente. La edad promedio en los hombres es de 61.5 ± 2.1 años y en las mujeres de 59.7 ± 11.3 años.

CUADRO N° 7

DISTRIBUCION DE 16 PACIENTES CON NEUROPATIA PERIFERICA COMO MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA, SEGÚN GRUPOS DE EDAD Y SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.

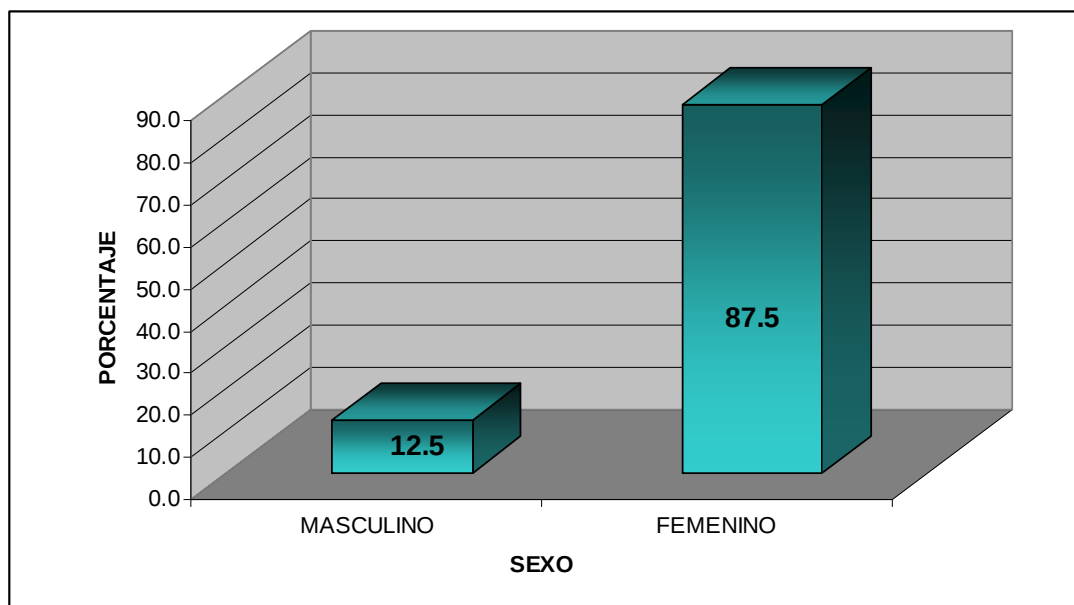
GRUPOS DE EDAD	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO			
	N°	%	N°	%	N°	%
40-49	0	0.0	4	28.6	4	25.0
50-59	0	0.0	4	28.6	4	25.0
60-69	2	100.0	2	14.3	4	25.0
70-79	0	0.0	4	28.6	4	25.0
TOTAL	2	100.0	14	100.0	16	100.0

* Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

SEXO	PROMEDIO	DS
MASCULINO	61.5	2.1
FEMENINO	59.7	11.3

GRAFICO N° 7

DISTRIBUCION DE 16 PACIENTES CON NEUROPATIA PERIFERICA COMO MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA, SEGÚN GRUPOS DE EDAD Y SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.



*** Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.**

FIBROSIS PULMONAR INTERSTICIAL

En orden de frecuencia, la quinta manifestación extra articular es la fibrosis pulmonar intersticial que la presentan 15 pacientes (19.7 %), que corresponden el 53.3 % a las mujeres y el 46.7 % a los hombres. La edad de presentación de esta complicación es de $56.4 \pm 2,1$ años para los hombres y de $62.2 \pm 9,9$ años para las mujeres. La diferencia no es significativa entre los dos sexos ($p > 0.05$).

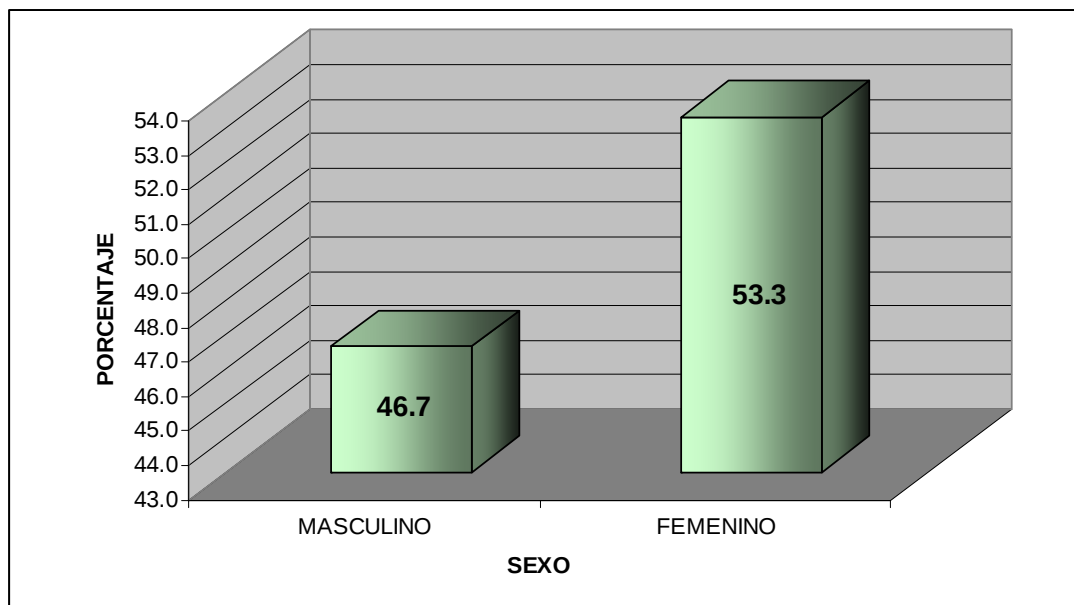
CUADRO N° 8
DISTRIBUCION DE 15 PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR INTERSTICIAL COMO MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA, SEGÚN GRUPOS DE EDAD Y SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.

GRUPOS DE EDAD	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO			
	N°	%	N°	%	N°	%
40-49	2	28.6	0	0.0	2	13.3
50-59	0	0.0	5	62.5	5	33.3
60-69	5	71.4	1	12.5	6	40.0
70-79	0	0.0	2	25.0	2	13.3
TOTAL	7	100.0	8	100.0	15	100.0

* Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

SEXO	PROMEDIO	DS
MASCULINO	56.4	2.1
FEMENINO	62.6	9.9

GRAFICO N° 8
DISTRIBUCION DE 15 PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR INTERSTICIAL COMO MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA, SEGÚN SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.



* Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

NODULOS REUMATOIDEOS SUBCUTANEOS

Los nódulos reumatoideos subcutáneos representan la sexta frecuencia de las manifestaciones extraarticulares en nuestro estudio con el 14.5 % que corresponden a 11 pacientes, de los cuales el 72.7 % son del sexo femenino lo que nos da una razón de 2.6: 2 para hombres y mujeres, respectivamente. La edad promedio de los hombres es de 62.3 ± 2.08 años para los hombres y de 60.8 ± 10.7 años para las mujeres. No existe diferencia entre los 2 grupos ($p > 0.05$).

CUADRO N° 9

DISTRIBUCION DE 11 PACIENTES CON NODULOS REUMATOIDES SUBCUTANEOS COMO MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA, SEGÚN GRUPOS DE EDAD Y SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.

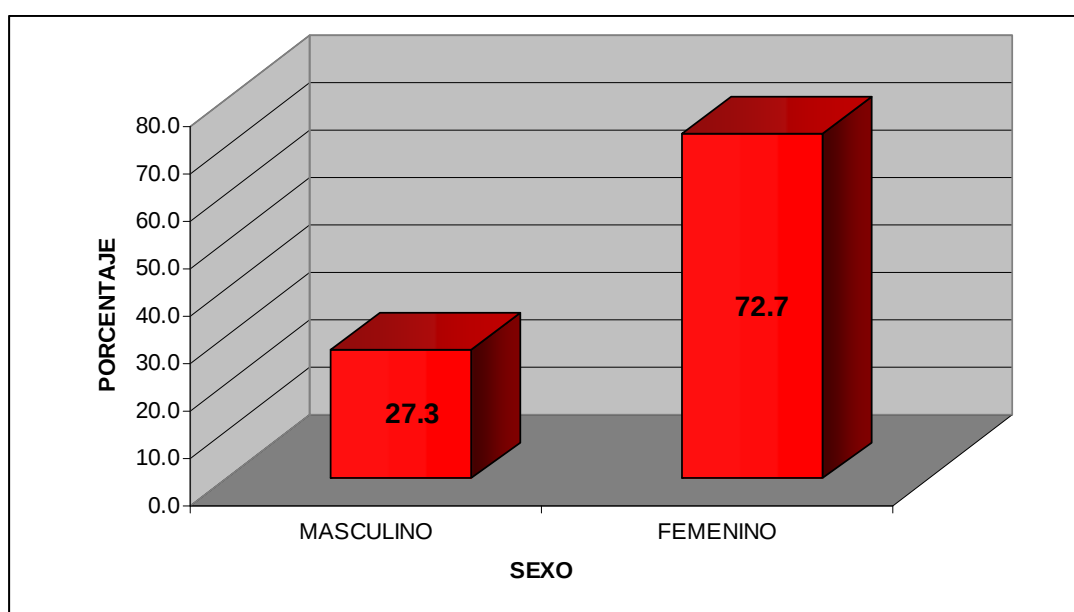
GRUPOS DE EDAD	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO			
	N°	%	N°	%	N°	%
40-49	0	0.0	1	12.5	1	9.1
50-59	0	0.0	4	50.0	4	36.4
60-69	3	100.0	1	12.5	4	36.4
70-79	0	0.0	1	12.5	1	9.1
80-89	0	0.0	1	12.5	1	9.1
TOTAL	3	100.0	8	100.0	11	100.0

* Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

SEXO	PROMEDIO	DS
MASCULINO	62.3	2.0
FEMENINO	60.8	10.7

GRAFICO N° 9

DISTRIBUCION DE 11 PACIENTES CON NODULOS REUMATOIDES SUBCUTANEOS COMO MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA, SEGÚN GRUPOS DE EDAD Y SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.



*** Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.**

PLEURITIS

Pleuritis presentan nueve pacientes (11.8 %) que corresponden el 88.9 % a mujeres lo que nos da una razón de 9: 1. La media es de 74 ± 3 para los hombres y de 55.8 ± 9.4 para la mujeres. No hay diferencia entre los 2 sexos ($p > 0.05$).

CUADRO N° 10
DISTRIBUCION DE 11 PACIENTES CON PLEURITIS COMO
MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA,
SEGÚN GRUPOS DE EDAD Y SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL
MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR.
2002.

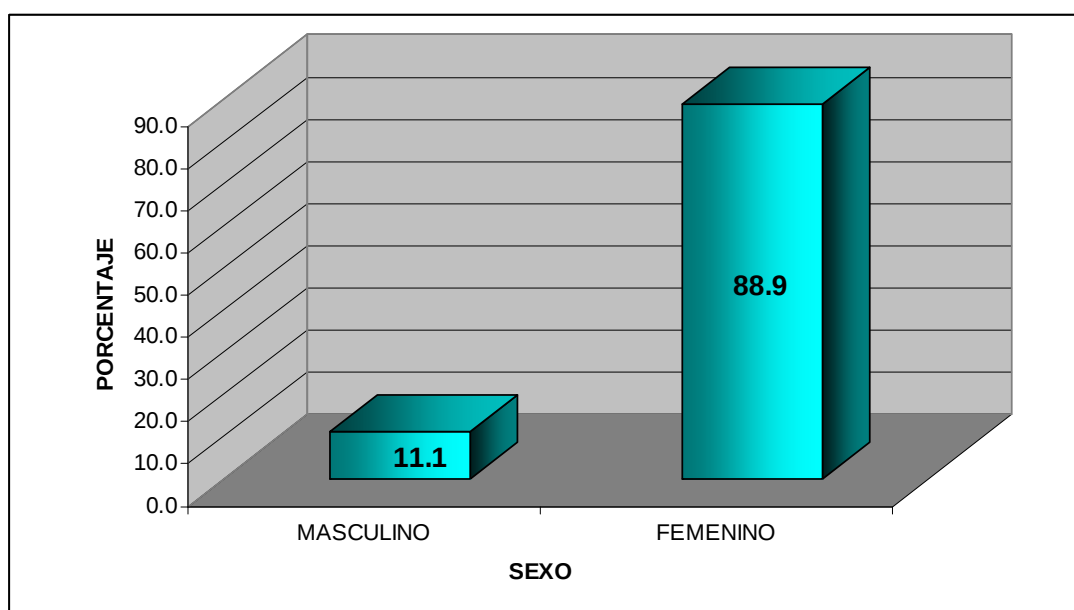
GRUPOS DE EDAD	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
40-49	0	0.0	2	25.0	2	22.2
50-59	0	0.0	5	62.5	5	55.6
70-79	1	100.0	1	12.5	2	22.2
TOTAL	1	100.0	8	100.0	9	100.0

* Fuente: Formulario de recolección de datos.
 Elaboración: Los autores.

SEXO	PROMEDIO	DS
MASCULINO	74.0	0
FEMENINO	55.8	9.4

GRAFICO N° 10

DISTRIBUCION DE 11 PACIENTES CON PLEURITIS COMO MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA, SEGÚN SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.



*** Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.**

NEUROPATIA POR ATRAPAMIENTO

Neuropatía por atrapamiento presentan 8 pacientes (10.5 % de los casos). El porcentaje para hombres y mujeres es similar (50%). No existen diferencias al comparar los promedios de edad ($p > 0.05$).

CUADRO N° 11

DISTRIBUCION DE 8 PACIENTES CON NEUROPATIA POR ATRAPAMIENTO COMO MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA, SEGÚN GRUPOS DE EDAD Y SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.

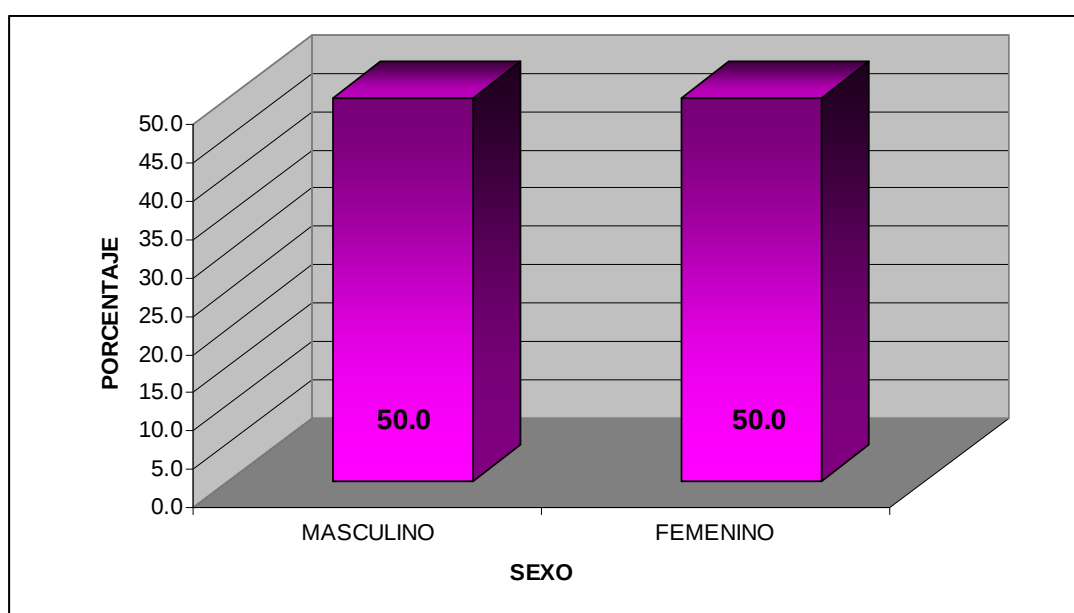
GRUPOS DE EDAD	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO			
	N°	%	N°	%	N°	%
40-49	1	25.0	1	25.0	2	25.0
50-59	1	25.0	2	50.0	3	37.5
60-69	2	50.0	0	0.0	2	25.0
80-89	0	0.0	1	25.0	1	12.5
TOTAL	4	100.0	4	100.0	8	100.0

* Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

SEXO	PROMEDIO	DS
MASCULINO	57.2	10.4
FEMENINO	59.7	14.1

GRAFICO N° 11

DISTRIBUCION DE 8 PACIENTES CON NEUROPATIA POR ATRAPAMIENTO COMO MANIFESTACION EXTRA ARTICULAR DE ARTRITIS REUMATOIDEA, SEGÚN GRUPOS DE EDAD Y SEXO. HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.



*** Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.**

OTRAS MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES

En porcentajes inferiores al 10 % en los 76 pacientes estudiados encontramos la vasculitis, trombocitosis, bloqueo de rama, insuficiencia valvular, bronquiolitis obliterante y subluxación atlanto axoidea, como podemos observar en el siguiente cuadro.

CUADRO N° 12

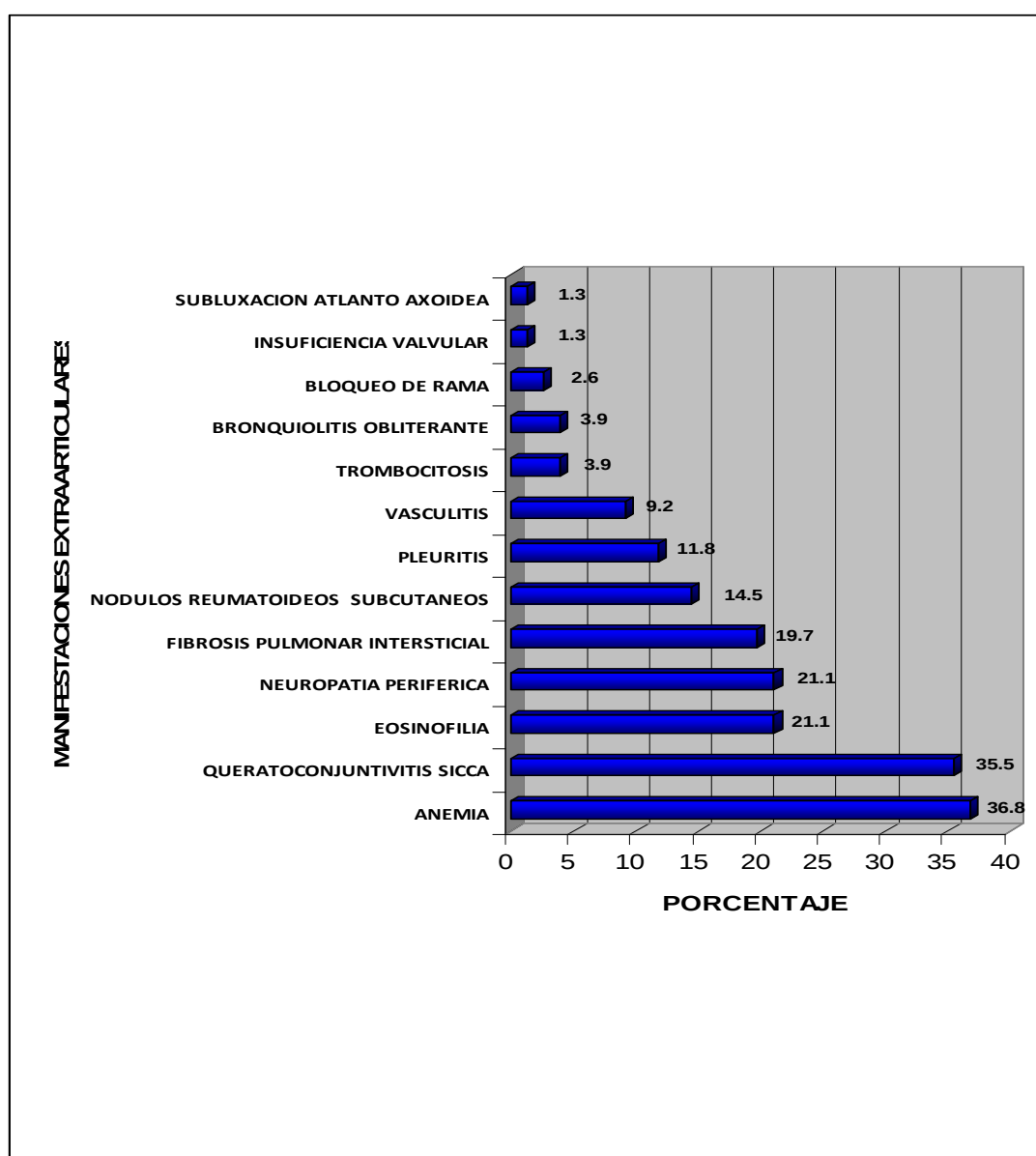
TIPO DE MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES DE ARTRITIS REUMATOIDEA, EN 76 PACIENTES DE LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.

MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES	NUMERO	PORCENTAJE
ANEMIA	28	36.8
QUERATOCONJUNTIVITIS SICCA	27	35.5
EOSINOFILIA	16	21.1
NEUROPATIA PERIFERICA	16	21.1
FIBROSIS PULMONAR INTERSTICIAL	15	19.7
NODULOS REUMATOIDEOS SUBCUTANEOS	11	14.5
PLEURITIS	9	11.8
VASCULITIS	7	9.2
TROMBOCITOSIS	3	3.9
BRONQUIOLITIS OBLITERANTE	3	3.9
BLOQUEO DE RAMA	2	2.6
INSUFICIENCIA VALVULAR	1	1.3
SUBLUXACION ATLANTO AXOIDEA	1	1.3

*** Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.**

GRAFICO N° 12

TIPO DE MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES DE ARTRITIS REUMATOIDEA, EN 76 PACIENTES DE LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.



* Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

NUMERO DE MANIFESTACIONES EXTRA-ARTICULARES

Con respecto al número de manifestaciones extra-articulares que presenta la muestra de estudio, encontramos que el 44.7 % tiene sólo una manifestación; el 21.7 % presentan 2 manifestaciones. Tres o cuatro manifestaciones extra-articulares presentan el 15.8 % y el 14.5 %, respectivamente. Sólo tres pacientes (3.9 %) presentaron 5 manifestaciones extra-articulares.

CUADRO N° 13

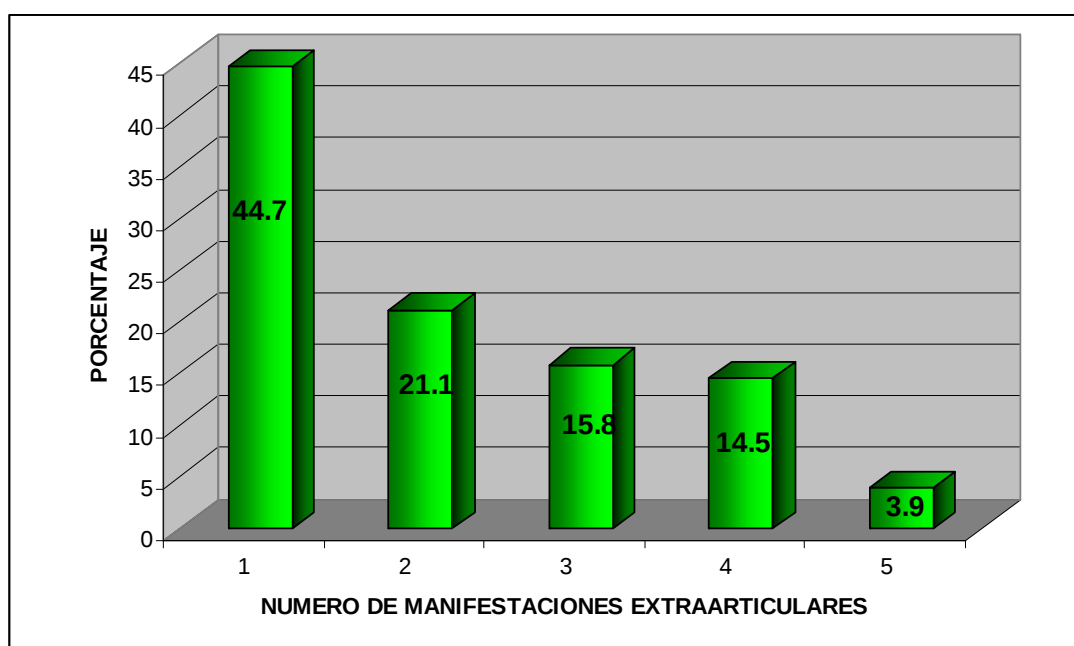
NUMERO DE MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES DE ARTRITIS REUMATOIDEA, EN 76 PACIENTES DE LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.

NUMERO DE MANIFESTACIONES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1	34	44.7
2	16	21.1
3	12	15.8
4	11	14.5
5	3	3.9
TOTAL	76	100.0

*** Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.**

GRAFICO N° 13

NUMERO DE MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES DE ARTRITIS REUMATOIDEA, EN 76 PACIENTES DE LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.



Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

Resumiendo, diremos que las manifestaciones extra-articulares hematológicas son las más frecuentes, representando el 51.3 %. Los hombres la padecen en un 17.9 % y las mujeres en el 82.1 %. En segundo lugar tenemos las afecciones pulmonares que presentan la mitad de los pacientes con manifestaciones extra articulares de la artritis reumatoide; el 76.3 % son mujeres y el 23.7 % hombres. En orden de frecuencia le siguen las manifestaciones oculares con el 35 % con porcentajes de 18.5 % y 81.5 %, para hombres y mujeres, respectivamente. El 32.9 % presentaron manifestaciones neurológicas de la enfermedad, correspondiendo el 24 % a los hombres y el 76 % a las mujeres. Los nódulos reumatoides presentan el 14.5 % de los pacientes estudiados (27.3 % de hombres y 72.7 % de mujeres). El 10.5 % de los pacientes presentan manifestaciones cardiovasculares.

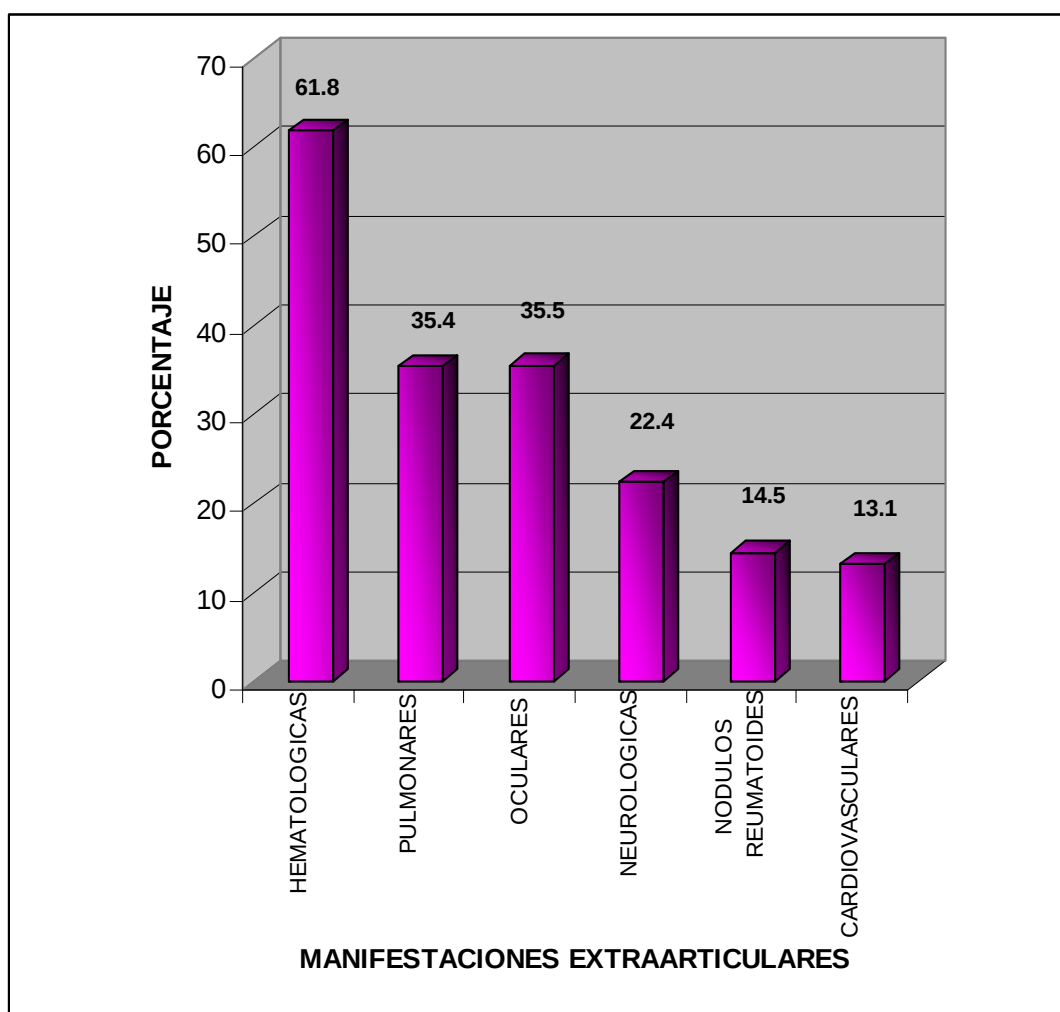
CUADRO N° 14
MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES DE ARTRITIS REUMATOIDEA, EN 76 PACIENTES DE LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.

MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
HEMATOLOGICAS	7	17.9	32	82.1	39	61.8
PULMONARES	9	23.7	29	76.3	38	35.4
OCULARES	5	18.5	22	81.5	27	35.5
NEUROLOGICAS	6	24.0	19	76.0	25	22.4
NODULOS REUMATOIDES	3	27.3	8	72.7	11	14.5
CARDIOVASCULARES	2	25.0	6	75.0	8	13.1

Fuente: Formulario de recolección de datos.

Elaboración: Los autores.

GRAFICO N° 14
MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES DE ARTRITIS REUMATOIDE, EN 76 PACIENTES DE LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.



Fuente: Formulario de recolección de datos.
Elaboración: Los autores.

CAPITULO V

DISCUSION

La Artritis Reumatoide es una enfermedad distribuida mundialmente hasta en el 1 % de la población, constituyendo una patología que disminuye la calidad de vida de los pacientes. En el Ecuador no hemos podido encontrar estadísticas válidas respecto a esta patología.

Las manifestaciones extra-articulares de la enfermedad se suman a las manifestaciones clásicas, constituyendo una nosología que afecta directamente la actividad laboral de las personas que la sufren.

En nuestro estudio hemos encontrado que el 76% de los pacientes con Artritis Reumatoide presentaron manifestaciones extra-articulares. Este porcentaje es menor al encontrado en el estudio EMECAR (164) que revela una frecuencia del 81,8%. Sin embargo otros estudios como el realizado en la Habana-Camaguey (165) presentan una frecuencia del 66%. Y un estudio realizado en la población de Rochester, Minnesota (166), indica una frecuencia del 40,6%. Creemos que esta variación podría deberse a factores raciales y demográficos.

La anemia fue la manifestación hematológica extra-articular más frecuente encontrada, representando el 36,8% de los casos. En Colombia (167), en un

estudio realizado se encontró una frecuencia del 52,2%, y otro realizado en la Habana (165) nos da una frecuencia del 38,6%. Habría que descartar otras causas de anemia, como sangrado gastrointestinal debido a farmacoterapia con AINES y similares, malnutrición, deficiencia de ácido fólico o vitamina B12, hemodilución e infecciones intercurrentes, que no están ligados necesariamente con la Artritis Reumatoide (168).

La queratoconjuntivitis sicca ocupó el segundo lugar en frecuencia en nuestro estudio, encontrándose en el 35,5% de los pacientes. Este dato duplica al encontrado en el estudio EMECAR (164) que señala una frecuencia del 17%. En un estudio publicado en la revista Cubana (169), se presenta a la queratoconjuntivitis con una frecuencia del 27%, y un estudio realizado en la población Mapuche en Chile (170), reporta una frecuencia de 53,3%. Creemos que esta significancia pueda deberse al tiempo de evolución de la enfermedad, edad, título elevado de factor reumatoideo y en pacientes con otras manifestaciones extra-articulares (vasculitis, nódulos subcutáneos, pericarditis, etc.).

La neuropatía periférica se la encontró en el 21,1 % de los pacientes. En el estudio EMECAR se refiere una frecuencia del 10,7% y, el estudio Cubano expresa una frecuencia del 9%. Pensamos que esto se debe a que posiblemente dichos pacientes presentan otras enfermedades comórbidas como diabetes, uremia, ingesta de alcohol, déficit de vitaminas del complejo B.

Igualmente, la eosinofilia se presentó en el 21,1% de los pacientes de nuestro estudio. Así tenemos que se da en el 10 al 20% de los casos con AR que tiende a presentarse en las fases avanzadas de la enfermedad (171) Cabe mencionar que esta manifestación se asocia con títulos altos de factor reu-

matoide, déficit de complemento e hipergammaglobulinemia, al igual que el tratamiento con sales de oro (172)

El 19,7% de pacientes presentaron fibrosis pulmonar intersticial. En comparación el estudio EMECAR nos refleja una frecuencia del 3.5%, y el realizado en Rochester un 6,8%. Lo que es dos veces más frecuente que lo reportado en la bibliografía, estas diferencias encontradas pudieran deberse a factores que no dependen directamente de la enfermedad. Así, tenemos que la fibrosis intersticial asociada a Artritis Reumatoide presenta una prevalencia que va desde el 2 hasta el 40% de casos, cuya supervivencia a 5 años es menor al 39% de los mismos, dicha referencia se sustenta en que esta entidad se presenta también en enfermedades pulmonares ocupacionales, tuberculosis, micosis, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, hábito tabáquico (173, 174).

Los nódulos reumatoides se encontraron con una frecuencia del 11%, lo cual es inferior a lo que reporta la literatura en los estudios EMECAR (24,5%), de la Habana (43,1)%, y de Rochester 34%. Posiblemente esta diferencia se deba al tiempo de evolución de la enfermedad, ya que los estudios realizados se desarrollaron en diferentes estadios.

Los otros reportes de las manifestaciones extra articulares presentadas en el estudio no pueden ser objeto de discusión, porque el número de casos resultó insuficiente.

CONCLUSIONES

El estudio realizado en 100 pacientes de los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca en el año 2002, con el objetivo de estudiar las principales manifestaciones extra-articulares de la Artritis Reumatoide, nos permite llegar a las siguientes conclusiones:

1. La frecuencia de manifestaciones extra-articulares es del 76%.
2. La anemia, queratoconjuntivitis sicca, neuropatía periférica, la eosinofilia y la fibrosis pulmonar intersticial, son las cinco manifestaciones más frecuentemente encontradas con un porcentaje superior al 19%.
3. Con relación al género, las manifestaciones extra-articulares guardan mayor predominio en el género femenino, en una relación de 2:1 a 3:1.
4. En relación a la edad, la mayoría de estas manifestaciones se presentaron en los pacientes a partir de la quinta década de la vida, aunque posiblemente las mismas estuvieron presentes desde años anteriores.
5. Casi la mitad de los pacientes (44,7%) presentaron una sola manifestación extra-articular, el 21,1% de pacientes tuvieron dos manifesta-

ciones extra-articulares, y el 15,8% presentaron tres o más manifestaciones.

6. Las manifestaciones hematológicas (anemia, eosinofilia y trombocitosis) fueron las más frecuentes presentándose en el 61,8% de los pacientes, siguiéndole en orden de frecuencia las manifestaciones pulmonares con el 35,4% y las oculares (queratoconjuntivitis sicca) con el 35,5%. Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad, que correspondieron a la neuropatía periférica (por atrapamiento) y subluxación atlanto-axoidea, se presentaron en el 22,4%. Los nódulos reumatoides subcutáneos ocurrieron en el 14,5%. Y, finalmente las manifestaciones cardiovasculares que se presentaron en el 13,1%.

RECOMENDACIONES

1. Ante un paciente con sospecha diagnóstica de artritis reumatoide, deberá ser derivado al reumatólogo para su confirmación, quien evaluará la actividad, el daño y la presencia de compromiso extra-articular que la entidad ha causado en el paciente, e instaurará el tratamiento oportuno y precoz para disminuir el daño articular y prevenir las complicaciones extra-articulares.
2. El control de la enfermedad inflamatoria va a determinar, en la mayoría de casos, el control de la comorbilidad; por lo que insistimos en que dichos pacientes deben ser tratados por el reumatólogo, con el apoyo del médico de atención primaria y con el recurso necesario de otros especialistas.
3. Incluir en el seguimiento clínico de los pacientes con artritis reumatoide los respectivos estudios oftalmológicos, neumológicos, cardiológicos, etc. , orientados a detectar lesiones asintomáticas producidas por la enfermedad, y a detectar precozmente manifestaciones extra-articulares.
4. Debemos considerar como elementos significativos a los pacientes con más de diez años de evolución de la enfermedad, seropositivos para factor reumatoide, por ser los más propensos a presentar una evolución desfavorable y manifestaciones extra-articulares.

CITAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester. Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 415-420.
2. Kellgren JH. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1966; 9: 658-674.
3. Jacoby RK, Jayson MI, Cosh JA. Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11 years follow-up. *Br Med J* 1973; 2:96-100.
4. Fleming A, Benn RT, Corbett M, Word PH. Early rheumatoid disease. II Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis* 1976; 35: 361-364.
5. Ragan C. The clinical picture of rheumatoid arthritis. In: *Arthritis and allied conditions* J.L. Hollander and D.J. J. MacCarty 8; Lea Febiger Philadelphia 318.
6. Buchanan WW. Clinical features of rheumatoid arthritis In: *Copeman's. Textbook of the rheumatic diseases* J. T. Scott 5; 1978; Churchill Livingstone, Edinburgh 333.
7. Aceves-Avila FJ, Medina F, Fraga A. The antiquity of rheumatoid arthritis; a reappraisal. *J Rheumatol* 2001; 28: 751-757.
8. Fraga A. Paleopathological examination of ancient bones suggest rheumatoid arthritis originated in America. *PANLAR Bulletin* 1986; 1: 4-5.
9. Rothschild BM, Turner KR, De Luca MA. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the Late Archaic Period of Alabama. *Science* 1988; 241: 1498-1501.
10. Yunis JS, Salazar M, Deulofeut R, Iglesias A, Nate JT, Yunis E, et al. DRB1 + allele rheumatoid arthritis in the guambiano Amerindian tribe of Colombia. *Arthritis Rheum* 1997; 37: 52.

11. Copeman WSC. A short history of the gout and the rheumatic diseases. 1964; University of California Press, Berkeley. lx. 236, (216) of plates (some col.).
12. Aesádi G, Nemeskéri J. History of human life span and mortality. 1970; Akad. Kiadó, Budapest.
13. Adams EM, Yokum DE, Bell CL. Hydroxychloroquine in the treatment of rheumatoid arthritis. Am J Med 1983; 75: 321-326.
14. Benedek TG. History of the rheumatic diseases. In primer on the rheumatic diseases. H.R. Schumacher. 1988: Arthritis Foundation, Atlanta GA.
15. Caughey DE. The arthritis of Constantine IX. Ann Rheum Dis 1974; 33: 77-80.
16. Latham RG. The Works of Thomas Sydenham. MD Translated from the Latin edition of Dr Greenhill with a life of the author by RG Latham MD in two volumes Birmingham: The Classics of Medicine Library. 1979.
17. Jonsson H, Helgason J. Rheumatoid arthritis in an Icelandic textbook from. Scand J Rheumatol 1996; 25: 134-137.
18. Landrés-Beauvais AJ. Doit-on admettre une nouvelle espece de goutte sous la denomination de goutte primitive a sthenique? These de París. 1800.
19. Charcot JM. Ouvres completes. Tomo VII maladie desveillards. Goute et rheumatisme. 1889; Lecrosnier et Babé. París.
20. Appelboom T, Ehrlich GE. Historical note: the concept of gout in 1880. Arthritis Rheum 1998; 41: 1511-1512.
21. Ramírez LA, Anaya JM. Artritis Reumatoide. Asociación Colombiana de Reumatología. Editora Médica Colombiana S.A. -Edimeco S.A.- Medellín, Colombia 2.004; 12: 155-168.
22. Fitzsimons EJ, Sturrock RD. The chronic anaemia of rheumatoid arthritis iron banking or blocking? Lancet 2002; 360: 1713-1714.

23. De Marchi S, Pirisi M, Ferraccioli GF. Erythropoietin and the anaemia of chronic diseases. Clin Exp Rheumatol 1993; 11: 429-444.
24. Wordsworth BP. Oxford textbook of medicine. 1996; Oxford University Press, chapter 18. 14.
25. Ertenli I, Kiraz S, Arici M, Haznedaroglu IC, Calguneri M, Celik I, et al. P-selectin as a circulating molecular marker in rheumatoid arthritis with thrombocytosis. J Rheumatol 1998; 25: 1054-1058.
26. Richardson CG. Haematology. In Oxford textbook of rheumatology. 1998; Oxford University Press, chapter 4.2.
27. Rosenstein ED, Kramer N. Felty's and pseudo-Felty's syndrome. Semin Arthritis Rheum 1991; 21: 129-143.
28. Sienknecht CW, Urowitz MB, Pruzanski W, Stein HB. Felty's syndrome. Clinical and serological analysis of 34 cases. Ann Rheum Dis 1977; 36: 500-507.
29. Heyn J. Non-articular Felty's syndrome. Scand J Rheumatol 1982; 11: 47-48.
30. Peña MA. Artritis Reumatoide. 1997; Servi-offcet Ltda. Bogotá. 68-70.
31. Stevens M. Rheumatoid nodules. In Rheumatoid arthritis: etiology, diagnosis, management, P.D. Utsinger, N.J. Zvaifler and G.E. Ehrlich. Lippincott, Philadelphia. 1985; 487-494.
32. Matteson EL, Cohen MD, Conn DL. Rheumatoid arthritis. Clinical features and systemic involment. In Rheumatology. J.D. Klippel and P.A. Dieppe. 2. 1998; Mosby Internacional. London. 5.4.1-5.4.8.
33. Pavesio CE, Meier FM. Systemic disorders associated with episcleritis and scleritis. Curr Opin Ophthalmol 2001; 12: 471-478.
34. Foster S, Forsot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Ophtalmology 1984; 91: 1253-1263.

35. Casas N, Sánchez A. Síndrome de Sjogren. In Medicina Interna, F. Chalem, G. Escandón, J. Campos and R. Esguerra. 1998; Impreandes Presencia; Bogotá, Colombia. 2208.
36. Hakin KN, Watson PG. Systemic associations of scleritis. Int Ophtalmol Clin 1991; 31: 11-129.
37. Kelly CA. Rheumatoid arthritis classical rheumatoid lung disease. Bailieres Clin Rheum 1993; 1: 1-16.
38. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutiérrez M, Citera G, Welsh RA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1995; 24: 242-254.
39. Patel A, Kesler B, Wise RA. Persisten pneumomediastinum in interstitial fibrosis associated with rheumatoid arthritis: treatment with high-concentration oxygen. Chest 2000; 117: 1809-1813.
40. Reis JS, Soarez MF, Wal R, Christmann RB, Bark C, Schmith FC. Fine needle aspiration cytology of pulmonary rheumatoid nodule. Diagn Cytopathol 2002; 26: 150-153.
41. Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In Kelley's Textbook of Rheumatology. W.N. Nelly, E.D. Harris, Ruddy and C.B. Sledge. 1994; W. B. Saunders, Philadelphia.
42. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Gram DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. Thorax 2001; 56: 622-627.
43. Akira M, Sakatani M, Hara H. Thin-section CT findings in rheumatoid arthritis associated lung disease: CT patterns and their courses. J Comput Assist Tomogr 1999; 23: 941-948.
44. Kolman J, Morris I. Cricoarytenoid arthritis: a cause of acute upper airway obstruction in rheumatoid arthritis. Can J Anaesth 2002; 49: 729-732.

45. Kamanli A, Gok U, Sahin S, Kaygusuz I, Ardicoglu O, Yalcin S. Bilateral cricoarytenoid joint involvement in rheumatoid arthritis: a case report. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 593-594.
46. Cannon GW. Antirheumatic drug reactions in the lung. *Ballieres Clin Rheumatol* 1993; 7: 147- 171.
47. Schwarz MI, Zamora MR, Hodges TN, Chan ED, Bowler RP, Tudor RM. Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest* 1998; 113: 1609-1615.
48. Ramírez LA. Amaya JM. Artritis Reumatoide. Asociación Colombiana de Reumatología. Editora Médica Colombiana S.A. –Edimeco S.A. – Medellín, Colombia. 2004; 14: 183-187.
49. Almodóvar R, Joven BE, Serrano MP, Galindo PE. Pericarditis Exudativa Constrictiva. Carreira . Servicio de Reumatología Hospital 12 de Octubre. Madrid España. *Revista Española de Reumatología* 2004. Artículo 48.
50. Nomier AM, Turner R., Watts E, Smith D, West G, Edmonds J. Cardiac Involvement in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2003-2004: 800-806.
51. Levine AJ, Dimitri WR, Bonser RS. Aortic Regurgitation in rheumatoid arthritis necessitating aortic valve replacement. *Eur J. Cardiothoracic Surgery* 2004; 15: 213-214.
52. Camilleri JP, Douglas Jones AG, Pritchard MH. Rapidly progressive aortic valve incompetence in a patient with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 379-381.
53. Ahern M, Lever JV, Cosh J. Complete heart block in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 389-397.
54. Gravallesse EM, Corson JM, Cablyer JS, Pinkus GS. Rheumatoid arthritis a rarely recognized but clinically significant entity. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 95-106.

55. Friedrich CA, Rader DJ. Management of lipid disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999; 25: 507-520.
56. Willberg Jonsson S, Ohman ML, Rantap Dahqvist S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in northern Sweden. *J Rheumatol* 1997; 24: 445-451.
57. Vollersten RS, Conn DL. Vasculitis associated with arthritis rheumatoid: *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16:445-446.
58. Schneider HA, Yonker RA, Katz P, Longley J, Panush RJ. Rheumatoid vasculitis: experience with 13 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 14: 280-286.
59. Peña Cortes MA. Artritis Reumatoide Treinta años de experiencia. 1997; Editorial Servi FOCET Ltda.. 94.
60. Geirsson AJ, Sturfelt G, Truedsson L. Clinical and serological features of severe vasculitis in rheumatoid arthritis prognostic implications. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 727-733.
61. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 190-192.
62. Dahlberg PJ, Lockart JM, Overholt EL. Diagnostic studies for systemic necrotizing vasculitis. *Arch Int Med* 1989; 149: 161-165.
63. Hess EV. Rheumatoid Arthritis complicated by vasculitis. *Hosp Pract (Off Ed)* 1988; 23: 50-54, 57, 61-54 passim.
64. Jones R, Moreland L. Vasculitis in primary connective tissue diseases. In *vasculitis*. G.V. Ball and L.J. Bridges. 2002. Oxford University Press. 385-405.
65. Scott DG, Bacon PA, Allen C, Elson CJ, Wallington T. IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in rheumatoid arthritis synovitis and vasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy. *Clin Exp Immunol* 1981; 43: 54-63.

66. Heurkens AH, Daha MR, Breedveld FC. Anti-endothelial cell antibodies in patients with rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1191-1192.
67. Harris EDJ. Vasculitis and rheumatoid arthritis. In inflammatory disease of blood vessels. S. Gary, C. Hoffman and M. Weyand. 2001; Editorial Maecel Dekker. INC, New York, Basel. 609-618.
68. Heurkens AH, Qested ML, Breedveld FC. Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2249-2254.
69. Gutiérrez JM. Manifestaciones cardíacas, gastrointestinales, dermatológicas y neurológicas. In *Artritis reumatoide* LA. Ramírez- Gómez and J.M. Anaya-Cabrera 1988; Editora Médica Colombiana S. A. (Edimeco S.A.). Medellín, Colombia. 91-99.
70. Nadeau SA. Neurologic manifestations of connective tissue disease. *Neurol Clin* 2002; 20: 151-178, vi.
71. Chang DJ, Paget SA. Neurologic complications of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 955-973.
72. Nakano K. Entrapment neuropathies and related disorders. In *textbook of Rheumatology*, WN. Kelly. E.D.J. Harris, S. Ruddy and C.B. Sledge. 5, 1997; Saunders, Philadelphia. 564-589.
73. Lanzillo B, Pappone N, Crisci C, di Girolamo C, Massini R, Caruso G. Subclinical peripheral nerve involvement in patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1196-1202.
74. Campbell WW: Diagnosis and management of common compression and entrapment neuropathies. *Neurol Clin* 1997; 15: 549-567.
75. Oh SJ, Meyer RD. Entrapment neuropathies of the tibial (posterior tibial) nerve. *Neurol Clin* 1999; 17: 593-615, vii.
76. Alegre López J, Alonso Valdivieso JL, Alvarez Lario B. Artritis Reumatoide: Manifestaciones Clínicas Extraarticulares. *Medicine* 2000; 8 (27): 1379-1386.

77. Latorre MC, Ruiz A, Paz J, Galindo L, Aponte L, Delgado V. Compromiso renal en pacientes con Artritis Reumatoide y método de evaluación. *Acta Médica Colombiana* 2000.
78. Nived O, Sturfelt G, Westling H, White T. Is serum creatinine concentration a reliable index of renal function in rheumatic diseases ? *Br J (Clin Res Ed)* 1983; 286: 684-685.
79. Boers M, Dijkmans B, Breedveld FC. Subclinical renal dysfunction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 95-101.
80. Boers M. Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 57-68.
81. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 246-256.
82. Francisco F. La afectación renal en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 1998; 25: 23-37.
83. Ahlmen M, Ahlmen J, Svalander C, Bucht H. Cytotoxic drug treatment of reactive amyloidosis in rheumatoid arthritis with special reference to renal insufficiency. *Clin Rheumatol* 1987; 6: 27-38.
84. Helin HJ, Korpela MM, Mustone JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinipathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 242-247.
85. Cohen A. Renal involvement in multisystem diseases. In *Textbook nephrology*, 3, 1995; Williams and Wilkins, Baltimore. 799-801.
86. Scott DG, Bacon PA, Elliot PJ, Tribe CR, Wallington TB. Systemic vasculitis in a district general hospital 1972-1980: clinical and laboratory features, classification and prognosis of 80 cases. *Q J Med* 1982; 51: 292-311.
87. Vollertsen RS, Conn DL, Ballard DJ, Ilstrup DM, Kazmar RE, Silverfield JC. Rheumatoid vasculitis: survival and associated risk factors. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 365-375.

88. Jones R, Moreland L. Vasculitis in primary connective tissue diseases. In Vasculitis, G. V. Ball and L. J. Bridges. 2002; Oxford University Press, 385-405.
89. Brooks P, Day R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs differences and similarities. N Eng J Med 1991; 37: 1-9.
90. Fitzgerald G, Patrono C. The coxibs selective inhibitors of cyclooxygenase 2. N Eng J Med 2001; 345: 433-442.
91. Hall CL. Gold nephropathy. Nephron 1988; 50: 265-272.
92. Katz WA, Blodgett RC, Pietrusko RG. Proteinuria in gold-treated rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1984; 101: 176-179.
93. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two meta-analyses. Arthritis Rheum 1990; 33: 1449-1461.
94. Hall CL, Jawards S, Harrison P. Natural course of penicillamine nephropathy: A long term study of 33 patients. Br Med J 1988; 296.
95. Maiche AG, Lappalainen K, Teerenhovi L. renal insufficiency in patients treated with high dose methotrexate. Acta Oncol 1988; 27: 73-74.
96. Seideman P, Muller-Suur R, Ekman E. Renal effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1993; 20: 1126-1128.
97. Marcolongo R, Bayeli PF, Montagnani M. Gastrointestinal involvement in rheumatoid arthritis: a biopsy study. J Rheumatol 1979; 6: 163-173.
98. Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue diseases and the liver. J Clin Gastroenterol 2002; 35: 345-349.
99. Bossingham D, Hawkey J. Gastroenterology in the rheumatic diseases. In Oxford Textbook of Rheumatology, P. Maddison, D. Isenberg, P. Woo and D. Glass. 1993; University Oxford Press, Oxford. 138-145.
100. Lapadula G, Muolo P, Semeraro F, Covelli M, Brindicci D, Cuccorese G, et al. Esophageal motility disorders in the rheumatic diseases: a review of 150 patients. Clin Exp Rheumatol 1994; 12: 515-521.

101. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Eng J Med* 1999; 340: 1888-1889.
102. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1153-1158.
103. Steen KS, Lems WF, Aertsen J, Bezemer D, Dijkmans BA. Incidence of clinically manifest ulcers and their complications in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 443-447.
104. Irigoyen MV, Panero B. Fármacos antirreumáticos de acción lenta. In *Manual SER de las enfermedades reumáticas*. De la Sociedad Española de Reumatología. A. Alonso, J. M. Alvaro-Gracia and J. Sánchez. 2000; Panamericana, 196-210.
105. Yamamoto T, Ohkubo H, Nishioka K. Skin manifestations associated with rheumatoid arthritis. *J Dermatol* 1995; 22: 324-329.
106. Smith ML, Jorizzo JL, Semble E, Arrington JH, White WL. Rheumatoid papules: lesions showing features of vasculitis and palisading granuloma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 348-352.
107. Halla Jt, Schrohenloher RE, Koopman WJ. Local immune responses in certain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann RheumDis* 1992; 51: 698-701.
108. Erhardt CC, Momford PA, Venables PJ, Maini RN. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 7-13.
109. Segal R, Caspi D, Tishler M, Fishel B, Yaron M. Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1182-1185.
110. Mashek HA, Pham CT, Helm TN, Klaus M. Rheumatoid neutrophilic dermatitis. *Arch Dermatol* 1997; 133: 757-760.
111. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vascu-

- litis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 190-192.
112. American College of Rheumatology. Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 713-722.
113. Soliotis F, Glover M; Jawad AS. Severe skin reaction after leflunomide and etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 850-851.
114. Christopher M, McCoy. Leflunomide associated skin ulceration. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1009-1101.
115. Balsa A. Tratamiento actual de la Artritis Reumatoidea y perspectivas. *Aula Médica. Reumatología* 2001; 1: 19-51.
116. Silman AJ. Rheumatoid Arthritis. En: Silman AJ. Hochberg MC, editors. *Epidemiology of the Rheumatic diseases*. Oxford: Oxford University Press, 1993.
117. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España (GUIPOAR). *Sociedad Española de Reumatología* 2001; 17.
118. Villaverde V, Balsa A, Martín-Mola E. Estrategias para un diagnóstico y tratamiento precoz de la artritis reumatoide. Implantación de consultas de artritis de reciente comienzo. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2000; 1: 3-9.
119. Sanmartí R. ¿ Se puede predecir la evolución de la artritis reumatoide? *Rev Esp Reumatol* 2000; 27: 260-5.
120. Martínez A, Batlle-Gualda E, Pascual E. Curso y evolución de la artritis reumatoide. Factores pronósticos. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2000 ; 1: 65-72.
121. Batlle-Gualda E. Artritis reumatoide grave. Métodos para medir la actividad de la artritis. Criterios pronósticos y su relación con el tratamiento. En: Rodríguez de la Serna A (coordinador). *Nuevas terapéuticas en la artritis reumatoide*. Barcelona: Ed. MCR, 1996; p. 17-32.

122. Ivorra J, Batlle-Gualda E. Medida de la progresión radiológica en la artritis reumatoide. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología 2001 ; 2 : 189-200.
123. Hulsemann JL, Zeidler H. Undifferentiated arthritis in an early synovitis outpatient clinic. Clin Exp Rheumatol 1995; 13: 37-43.
124. Eberl G, Machold KP, Zimmermann C, Leeb B, Neil B, Windisch B, et al. Early arthritis clinics may allow improved approaches to treat rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1997; 40 (Suppl 9) : 95.
125. Houssien DA, Scott DL. Early referral and outcome in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1998; 27: 300-2.
126. Ward MM, Leigh JP, Fries JF. Progression or functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Associations with rheumatology subspecialty care. Arch Intern Med 1993; 153: 2229-37.
127. Villaverde V, Hernández-García C, Fernández-Suerio JL, Hernández A, Graña J, Carmona L. Prevalencia de la artritis reumatoide en la población española. Rev Esp Reumatol 2000; 27:157.
128. Glazier RH, Dalby DM, Badley EM, Hawker GA, Bell MJ, Buchbinder R, et al. Management of the early and late presentations of rheumatoid arthritis: a survey of Ontario primary care physicians: Can Med Assoc J 1996; 155: 679-87.
129. Belghomari H, Saraux A, Allain J, Guedes C, Youinou P, LeGoff P. Risk factors for radiographic articular destruction of hands and wrists in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999 ; 16: 2534-8.
130. Mottonen T, Paimela L, Lairisalo-Repo M, Kautiainen H, Ilonen J. Hannonen P. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with sawtooth strategy. Ann Rheum Dis 1998; 57: 533-9.
131. Factores pronósticos de la artritis reumatoide. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España (GUIPCAR). Sociedad Española de Reumatología 2001; 68-70.

132. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?. A prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology* 1999; 38: 228-34.
133. Pincus T, Callahan LF. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis* 1985; 38: 973-84.
134. Glave Testino C, Cardiel M, Arce Salinas A, Alarcón Segovia D. Factors associated with disease severity in Mexican patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 589-94.
135. Weyand CM, Hicock KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 801-6.
136. Harrison B, Thomson W, Symmons D, Ollier B, Wiles N, Payton T, et al. The influence of HLA-DRB1 alleles and rheumatoid factor on disease outcome in a inception cohort of patients with early inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2174-83.
137. Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1992; 89: 2022-39.
138. Emery P, Salmon M, Bradley H, Wordsworth P, Tunn E, Bacon PA, et al. Genetically determined factors as predictors of radiological change in patients with early symmetrical arthritis. *BMJ* 1992; 305: 1387-9.
139. Reveille JD, Alarcón GS, Fowler SE, Pillemer SR, Neuner R, Clegg DO, et al. HLA-DRB1 genes and disease severity in rheumatoid arthritis: the MIRA trial group minocycline in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1802-7.
140. Weyand CM, McCarthy TG, Goronzy JJ. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1995; 95: 2120-6.

141. Van der Heijde A, Remme CA, Hofman DM, Jacobs JWG, Bijlisma JWJ. Prediction on progresión of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1466-74.
142. Van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, Van der Voort EA, Breedveld FC. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow-up study. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1029-35.
143. Van Leeuwen MA, Van der Heijde DMFM, Van Rijswijk MH, Houtman PM, Van Riel PLCM, Van de Putte LBA, et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts and acute phase reactants. *J Rheumatol* 1994; 21: 425-9.
144. Young A, Corbett M, Winfield J, Jaqueremanda D, Williams P, Pappasavvas G, et al . A prognostic index for erosive changes in the hands, feet and cervical spine in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27 : 94-101.
145. Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, Barrett, Silman AJ. Natural remission in inflammatory polyarthritis: issues of definition an prediction. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1096-100.
146. Furst D E, Predictors of worsening clinical variables and outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 309-19.
147. Brennan P, Harrison B, Barret E, Chakravarty K, Scott D, Silman A, et al. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patient with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *BMJ* 1996; 313: 471-6.
148. Young A, Van der Heijde DMFM. Can we predict aggressive disease ? *Baill Clin Rheumatol* 1997; 11: 27-48.
149. Young A. Short term outcomes in recent onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 (Suppl 2): 79-86.

150. Wolfe F, Hawley DJ, The long-term outcomes of rheumatoid arthritis work disability: A prospective 18 years study of 823 patients. J Rheumatol 1998; 25: 2108-17.
151. Wolfe F, Cathey MA. The assessment and prediction on functional disability in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1991; 18: 1298-306.
152. Gordon DA, Stein JL, Broder I, The extraarticular features of rheumatoid arthritis: a systematic analysis of 127 cases. Am J Med 1973; 54: 445-52.
153. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Selfar A, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 years follow-up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. J Rheumatol 2000; 27: 623-9.
154. Kruger K, Bu De KU, Schattenkirchner M. Studies on long-term compliance on basic therapeutics in the treatment of rheumatoid arthritis. Akt Rheumatol 1993; 18: 120-6.
155. Rooney RJ, Buchanan WW. In rheumatoid arthritis is compliance in physicians more of a problem than compliance in patients? Clin Rheum 1990; 9: 315-8.
156. Wijnands MJ, Van Hof MA, Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LB, Van Riel PL. Long-term second-line treatment: a prospective drug survival study. Br J Rheumatol 1992; 31; 253-8.
157. Wolf F, Hawley DJ, Canthey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-years prospective evaluation of 1017 consecutive starts. J Rheumatol 1990; 17: 994-1002.
158. Van der Heijde DMFM, Van Riel PLCM, Van Leeuwen MA, Van Hof MA, Van Rijsnijk MH, Van de Putte LB, et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1992; 31: 519-26.

159. Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, Bankhead CR, Barret EM, Scott DG, et al. Inflammatory polyarthritis in the community is not a benign disease: predicting functional disability one year after presentation. *J Rheumatol* 1996; 23: 1326-31.
160. Escalante A, Del Rincón I. How much disability in rheumatoid arthritis is explained by rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1712-21.
161. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset RA. A 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1571-82.
162. Stenger AAME, Van Leeuwen MA, Houman PM, Bruyn GAW, Speerstra F, Barendsen BC, et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1157-63.
163. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. The importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 22-9.
164. González Alvaro I. Estudio de la morbilidad y la expresión clínica de la artritis reumatoide en España (EMECAR). *Rev Esp Reumatol* 2004; 31(4):179-83.
165. Quintero Rodríguez H, Pila Pérez R, Hernández Benedicto R. Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide. Hospital Universitario Manuel Ascunce Doménech. Camaguey. *Archivo Médico de Camaguey* 2008; 12 (1) ISSN 1025-0255.
166. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson C y colaboradores. Manifestaciones Extraarticulares en la Artritis Reumatoide. Cambios en la Incidencia y Factores de Riesgo al cabo de 46 años. *Annals of the Rheumatic Diseases*; 62:722-727,2003.
167. Ochoa Franco J, Canas Dávila C. Enfermedades Reumáticas sin artritis. *Revista Colombiana de Reumatología*. Volumen 10 Num. 1 Marzo 2003, pp. 51-54.

168. Alegre López J, Alfonso Valdivielso JL, Alvarez Lario B. Artritis Reumatoide Manifestaciones Clínicas Extraarticulares. Complicaciones Infecciosas. Medicine. Noviembre 2000. Volumen 18 Número 27 p. 1379-1386.
169. García Álvarez H, Hernández González R, Apolinaire Pennini J. Manifestaciones oculares más frecuentes de la artritis reumatoide del adulto. Hospital Clínico-quirúrgico Docente "Dr. Gustavo Aldereguia Lima " Cienfuegos. Revista Cubana Oftalmol 1998;11 (1):22-26.
170. Kaliski S, Bustos L, Artigas C, Alarcón C, Vega M, Cárdenas C. Artritis Reumatoide en la población Mapuche: Una experiencia de 16 años en la IX región de Chile. Rev Med Chile- Vol 129.-n3. Santiago. Mar. 2001.
171. Lazo Guzmán F. 2005. Medical 512 páginas.
172. Díaz Petit J, Staff W, Camp Puerto Rosa. Rehabilitación en la Artritis Reumatoide.- 2002 Página 11.
173. Síndrome de fibrosis intersticial pulmonar. Disponible en:
<http://www.slideshare.net/furia/síndrome-de-fibrosis-intersticial-pulmonar>.
- 174.. Harrison BJ. Influence of cigarette smoking on disease outcome in Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 2002; 14: 93-97.

ANEXO I

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA
ANEMIA:	Disminución del contenido de hemoglobina o del número de eritrocitos.	GLOBULOS ROJOS	Recuento de hematíes < 4'500.000/UI en hombres y < 4'000.000/uL en mujeres	PRESENTE AUSENTE
		HEMOGLOBINA	Hb < 14 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres	PRESENTE AUSENTE
		HEMATOCRITO	Hcto < 42% en hombres y < 37% en mujeres	PRESENTE AUSENTE

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA
EOSINOFILIA:	Cifra porcentual de eosinófilos en sangre periférica superior a 4, siempre que el número de leucocitos sea normal.		Valores absolutos eosinófilos: por encima de 400 elementos por mm ³ .	PRESENTE AUSENTE
TROMBOCITOSIS	Aumento del número de plaquetas		Valores superiores en 100.000, o más, sobre las cifras normales (350.000 plaquetas/mm ³ con la técnica de Fonio).	PRESENTE AUSENTE
NODULOS REUMATOIDEOS	Masas ovales o redondeadas, indoloras, de consistencia firme y tamaño variable, móviles o adheridas al periostio, localizadas en el tejido celular subcutáneo, principalmente sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, pero también a nivel de diversos órganos internos.		Nódulos en el examen físico	PRESENTE AUSENTE

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA
QUERATOCONJUNTIVITIS SICCA	Sequedad crónica y bilateral de la conjuntiva y la córnea que conduce a la desecación de la superficie ocular.		Diagnóstico clínico y prueba de Schirmer	PRESENTE AUSENTE
ESCLERITIS:	Inflamación profunda de los tejidos esclerales, extremadamente dolorosa y que entraña un serio peligro de perforación del globo ocular y pérdida de la visión.		Historia clínica y valoración oftalmológica	PRESENTE AUSENTE
EPIESCLERITIS	Inflamación de la epiesclerótica, una capa fina de tejido conjuntivo situado entre la conjuntiva y la esclerótica. Remeda la conjuntivitis, pero es un proceso más localizado y no produce secreción.		Historia clínica y valoración oftalmológica	PRESENTE AUSENTE
PLEURITIS:	Inflamación de la pleura, caracterizada clínicamente por dolor que aumenta con la tos y la respiración.		Anamnesis, Examen físico y radiológico (Rx. Estándar de Tórax y/o Rx en Decúbito Lateral con rayo horizontal).	PRESENTE AUSENTE

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA
PERICARDITIS:	Inflamación del pericardio. La pericarditis aguda puede manifestarse con dolor torácico, fiebre, roce pericárdico, taponamiento, alteraciones en el ECG (elevación en el segmento ST, aplanamiento o inversión de la onda T). En ocasiones puede ser insidiosa y no ocasionar dolor.		Anamnesis, Examen físico y radiológico (Rx. Standar de Tórax y/o Rx en Decúbito Lateral con rayo horizontal).	PRESENTE AUSENTE
MIOCARDITIS:	Inflamación cardíaca (del miocardio). Las manifestaciones clínicas varían desde un estado asintomático, en el que la miocarditis se infiere tan sólo por las alteraciones electrocardiográficas transitorias del ST y de la onda T, hasta casos fulminantes con arritmias, insuficiencia cardíaca y muerte.		Determinación clínica y electrocardiográfica.	PRESENTE AUSENTE
BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR:	Alteración de la conducción del impulso del nódulo sinusal desde las aurículas a los ventrículos, que finalmente pueden producir un síncope o un paro cardíaco.		Determinación clínica y electrocardiográfica.	PRESENTE AUSENTE

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA
BLOQUEO DE RAMA:	Alteración de la conducción del impulso por debajo del Haz de His		Determinación clínica y electrocardiográfica.	PRESENTE AUSENTE
VASCULITIS:	Proceso clínico y anatomopatológico, caracterizado por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos con Proliferación de la íntima de los vasos sanguíneos, causada por el depósito de complejos inmunes circulantes		Diagnóstico clínico y confirmación mediante biopsia más estudio histopatológico.	PRESENTE AUSENTE

ANEXO II

CONSENTIMIENTO INFORMADO

INVESTIGACION PARA OBTENCION DE UNA BASE DE DATOS PARA UNA TESIS DEL POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA SOBRE MANIFESTACIONES EXTRARTICULARES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES DE LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA.

Antes de que usted decida participar en esta investigación es importante que lea detenidamente este documento. El médico que realizará la investigación le explicará el contenido de este informe y lo que usted le solicite. Si está de acuerdo con el documento y decide participar en el estudio, firmará este consentimiento en la consulta externa y lo devolverá a su médico.

Usted va a participar en un estudio que buscará obtener información sobre manifestaciones clínicas articulares y extraarticulares de la artritis reumatoide, que usualmente se presentan en la enfermedad que usted padece. No existirán molestias por participar en este estudio, excepto la extracción de una muestra de sangre y la realización de exámenes de gabinete como radiografías de tórax, electrocardiograma, ecocardiografía y potencialmente punción biopsia para estudio anatomopatológico. El costo de los exámenes correrá a cuenta de los investigadores.

Su participación en este estudio es voluntaria. Si no desea ser incluido/a en el grupo seleccionado, se hará excepción con usted. Por participar en la ob-

tención de la información usted no recibirá ningún pago en dinero, ni se le cobrará cantidad alguna.

Únicamente los investigadores, la Facultad de Medicina de la Universidad de Cuenca y los Hospitales objetos del estudio tendrán acceso a sus datos utilizados en esta investigación, previa autorización de los responsables. Su nombre no aparecerá en ningún informe ni publicación sobre los resultados de este estudio.

He leído y entendido este consentimiento informado y por lo tanto acepto voluntariamente participar en este estudio.

_____	_____	_____
Nombre del/la paciente	Firma	Fecha

ANEXO III

FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS

MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES DE ARTRITIS REUMATOIDEA

HOSPITAL VICENTE CORRAL M. Y JOSE CARRASCO A.

FORMULARIO N°. _____

DATOS DE FILIACION :

HISTORIA CLINICA N°. _____ FECHA: _____

NOMBRE _____

SEXO: MASCULINO ☐

FEMENINO ☐

EDAD _____ AÑOS

MANIFESTACIONES ARTICULARES

RIGIDEZ MATUTINA PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

ARTRITIS DE 3 O > ARTICULACIONES PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

RIGIDEZ MATUTINA PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

ARTRITIS DE 3 O MÁS ARTICULACIONES PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

ARTRITIS DE LAS MANOS	PRESENTE	☐
	AUSENTE	☐
ARTRITIS SIMÉTRICA	PRESENTE	☐
	AUSENTE	☐
NÓDULOS REUMATOIDEOS	PRESENTE	☐
	AUSENTE	☐
FACTOR REUMATOIDEO	PRESENTE	☐
	AUSENTE	☐
HALLAZGOS RADIOLÓGICOS	PRESENTE	☐
	AUSENTE	☐

MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES :

A. HEMATOLOGICAS:

ANEMIA	PRESENTE	☐
	AUSENTE	☐
EOSINOFILIA	PRESENTE	☐
	AUSENTE	☐
TROMBOCITOSIS	PRESENTE	☐
	AUSENTE	☐

B. NODULOS REUMATOIDES SUBCUTANEOS:

C. MANIFESTACIONES OCULARES:

QUERATOCONJUNTIVITIS SECA	PRESENTE	☐
	AUSENTE	☐
ESCLERITIS	PRESENTE	☐
	AUSENTE	☐
EPIESCLERITIS	PRESENTE	☐

AUSENTE ☐

D. MANIFESTACIONES PULMONARES:

PLEURITIS PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

SINDROME DE KAPLAN PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

FIBROSIS INTERSTICIAL DIFUSA PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

BRONQUIOLITIS OBLITERANTE PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

E. MANIFESTACIONES CARDIACAS:

PERICARDITIS PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

MIOCARDITIS PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

ENDOCARDITIS PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

INSUFICIENCIA VALVULAR PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

BLOQUEO DE RAMA PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

F. VASCULITIS

PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

G. MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS

NEUROPATIA PERIFERICA

PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

SUBLUXACION ATLANTO AXOIDEA

PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

NEUROPATIA POR ATRAPAMIENTO

PRESENTE ☐

AUSENTE ☐

HALLAZGOS DE LABORATORIO :

RECuento de LEUCOCITOS

_____ x mm³

Formula:

NEUTRÓFILOS

_____ x mm³

LINFOCITOS

_____ x mm³

EOSINÓFILOS

_____ x mm³

MONOCITOS

_____ x mm³

BASÓFILOS

_____ x mm³

RECuento de ERITROCITOS

_____ x mm³

HEMOGLOBINA

_____ gr %

HEMATOCRITO

_____ %

VSG

_____ mm/h

FACTOR REUMATOIDEO

PROTEINA C REACTIVA

RECuento de PLAQUETAS

_____ X
mm³

HALLAZGOS DE EXAMENES DE GABINETE:

RADIOGRAFIA ESTANDAR DE TORAX (RX):

ELECTROCARDIOGRAMA (EKG):

ECOCARDIOGRAMA:

BIOPSIA (ESTUDIO CITOLOGICO):

ANEXO IV

CUADROS ADICIONALES

CUADRO N° 15

DISTRIBUCION DE 100 PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA, SEGÚN HOSPITAL EN EL QUE SE ATENDIERON. CUENCA – ECUADOR. 2002.

HOSPITAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HVCM	54	54.0
IESS	46	46.0
TOTAL	100	100.0

* Fuente: Formulario de recolección de datos.

CUADRO N° 16

DISTRIBUCION DE 100 PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA DE LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA, SEGÚN SEXO. CUENCA – ECUADOR. 2002.

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MASCULINO	14	14.0
FEMENINO	86	86.0
Total	100	100.0

* Fuente: Formulario de recolección de datos.

CUADRO N° 17

PRESENCIA DE MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES DE ARTRITIS REUMATOIDEA, EN 100 PACIENTES DE LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – ECUADOR. 2002.

MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
PRESENTES	76	76.0

**MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA EN PACIENTES ATENDIDOS
EN LOS HOSPITALES VICENTE CORRAL MOSCOSO Y JOSE CARRASCO ARTEAGA DE CUENCA**

AUSENTES	24	24.0
TOTAL	100	100.0

*** Fuente: Formulario de recolección de datos.**