



UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO
DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
AREA ACADEMICA DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE
HIDALGO
HOSPITAL GENERAL PACHUCA



PROYECTO TERMINAL

**“MANIFESTACIONES EXTRA-ARTICULARES EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE DE LA CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGIA DEL
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MEDICINA INTERNA

QUE PRESENTA LA MEDICO CIRUJANO

RICARDO OMAR RODRÍGUEZ NAVARRO

**M.C.ESP. HIPOLITO ROMAN NAVA CHAPA
PROFESOR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

ASESORES CLÍNICOS DEL PROYECTO TERMINAL

**M.C. ESP. MÓNICA ELVIRA SANTIAGO MANZANO
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGÍA
ASESORA CLÍNICA DEL PROYECTO TERMINAL**

**DRA. EN C. LYDIA LÓPEZ PONTIGO
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

**MTRO. EN C. IVAN HERNANDEZ PACHECO
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, FEBRERO DEL 2020



UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO
DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
AREA ACADEMICA DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE
HIDALGO
HOSPITAL GENERAL PACHUCA



PROYECTO TERMINAL

**“MANIFESTACIONES EXTRA-ARTICULARES EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE DE LA CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGIA DEL
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MEDICINA INTERNA

QUE PRESENTA LA MEDICO CIRUJANO

RICARDO OMAR RODRÍGUEZ NAVARRO

**M.C.ESP. HIPOLITO ROMAN NAVA CHAPA
PROFESOR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

ASESORES CLÍNICOS DEL PROYECTO TERMINAL

**M.C. SUB ESP. MÓNICA ELVIRA SANTIAGO MANZANO
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGÍA
ASESORA CLÍNICA DEL PROYECTO TERMINAL**

**DRA. EN C. LYDIA LÓPEZ PONTIGO
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

**MTRO. EN C. IVAN HERNANDEZ PACHECO
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, FEBRERO DEL 2020

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO

“MANIFESTACIONES EXTRA-ARTICULARES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE LA CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE “ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA”, QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO:

RICARDO OMAR RODRÍGUEZ NAVARRO

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, FEBRERO DEL 2020

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. SUB ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO

DRA. EN C. LYDIA LÓPEZ PONTIGO
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

MTRO. EN C. IVAN HERNÁNDEZ PACHECO
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

M.C. ESP. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO
DIRECTOR DE UNIDADES MEDICAS ESPECIALIZADAS
Y DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA
DIRECTOR DE ENSEÑAZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. HIPOLITO ROMAN NAVA CHAPA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE MEDICINA INTERNA

M.C.SUB ESP. MÓNICA ELVIRA SANTIAGO MANZANO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGÍA
ASESORA CLINICA DEL PROYECTO TERMINAL

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO

“MANIFESTACIONES EXTRA-ARTICULARES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE LA CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE “ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA”, QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO:

RICARDO OMAR RODRÍGUEZ NAVARRO

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, FEBRERO DEL 2020

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. SUB ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO

DRA. EN C. LYDIA LÓPEZ PONTIGO
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

MTRO. EN C. IVAN HERNÁNDEZ PACHECO
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

M.C. ESP. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO
DIRECTOR DE UNIDADES MEDICAS ESPECIALIZADAS
Y DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA
DIRECTOR DE ENSEÑAZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. HIPOLITO ROMAN NAVA CHAPA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE MEDICINA INTERNA

M.C. SUB ESP. MÓNICA ELVIRA SANTIAGO MANZANO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGÍA
ASESORA CLINICA DEL PROYECTO TERMINAL





Secretaría de
Salud
Hidalgo crece contigo



**Hospital General de Pachuca y Dirección de
Unidades Médicas Especializadas**

DR. SERGIO MUÑOZ JUÁREZ
JEFATURA DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

La terapia conductual para el Síndrome de Asperger permite
mejor calidad de vida.

Dependencia: Secretaría de Salud
U. Administrativa: Hospital General Pachuca
Área Generadora: Departamento de Investigación
No. De Oficio: 026/2020

Pachuca., Hgo, a 13 de febrero de 2020.

M.C. RICARDO OMAR RODRÍGUEZ NAVARRO
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E

Me es grato comunicarle que se ha analizado el informe final del estudio:
Manifestaciones extra-articulares en pacientes con Artritis Reumatoide de la
consulta externa de Reumatología del Hospital General de Pachuca, cumple con los
requisitos establecidos por el Comité de Ética en Investigación, por lo que se
autoriza la **Impresión de proyecto terminal**.

Al mismo tiempo le informo que deberá dejar una copia del documento impreso en
la Dirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación, la cual será enviada a la
Biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E



Dr. Hipólito Román Nava Chapa. Profesor Titular de la Especialidad de Medicina Interna.
Dra. Mónica Elvira Santiago Manzano. Especialista en Medicina Interna y Reumatología y Asesor de
Tesis.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres:

Agradezco de corazón todo su apoyo y la confianza que siempre me han brindado. Es por ustedes que he logrado realizar mi meta, la cual constituye la herencia más valiosa que pudiera recibir. Sé que jamás existirá una forma de pagarles la vida de lucha, sacrificio y esfuerzo constante para que yo llegara hasta aquí.

Quiero hacerles saber que este logro, es logro de ustedes y mi esfuerzo es inspirado en ustedes.

Gracias Mamá y Papá, gracias por creer en mí, los amo y los admiro.

A mis maestros:

Agradezco la infinita paciencia, confianza y las experiencias compartidas. De cada uno me quedo un aprendizaje y con ellos, los cimientos para convertirme en un profesionalista de bien. Agradezco el apoyo a lo largo de estos cuatro años y nunca dejarme solo ante las adversidades por mayores que fueran. Los admiro, a todos y cada uno de ustedes. Deseo que nunca pierdan la noción del importante papel que desempeñan en la formación de residentes. Los recordaré siempre como los excelentes maestros y mentores que son, pero también como los grandes amigos en los que se convirtieron.

A Yara, por tu apoyo incondicional, tu presencia siempre constante, tu consejo, tu aliento, por creer en mí más de lo que yo mismo creí.

Gracias.

Índice	Página
Resumen	1
I Marco teórico	2
II Antecedentes	8
III Justificación	11
IV Planteamiento del problema	12
IV.1 Pregunta de investigación	13
IV.2 Objetivos	13
IV.3 Hipótesis	13
V Material y métodos	14
V.1 Diseño de investigación	14
V.2 Análisis estadístico de la información	14
V.3 Ubicación espacio-temporal	14
V.3.1 Lugar	14
V.3.2 Tiempo	14
V.3.3 Persona	14
V.4. Selección de la población de estudio	15
V.4.1 Criterios de inclusión	15
V.4.2 Criterios de exclusión	15
V.4.3 Criterios de eliminación	15
V.5 Determinación del tamaño de muestra y muestreo	15
V.5.1 Tamaño de la muestra	15
V.5.2 Muestreo	15
VI Aspectos éticos	16
VII Recursos humanos, físicos y financieros	17
VIII Resultados	18
IX Discusión	25
X Conclusiones	29
XI Recomendaciones	31
XII Anexos	32
XIII Bibliografía	36

Resumen

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, crónica, caracterizada por la activación aberrante del sistema inmunológico que culmina en la pérdida de inmunotolerancia. El daño articular es la principal causa de discapacidad progresiva e irreversible, sin embargo las manifestaciones extra-articulares generan complicaciones sistémicas y muerte a temprana edad.

Objetivos: Conocer cuáles son las principales manifestaciones extra-articulares en los pacientes con AR en la consulta externa de Reumatología en el Hospital General de Pachuca.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de datos en expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de AR en seguimiento durante el periodo de Noviembre 2017 a Enero 2019.

Resultados: 84.47% de los casos presentó xeroftalmia, 61.93% xerostomía, 26.21% anemia y 10.68% nódulos reumatoideos. Se encontró manifestaciones extra-articulares en 39.62%. Todos desde el momento del diagnóstico de AR. 96.12% fueron mujeres entre 40 y 60 años. La actividad de la enfermedad fue: baja (sin remisión) 25.24%, moderada 40.78% y alta en 10.68% de los casos. En 23.3% se encontró remisión clínica. 49.99% alcanzaron la remisión en los primeros 5 años después del diagnóstico de la enfermedad. Todos los pacientes en remisión clínica, persistieron con manifestaciones extra-articulares. 9.71% presentó tabaquismo, solo 0.97% se relacionó con actividad alta.

Conclusiones: El síndrome seco es la manifestación extra-articular más frecuente. Estas alteraciones afectan más a mujeres entre la quinta y sexta década de la vida. Se presentan desde el inicio de la enfermedad y son independientes del grado de actividad articular. Uno de cada dos pacientes alcanza la remisión clínica en los primeros 5 años de evolución de la enfermedad. Actualmente no existe una escala para registro o seguimiento de manifestaciones extra-articulares. Remisión clínica de actividad de la enfermedad por CDAI, no es sinónimo de cese de manifestaciones extra-articulares. Uno de cada dos pacientes en la consulta de Reumatología del Hospital General de Pachuca, están bien controlados.

Palabras clave: Artritis reumatoide, Factor Reumatoide, Manifestaciones extra-articulares, CDAI, Remisión clínica.

I.- Marco teórico

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune asociada con afección predominantemente articular que genera discapacidad progresiva e irreversible, complicaciones sistémicas y muerte a temprana edad (1; 2). Tiene un impacto sustancial tanto para el individuo como para la sociedad, resultado de las alteraciones músculo-esqueléticas, con disminución de la función física, calidad de vida y riesgo acumulativo de comorbilidades (3).

La AR tiene una incidencia de 0.5 a 1% (4; 5) aunque hay descripciones de poblaciones nativas americanas (Pima, Chippewa) con una alta prevalencia (5-6%) (6; 7) Las diferencias geográficas juegan un papel importante, aunque los estudios son limitados, reportando una menor prevalencia en el norte y sur de Europa (8).

No se conoce etiología precisa aunque se proponen diferentes mecanismos como los detonantes para que, en individuos genéticamente predispuestos, se desarrolle la enfermedad (9). Se incluyen factores genéticos y ambientales. Los factores ambientales más comunes incluyen tabaco, exposición a sílice, agentes infecciosos, deficiencia de Vitamina D, Obesidad y cambios en la Micro biota (10).

Una historia familiar positiva para AR, incrementa el riesgo de presentar la enfermedad de 3 a 5 veces (8). La heredabilidad de AR se estima actualmente en un 40-65% para los pacientes seropositivos y de 20% para los pacientes seronegativos (11; 12).

En general las mujeres tienen de dos a tres veces más probabilidad de desarrollar AR que los hombres (13). El riesgo acumulativo para desarrollar la enfermedad se estima en 3.6% para la mujer y 1.7% para el hombre (14). La mayor frecuencia de AR en el sexo femenino se atribuye en parte al efecto estimulante de los estrógenos en el sistema inmune, sin embargo el rol de los factores hormonales en el desarrollo de la AR es aún controversial (15) Las mujeres con AR habitualmente se hacen sintomáticas a una mediana edad o alrededor de la menopausia. El sexo masculino tiene un inicio tardío de la enfermedad y tiende a presentar altos títulos de anticuerpos (16).

Uno de los factores con fuerte asociación con AR es el tabaquismo. Que aumenta el riesgo de presentar AR en grado moderado, con el doble de riesgo en los fumadores con historia de más de 20 paquetes año, en comparación con los no fumadores. Esta fuerte

asociación es restringida a los pacientes con anticuerpos (Anti-CPA) positivos (17). El estatus de fumador se asocia con incremento en los niveles de citoquinas inflamatorias y un incremento en la actividad de la enfermedad (18).

Hay series que reportan la presencia de poliartritis temprana, nódulos reumatoides y en menor medida erosiones, en pacientes con hábito tabáquico (19). En pacientes con AR de larga evolución, el tabaquismo ha sido un predictor de aparición de nódulos reumatoides y daño articular, pero no de dolor, alteraciones en la eritro-sedimentación o número de articulaciones afectadas (20).

La exposición al Sílice es otro factor de riesgo ambiental para desarrollar AR (21), así como la exposición ocupacional a textiles, que también se asocia significativamente con incremento en el desarrollo de la enfermedad. Esta asociación se presentó tanto en los pacientes con anticuerpos positivos como negativos (22).

La enfermedad periodontal se ha relacionado con incremento en el riesgo para desarrollo de AR (23). Al mismo tiempo alteraciones en la microbiota intestinal juegan un importante rol. Se han relacionado microorganismos específicos con enfermedad temprana, presentes en pacientes sin tratamiento o con reciente diagnóstico, en comparación a los pacientes con enfermedad establecida o sin la enfermedad en donde dichos microorganismos están disminuidos o ausentes (24).

La patogénesis de la AR es una complicada interacción entre factores epigenéticos, genéticos y ambientales que inducen una activación aberrante en el sistema inmunológico (inmunidad innata y adaptativa) que culmina en la pérdida de inmunotolerancia. Al inicio de la enfermedad, se generan anticuerpos dirigidos a varias moléculas incluyendo auto-epítopes modificados, lo que lleva a la activación y producción de células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, Linfocitos B y T así como citoquinas inflamatorias (25). Amplificando y perpetuando el estado crónico inflamatorio (26). Ésta cascada de eventos lleva al desarrollo de sinovitis, proliferación sinovial y destrucción de cartílago y hueso subcondral (3; 27).

La AR es una enfermedad heterogénea con presentación clínica y pronóstico variable (28) y a pesar de que tiene una afección predominantemente articular, alrededor del 40-50% de los pacientes con larga evolución de la enfermedad o altos índices de actividad,

desarrollan manifestaciones extra-articulares (29). Éstas pueden desarrollarse en cualquier momento del curso de la enfermedad, incluso en estadios tempranos (30) . Ello ocurre en 17.8-40.9% de los pacientes con AR. 1.5-21-5% de los casos con manifestaciones extra-articulares, presenta formas severas, usualmente asociadas a grandes comorbilidades y muerte prematura (31).

Los detonantes para el desarrollo de manifestaciones extra-articulares no están bien identificados, aunque existen diversos factores de riesgo como; positividad del factor reumatoide y péptidos citrulinados, tabaquismo, datos de actividad severa de la AR y género masculino (32; 33). También se ha asociado con mayor susceptibilidad, los alelos HLA-DR 4 y 1, particularmente DRB1*04 (34; 35).

Las manifestaciones extra-articulares por AR se definen como condiciones y/o síntomas habitualmente inflamatorios, no asociados directamente con el sistema locomotor, que pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo (36; 37). El diagnóstico es difícil dada la complejidad en la presentación y la carencia de pruebas diagnósticas específicas, se basa únicamente en el reconocimiento clínico y la exclusión de otras causas. Son condiciones graves que deben ser tratadas y monitorizadas de manera agresiva (30; 38). El manejo es complejo y el pronóstico malo en muchas situaciones (39).

Los nódulos reumatoides son una manifestación frecuente en la AR (20% de las manifestaciones cutáneas) se presentan principalmente en pacientes con factor reumatoide positivo y en pacientes con AR de inicio temprano. Ocasionalmente se presentan de manera concomitante con nódulos cardiacos o pulmonares. Histológicamente son el resultado de vasculitis de vasos pequeños con zonas de necrosis central rodeada por fibroblastos (40). Es frecuente que las manifestaciones cutáneas estén asociadas a epiescleritis, derrame pericárdico y/o derrame pleural (41). El Pioderma Gangrenoso es una enfermedad rara, caracterizada por ulceraciones circunscritas, recurrentes y no infecciosas, usualmente asociadas con AR, y de las cuales no se conoce su etiología. Estas lesiones típicamente afectan los miembros inferiores sin embargo, pueden presentarse en cualquier lugar del cuerpo y están asociadas a un peor pronóstico de la AR (42; 43).

La queratoconjuntivitis seca es la manifestación ocular más frecuente, habitualmente se acompaña de xerostomía. Afecta aproximadamente al 10% de los pacientes y habitualmente es parte del síndrome de Sjögren secundario. La epiescleritis, es otra manifestación ocular que ocurre en el 1% de los pacientes con AR, se caracteriza por inflamación de la capa superficial de la esclera. Generalmente es una condición auto limitada. Sin embargo la escleritis es un proceso más agresivo que requiere tratamiento urgente. La queratitis ulcerativa se presenta como una extensión de la inflamación escleral en la córnea periférica que puede llegar a general daño en esta última (44; 45).

Las complicaciones gastrointestinales en la artritis reumatoide generalmente son secundarias al tratamiento farmacológico. El involucro primario del tracto gastrointestinal causado por vasculitis mesentérica habitualmente puede generar infarto intestinal, aunque esta condición es poco común. El pronóstico es malo, frecuentemente fatal (36; 24).

El pulmón es frecuentemente afectado a pesar de que clínicamente no se reconozca. El compromiso pleural tiene una incidencia de 50%, pero solo el 10% fue detectado clínicamente, generalmente es asintomático (46; 47). Los nódulos en el parénquima pulmonar, raramente son sintomáticos, se encuentran en pacientes con nódulos reumatoides en otras partes del cuerpo y con la característica de ser seropositivos (48). Histológicamente los nódulos son zonas de necrosis central rodeada por fibroblastos, así como en los nódulos subcutáneos, el proceso subyacente parece ser secundario a vasculitis (40; 27). La afección intersticial pulmonar está asociada con AR no tiene bien definida su prevalencia o historia natural, pero se refieren como una manifestación frecuente de la AR, que tiene una presentación incluso previa al compromiso articular (49). Generalmente esta afección es más común en los pacientes hombres con factor reumatoide-positivo con enfermedad nodular de larga evolución (50).

Los pacientes con AR son más propensos a condiciones cardiacas asociadas a alteraciones en la pared vascular, como aterosclerosis e infartos. (51; 52). El riesgo de infarto en mujeres con AR es dos veces mayor en las que padecen la enfermedad, comparadas con las que no. Éste se incrementa de manera proporcional al tiempo de duración de la enfermedad, hasta 3 veces más en al menos 10 años de evolución de la

enfermedad (53). La pericarditis es la manifestación cardíaca más común en la AR (54). La miocarditis también ha sido reportada en series de autopsias en pacientes con AR. Una de las manifestaciones clínicas más frecuentes es la insuficiencia cardíaca congestiva (55).

Las manifestaciones renales no son comunes, entre las reportadas se encuentra la glomerulonefritis mesangial como la presentación más común entre los pacientes que desarrollaron síndrome nefrótico. La glomerulonefritis y la enfermedad renal intersticial son poco frecuentes en ausencia de vasculitis. Generalmente las alteraciones de la función renal en AR son iatrógenas (56; 57).

A nivel de sistema nervioso la presencia de neuropatía periférica manifestada como neuropatía sensoriomotora difusa o mono-neuritis, es poco frecuente. El mecanismo subyacente consiste en vasculitis a nivel de la vasa vasorum de vasos pequeños, lo que conlleva a neuropatía isquémica y desmielinización. Esta manifestación es parte del síndrome de vasculitis reumatoide (58). Otra afección neurológica frecuente es la mielopatía cervical, causada por subluxación atlanto-axial generalmente en pacientes con AR de larga evolución (59).

Los pacientes con AR pueden presentar anormalidades hematológicas ya sea al momento del diagnóstico, o durante el trascurso de la enfermedad. Pueden ir desde anemia, neutropenia, trombocitopenia, trombocitosis y eosinofilia hasta neoplasias hematológicas (60; 61), siendo por mucho la anemia la manifestación hematológica más frecuente por AR. Su origen es multifactorial, va desde la misma actividad de la enfermedad, efectos adversos del tratamiento, origen carencial, hemorragia gastrointestinal hasta supresión de la médula ósea o eritropoyesis ineficaz (62). Usualmente se observa en pacientes con artritis reumatoide y se correlaciona con la actividad de la enfermedad, particularmente con el grado de inflamación articular (63).

Si bien la AR es una enfermedad predominantemente articular y es el compromiso a este nivel, la principal causa de discapacidad progresiva e irreversible (1). Las complicaciones sistémicas, enfermedad más severa y muerte a temprana edad, están relacionadas con el desarrollo de manifestaciones extra-articulares (64; 65).

Existen diversos índices y escalas para evaluar la actividad de la enfermedad, tomando en cuenta o no la presencia de reactantes de fase aguda. Algunas de ellas útiles en el contexto de ensayos clínicos. Otras validadas para su uso en la práctica clínica diaria (66; 67). Sin embargo actualmente no existe definición, criterios de clasificación, o escalas validadas para evaluar la actividad del compromiso sistémico.

II.- Antecedentes

A pesar de que la AR es una enfermedad predominantemente articular y tiene como órgano de choque la sinovia (27; 68), alrededor del 40-50% de los pacientes desarrollan manifestaciones extra-articulares en cualquier momento del curso de la enfermedad, incluso en estadios tempranos (30; 29). No hay uniformidad en la definición de manifestaciones extra-articulares. El diagnóstico es clínico y por exclusión de otras causas. Su manejo es complejo y el pronóstico malo (39).

A nivel mundial, desde 1992 la organización mundial de la salud en su serie de informe técnico No 816 traducido y difundido por la OPS, resume los conocimientos existentes en ese momento sobre epidemiología, etiología, características clínicas, tratamiento y pronóstico de las principales colagenopatías, donde figura la AR, como una de las más frecuentes (69). Sin embargo, no ha publicado datos relacionados con la aparición de manifestaciones extra-articulares en la historia natural de la enfermedad.

Los estudios realizados por Jonsson en 1995, relacionaron de manera positiva la presencia de manifestaciones extra-articulares con títulos de factor reumatoide de tipo IgA-IgE (70). Por su parte la Encuesta de Vasculitis Reumatoide Sistémica, reportó un aumento en la incidencia de este tipo de alteraciones (71). Lo que concuerda con los protocolos de clínicas italianas en donde se analizó a 587 pacientes y describió manifestaciones extra-articulares en 43% de los casos. La afección más común fue síndrome sicca (18%) y los nódulos subcutáneos (17%) (72).

Fueron los trabajos de Cimmino y Turesson entre 2000 y 2003, los primeros análisis estructurados sobre manifestaciones extra-articulares en AR. Describieron asociaciones variables al desarrollo de las mismas como; larga evolución de la enfermedad, o altos índices de actividad, así como sus implicaciones pronosticas (72; 73). Posteriormente se harían asociaciones con títulos de anticuerpos contra péptidos citrulinados (74).

Carmona por su parte en 2003, evaluó la presencia y severidad de manifestaciones extra-articulares por AR en población española y reportó disminución en su prevalencia (75). Lo que se asoció a las nuevas terapias farmacológicas y su impacto en la historia natural de la enfermedad (76). En contraste C. Turesson en 2004, reportó aumento en la

incidencia de manifestaciones extra-articulares a nivel cardiovascular, como parte del compromiso sistémico por AR (77).

En México el IMSS registró en 2008, 59,744 casos de AR, que dejó un costo anual de \$2,344 USD, lo que representa 26.1% del costo anual total por gastos de bolsillo de los pacientes (78).

En 2011 Peláez y Ballestas analizaron 5 regiones del país con una muestra de 19,213 individuos, 14% padeció enfermedades reumáticas y dentro de éstas, la Artritis Reumatoide tuvo una prevalencia de 1.6% (79), sin embargo no se analizó la existencia de manifestaciones extra-articulares.

El Colegio Mexicano de Reumatología en su congreso de 2013, reportó una prevalencia de AR de 1.6% dentro de la población. Colocando a México dentro de los países con alto porcentaje de Artritis Reumatoide (80).

En 2016 los trabajos de Mercado y Barbosa determinaron la frecuencia de manifestaciones extra-articulares y su asociación los títulos de anticuerpos en el norte del país (81).

Actualmente la Secretaría de Salud no lleva a cabo ningún programa o iniciativa para el control de las enfermedades reumáticas y/o la presencia de manifestaciones extra-articulares. Su acción se limita a garantizar el acceso a su tratamiento, dado que los medicamentos para la AR se encuentran parcialmente cubiertos por las principales instituciones de salud. Sin embargo, dentro de estas instituciones, no se observa un programa específico para controlar y atender estas enfermedades (82). El diagnóstico y tratamiento en etapa avanzada se intenta cubrir a través del seguro popular, el IMSS y el ISSSTE (83).

Según AMEPAR, México no tiene un registro oficial de casos nuevos dentro de las enfermedades reumáticas, ni de Artritis Reumatoide o sus manifestaciones extra-articulares, por lo cual la información sobre incidencia, todavía hoy en día es muy limitada (84).

En la Secretaría de Salud de Hidalgo, se desconoce la prevalencia y tipo de manifestaciones extra-articulares en los pacientes con AR. Particularmente, en el

Hospital General de Pachuca, si bien hay registro de las manifestaciones extra-articulares en el expediente clínico, no hay estadísticas sobre su prevalencia en los pacientes con diagnóstico de AR en seguimiento por la consulta externa.

III.- Justificación

La Artritis Reumatoide es la enfermedad reumática que tal vez tenga mayor relación con la Salud Pública por el deterioro funcional que produce y su efecto altamente incapacitante. La prevalencia nacional varía dependiendo de la región geográfica.

México está dentro de los países con alto porcentaje de Artritis Reumatoide, con una prevalencia general de 1.6%. El tratamiento de AR representa un 26.1% de los costos anuales totales por gastos de bolsillo de los pacientes.

La AR es una de las patologías reumatológicas más frecuentes atendidas en el Hospital General de Pachuca. A pesar de que es una enfermedad predominantemente articular, no es exclusivo el daño a este nivel y es su compromiso extra-articular el relacionado con enfermedad más severa y mayor mortalidad.

Múltiples son los factores que favorecen índices de actividad de la enfermedad persistentemente elevados y la consiguiente progresión del daño articular y sistémico. Lo que genera limitación funcional y pérdida de la calidad de vida, con las consecuentes implicaciones tanto para el individuo como para la sociedad. A pesar de ello, en nuestra población no han sido evaluados.

La presencia de manifestaciones extra-articulares se asocia con enfermedad más severa y aumento en la mortalidad, por lo que se requiere establecer la existencia de las mismas para estimar un pronóstico más certero en cada paciente y con el mismo tomar un decisión terapéutica enfocada a este aspecto.

En la consulta externa de Reumatología del Hospital General de Pachuca, no se ha determinado cuales son las manifestaciones extra-articulares presentes en los pacientes con AR. Por lo que la realización de este estudio dará a conocer cuáles son y que datos se asocian a la aparición de las mismas, lo que facilitará acciones diagnóstico/terapéuticas con el fin de modificar la historia natural de la enfermedad.

IV.- Planteamiento del problema

Las enfermedades reumáticas afectan a aproximadamente 10 millones de personas en México (78). La prevalencia de AR a nivel nacional varía de 0.3% en zonas conurbadas a la ciudad de México (85) hasta 4.7% en zonas rurales de Yucatán (86).

De manera general una persona que padece AR tarda un promedio de 3 años en acudir al reumatólogo, presentando daños articulares severos entre otras complicaciones asociadas a la presencia de manifestaciones extra-articulares. Esta situación refleja también la falta de concientización y educación sobre la enfermedad (87).

El compromiso sistémico en la AR es frecuente (77) y se relaciona con mayor severidad de la enfermedad (46). A pesar de ello, no está bien determinado cuáles son las manifestaciones extra-articulares predominantes en nuestra población, ni la persistencia de las mismas al alcanzar el estadio de remisión clínica (88), debido a que los diversos índices de actividad de la enfermedad evalúan principalmente signos y síntomas articulares tomando en cuenta o no reactantes de fase aguda (89). Pero no la remisión, persistencia o severidad de manifestaciones sistémicas (90), las cuales contribuyen de manera importante en la pérdida de calidad de vida (91) y en la mortalidad (51).

IV.1- Pregunta de investigación

¿Cuáles son las manifestaciones extra-articulares en los pacientes con diagnóstico de AR en la consulta externa de reumatología del Hospital General de Pachuca?

IV.2- Objetivos

Objetivo general

Conocer cuáles son las manifestaciones extra-articulares en los pacientes con AR de la consulta externa de Reumatología del Hospital General de Pachuca.

Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de manifestaciones extra-articulares en los pacientes con AR en seguimiento por la consulta externa.
- Mostrar los factores comunes entre los pacientes con manifestaciones extra-articulares.
- Clasificar con el índice clínico de actividad de la enfermedad (CDAI) a los pacientes con manifestaciones extra-articulares.
- Describir el porcentaje de pacientes con CDAI en remisión, que persistió con manifestaciones extra-articulares.

IV.3- Hipótesis de trabajo

Hipótesis Alterna: Hay manifestaciones extra-articulares en los pacientes diagnosticados con AR que se encuentran en seguimiento por la consulta externa de Reumatología del Hospital General de Pachuca.

Hipótesis Nula: No hay manifestaciones extra-articulares en los pacientes diagnosticados con AR que se encuentran en seguimiento por la consulta externa de reumatología del Hospital General de Pachuca.

V.- Material y Métodos

V.1.- Diseño de la investigación

Se trata de estudio descriptivo, retrospectivo. Donde se evaluó expedientes clínicos, tomando en cuenta variables como edad, género, tiempo de evolución de AR, actividad de la enfermedad, tabaquismo, presencia y tipo de manifestaciones extra-articulares.

V.2.- Análisis estadístico de la información

Mediante el software Stata versión 12.0 se analizó las características de la población con medidas de tendencia central y de dispersión respecto a edad, género, tiempo de evolución, tipo de manifestaciones extra-articulares, e índices de actividad de la enfermedad.

V.3.- Ubicación espacio-temporal

V.3.1.- Lugar

Esta investigación se realizó en el servicio de Medicina Interna, área de consulta externa de Reumatología y archivo clínico del Hospital General de Pachuca

V.3.2.- Tiempo

En un periodo comprendido del 1 de Noviembre de 2017 al 31 de Enero de 2019

V.3.3.- Persona

Sobre los datos en el expediente clínico de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide atendidos en esta unidad.

V.4.- Selección de la población de estudio

V.4.1.- Criterios de inclusión:

- 1.- Hombres y mujeres
- 2.-Edad > 18 años
- 3.- Diagnóstico confirmado de Artritis Reumatoide con base en criterios 2010
- 4.- Acudir de manera ininterrumpida a la consulta programada de Reumatología
- 5.- Presencia de una o más manifestaciones clínicas, subclínicas o paraclínicas ajenas al sistema locomotor.

V.4.2.- Criterios de exclusión:

- 1.-Enfermedades concomitantes descompensadas, que puedan explicar las manifestaciones extra-articulares.
- 2.- Pacientes con abandono terapéutico

V.4.3.- Criterios de eliminación:

- 1.- Pacientes que no continuaron en seguimiento por esta institución.
- 2.- Diagnóstico sin confirmar de Artritis Reumatoide

V.5.- Determinación del tamaño de muestra y muestreo

V.5.1.- Tamaño de la muestra: A conveniencia.

Se incluyeron 103 expedientes de pacientes. 99 mujeres y 4 hombres. Entre los 40 y 60 años de edad

V.5.2.- Muestreo:

Muestreo no probabilístico de tipo discrecional.

VI.- Aspectos éticos

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en el Artículo N° 17 considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este reglamento, este protocolo de investigación es clasificado como sin riesgo o implicación ya que solo es un estudio descriptivo de los datos recabados en el expedientes clínico.

VII.- Recursos

Humanos

M.C.y P. Ricardo Omar Rodríguez Navarro – Médico Residente de la Especialidad de Medicina Interna, Hospital General de Pachuca, Hidalgo – Tiempo Completo

Dr. Mónica Elvira Santiago Manzano – Especialista en Medicina Interna/Reumatología. Hospital General de Pachuca, Hidalgo. Asesor Clínico.

Personal de Archivo clínico turno matutino y vespertino.

Físicos

Expedientes clínicos.

Inmobiliario de Archivo clínico

Inmobiliario de Consulta externa

Financieros

Formato de recolección de datos. 110 hojas impresa original. \$220 pesos m/n.

2 lápices, \$20 pesos m/n.

2 lapiceros, \$50 pesos m/n

1 borrador, \$8 pesos m/n.

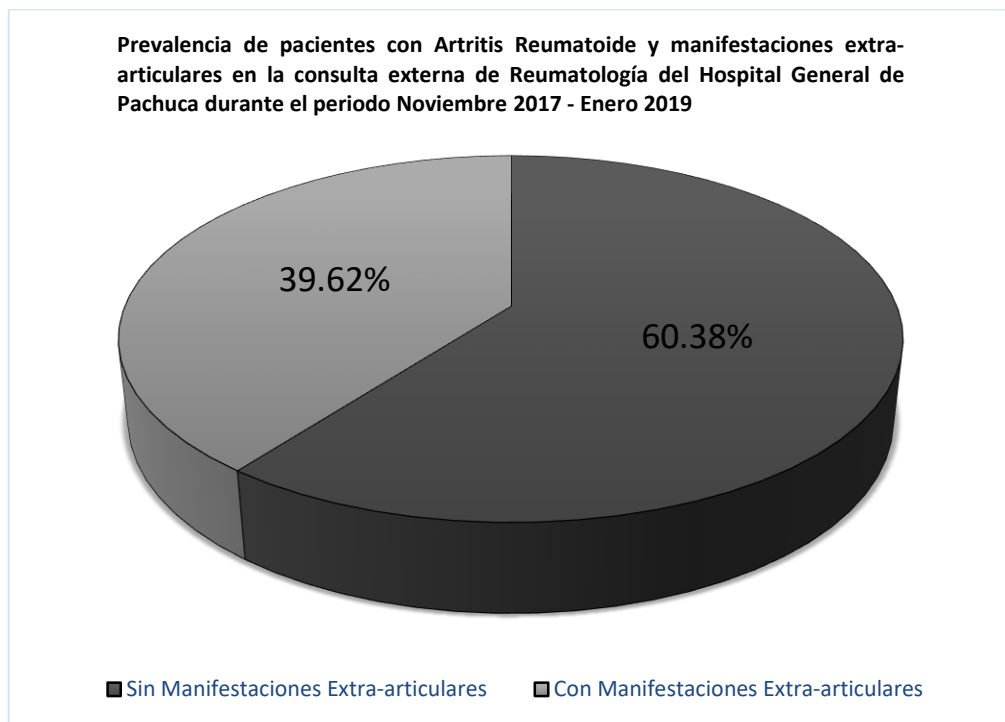
1 computadora portátil con programa Microsoft office para análisis estadístico, \$6,500 pesos m/n.

1 impresora Epson M105, \$6,000 pesos m/n.

TOTAL: 12,798 Pesos m/n.

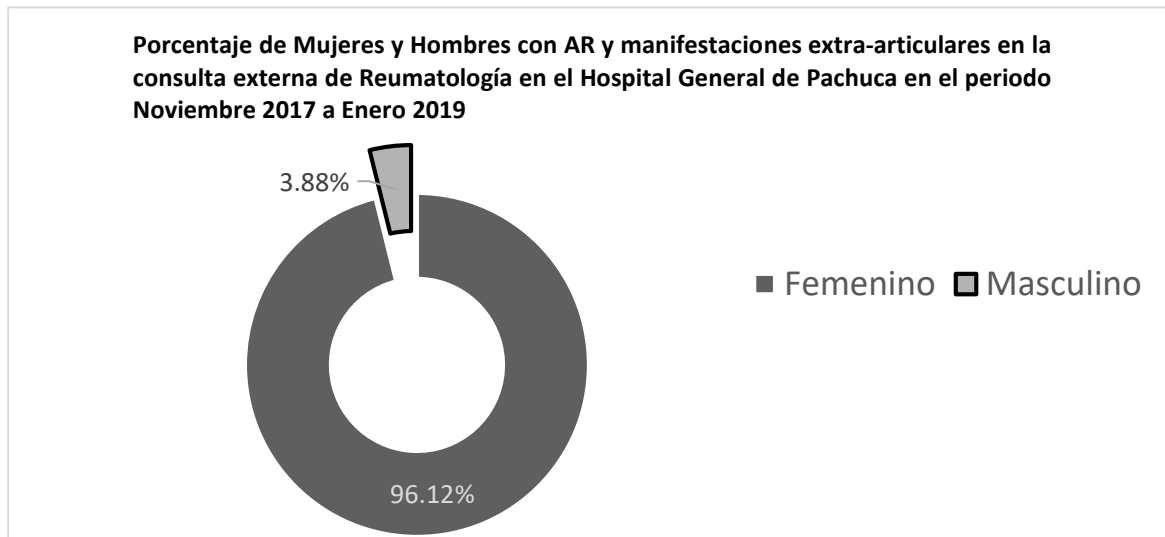
VIII.- Resultados

Se identificaron 309 expedientes de pacientes con diagnóstico presuntivo de AR. Solo se confirmó la enfermedad en 260 de ellos. De los cuales 103 expedientes cumplieron criterios de inclusión. El diagnóstico se realizó predominantemente en pacientes entre la cuarta y quinta década de la vida (33.01% y 33.01% respectivamente). La prevalencia de manifestaciones extra-articulares fue 39.62%.

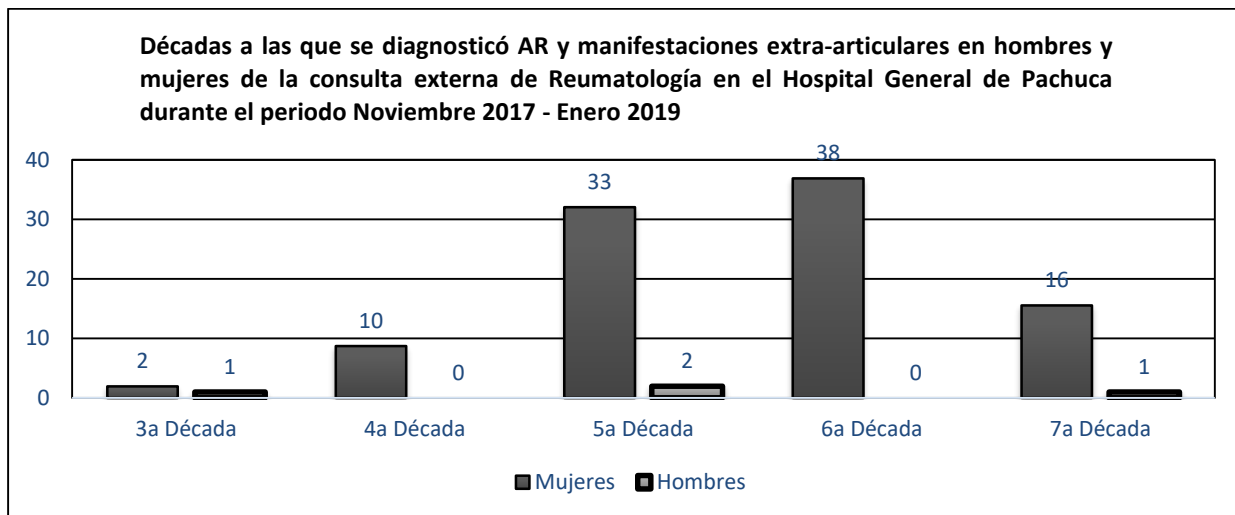


Fuente: Expediente Clínico

Todos los pacientes con Artritis Reumatoide presentaron manifestaciones extra-articulares independientemente del momento del diagnóstico. 96.12% de los pacientes fueron mujeres. Más del 70% de los pacientes estaban entre la quinta y sexta década de la vida (33.98% y 36.89%, respectivamente). 2.9% en la tercera década, 9.71% en la cuarta y 16.50% en la séptima década.

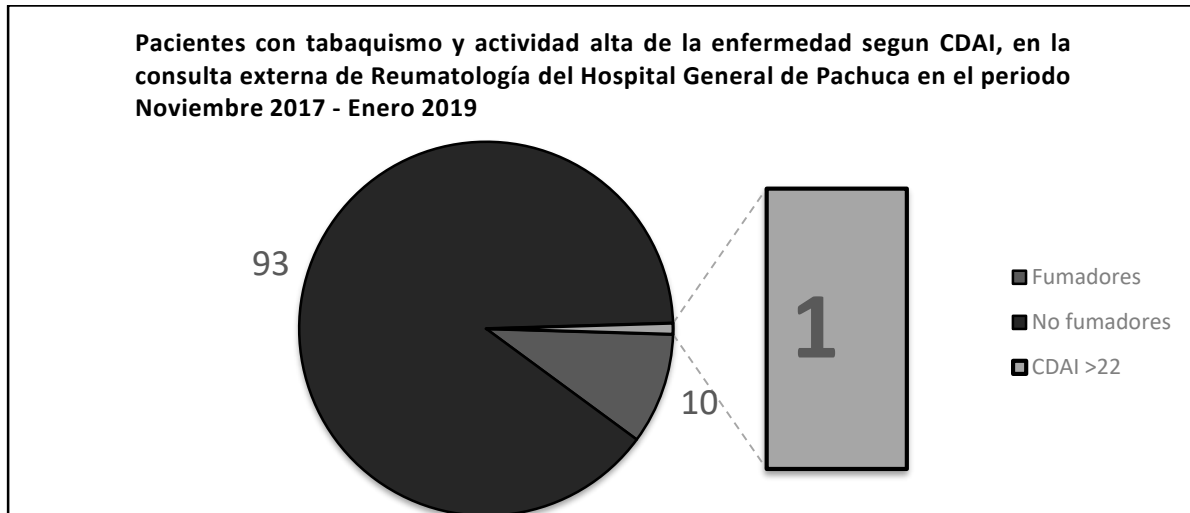


Fuente: Expediente Clínico



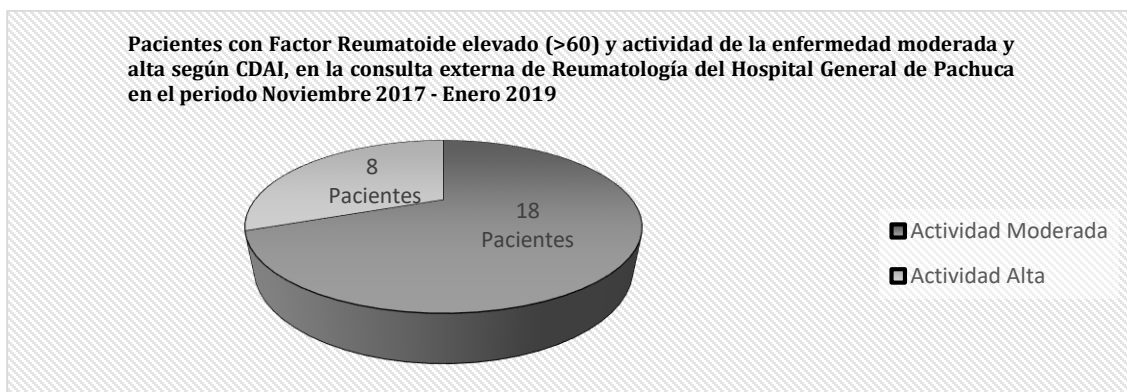
Fuente: Expediente Clínico

Los factores comunes entre los pacientes con manifestaciones extra-articulares fueron género femenino y edad de 40 a 60 años. Los pacientes con tabaquismo positivo fueron diez (9.71%) solo uno de ellos tuvo actividad alta (CDAI), en ninguno el índice tabáquico fue significativo. La enfermedad periodontal estuvo presente también en ocho pacientes dos tenían actividad alta. Y la exposición a sílice solo se documentó en un paciente que tuvo actividad baja de la enfermedad.



Fuente: Expediente Clínico

El FR fue positivo en 86 pacientes (86.50%), 17 fue negativo o no se documentó. Los pacientes con FR elevado (>60) fueron 26, de los cuales, 18 tuvieron actividad moderada, con valores de FR entre 180 y 2560 y 8 pacientes se identificaron con actividad alta, los títulos de factor reumatoide en estos casos se encontraron entre 61 y 268.



Fuente: Expediente Clínico

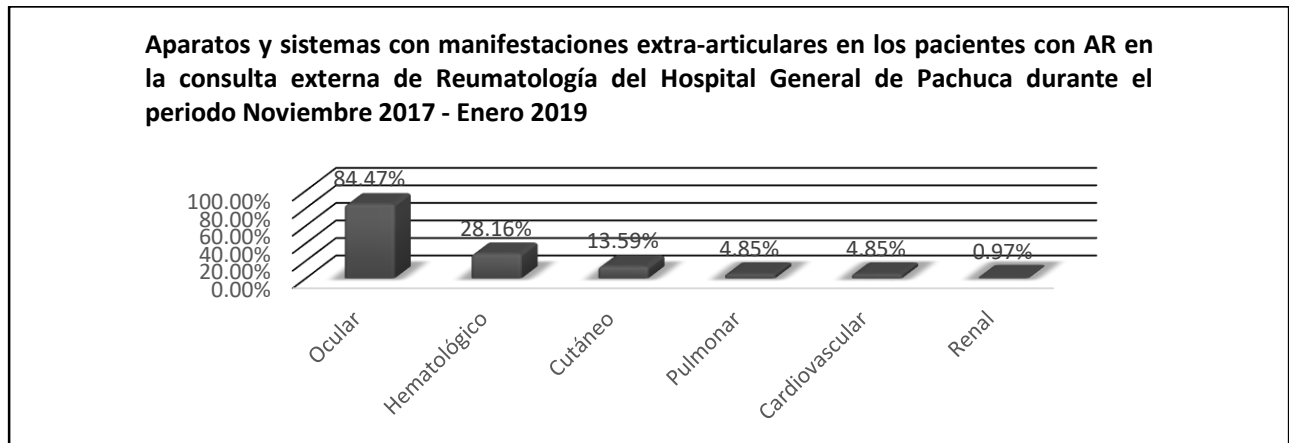
Los hombres con manifestaciones extra-articulares fueron cuatro (3.88%) con edades de 30, 44, 48 y 63 años. El más joven tuvo síndrome de Sjögren y nódulos reumatoides, no tuvo antecedente de tabaquismo y los reactantes de fase aguda fueron negativos. El segundo hombre de 44^a tenía 10 años de evolución, se clasificó en remisión clínica y persistió con xeroftalmia, tuvo FR elevado (145) VSG y PCR negativas. El hombre de 48^a, fumador (7paquetes/año), tenía 4 meses de diagnóstico de AR. Se clasificó con alta actividad de la enfermedad, se confirmó el diagnóstico de Sjögren secundario. El FR estaba elevado (61) sin embargo PCR y VSG fueron negativos. El hombre de 63^a tenía 6 años del diagnóstico de la enfermedad, se clasificó con actividad moderada y como manifestación extra-articular se documentó Síndrome de Sjögren. El FR fue únicamente cualitativo (positivo).

Principales características de la población masculina con AR y manifestaciones extra-articulares en la consulta externa de Reumatología del Hospital General de Pachuca durante el periodo Noviembre 2017-Enero 2019

EDAD	TIEMPO DE EVOLUCION DE AR	FR	VSG/PCR	TABAQUISMO	M. ETRA-ARTICULARES	CDAI
30 años	3 años	Negativo	Negativo	Negativo	Síndrome de Sjögren/Nódulos Reumatoides	Actividad Moderada
44 años	10 años	145	Negativo	Negativo	Xeroftalmia	Remisión Clínica
48 años	4 meses	61	Negativo	Positivo 7 P/A	Síndrome de Sjögren	Actividad Alta
63 años	6 años	Positivo (cualitativo)	Negativo	Negativo	Síndrome de Sjögren	Actividad Moderada

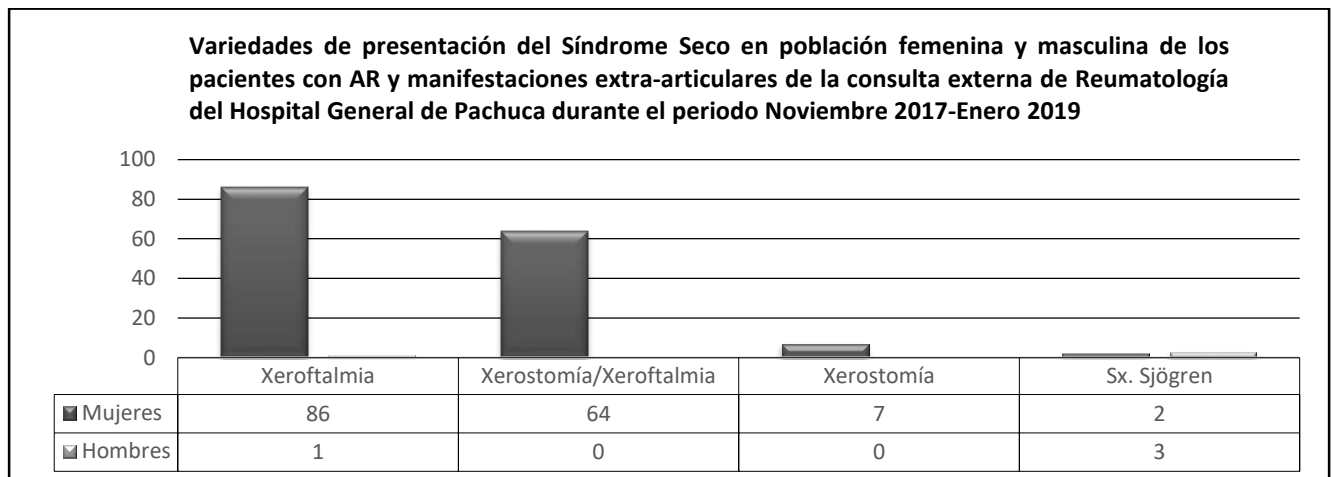
Fuente: Expediente Clínico

Las manifestaciones extra-articulares más frecuentes se presentaron a nivel ocular (84.47%) y oral (68.93%) como parte del síndrome seco. Seguido de manifestaciones hematológicas (28.16%) y cutáneas (13.59%). Después la afección pulmonar (4.85%) y cardiovascular (4.85%). El compromiso renal fue menor al 1% de todos los casos. No se documentó compromiso en otros aparatos o sistemas.



Fuente: Expediente Clínico

Todos los pacientes con manifestaciones a nivel ocular (87 pacientes) presentaron xeroftalmia. 64 de ellos acompañado de sequedad xerostomía (73.56%). El Síndrome de Sjögren se confirmó en 5 pacientes (5.75%). La xerostomía se presentó de manera aislada o en conjunto con otras manifestaciones extra-articulares en 7 pacientes (8.05%).



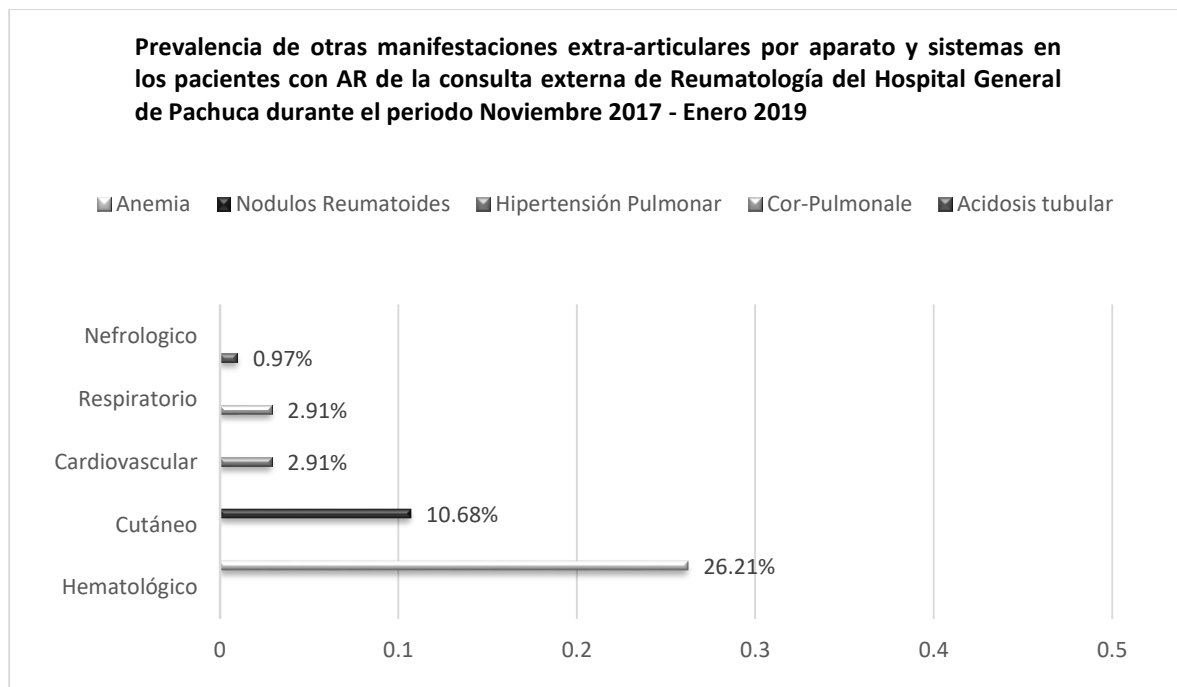
Fuente: Expediente Clínico

La anemia, fue la afección hematológica más común; 26.21%. El resto fue leucopenia-neutropenia (0.97%) o Linfoma No Hodgkin (0.97%).

Los nódulos reumatoides fueron la manifestación cutánea más frecuente (10.68%). Se documentó también; Purpura (0.97%), Livedo Reticularis (0.97%) y Pioderma Gangrenoso (0.97%).

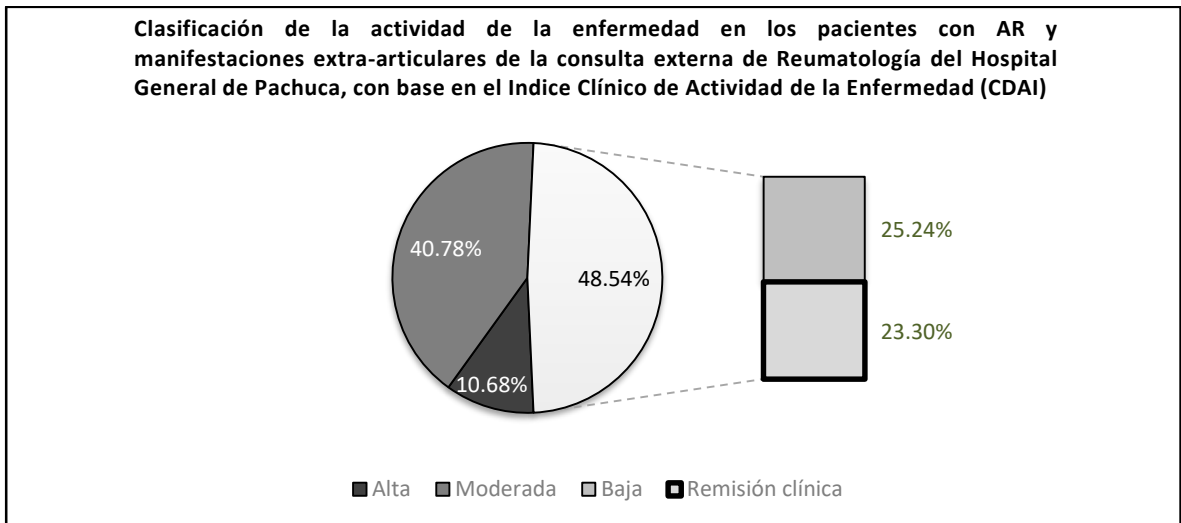
5 pacientes presentaron compromiso pulmonar (4.85%). La hipertensión pulmonar fue la manifestación respiratoria más frecuente con 3 pacientes (2.91%), seguido de la neumopatía intersticial en 2 pacientes (1.94%). Las manifestaciones cardiacas estaban documentadas en 5 pacientes, de los cuales, el Cor-Pulmonale representó la más común con 3 pacientes afectados (2.91%). Otro paciente presentó insuficiencia cardiaca con dislipidemia (0.97%) y otro paciente tuvo diagnóstico de cardiopatía isquémica y miocarditis (0.97%).

Solo un paciente presentó compromiso renal (0.97%). Manifestado por acidosis tubular renal tipo II.



Fuente: Expediente Clínico

Los índices de actividad fueron: Actividad baja de la enfermedad (sin remisión clínica) 25.24%, actividad moderada 40.78% y con alta actividad 10.68%. En remisión clínica, 23.30% de los pacientes. Todos los pacientes con estadio de remisión clínica, persistieron con manifestaciones extra-articulares.



Fuente: Expediente Clínico

Se documentó el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) en todos los casos. Poco más del 80% tuvo tratamiento con anti-inflamatorios, y poco menos de la tercera parte con analgésicos. Ninguno de los pacientes en seguimiento por la consulta externa, tuvo tratamiento con anticuerpos monoclonales o biológicos.

IX.- Discusión

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune asociada con afección predominantemente articular que genera discapacidad progresiva e irreversible. Sin embargo, el compromiso del aparato locomotor no es exclusivo, las complicaciones sistémicas e incluso la muerte a temprana edad se relacionan directamente con la presencia de manifestaciones extra-articulares, que de manera general se detectan de tardíamente. El bajo índice diagnóstico de este tipo de alteraciones, puede asociarse a la falta de criterios establecidos o validados, además de la falta de capacitación y/o familiarización del personal médico en primer nivel de atención para su detección y referencia oportuna.

Las escalas de evaluación de la actividad de la enfermedad, son herramientas útiles para detectar el compromiso articular, pueden incluir o no marcadores séricos de inflamación, pero no toman en cuenta la afección en otros aparatos o sistemas (92; 89; 90). Desafortunadamente hasta el momento, no existen criterios clínicos unificados para el diagnóstico de manifestaciones extra-articulares, ni escalas de evaluación que las incluyan. Sigue siendo el criterio clínico lo que marca la pauta para su detección.

La edad de diagnóstico de AR en nuestro estudio, fue similar a lo previamente reportado (4). El porcentaje de pacientes con AR y manifestaciones extra-articulares fue similar a los reportes de Smolen, Turesson y Cimmino (10; 72; 73; 29). Sin embargo, hubo diferencias epidemiológicas importantes, pues fueron prácticamente 25 veces más frecuentes en las mujeres que en los hombres, sobre todo durante la quinta y sexta década de la vida, lo que supera lo reportado por McCombe, que reportó dos a tres veces más probabilidad de desarrollar AR en las mujeres que en los hombres (13).

La mayoría de las pacientes pertenecieron a la quinta y sexta década de la vida, edades asociadas a la menopausia, lo que apoya el papel aun controversial en la influencia estrogénica (15). Datos contrastantes con lo reportado por Alamanos & Voulgari que describieron múltiples factores de riesgo para el desarrollo de manifestaciones extra-articulares, entre ellos el género masculino, aunado a una larga evolución de la enfermedad y títulos altos de anticuerpos (16). Otros factores de riesgo clásicos como el tabaquismo, no representó impacto en nuestra población, ya que fueron pocos los

pacientes fumadores, ninguno con índice tabáquico superior a 20, y solo uno de ellos con alta actividad, aunque con pobre apego terapéutico, lo que puede justificar dichos resultados.

Los hombres con manifestaciones extra-articulares de manera general, no presentaron los factores de riesgo clásicamente asociados como tabaquismo, índices altos de actividad de la enfermedad o largo tiempo de evolución de la AR (17). Sin embargo, se reconoció la menor participación masculina para acudir a valoración médica y por tanto para detección temprana, tratamiento así como en seguimiento a largo plazo, lo que puede asociarse con el porcentaje tan bajo de población masculina incluida.

La literatura reporta un promedio de 4 años de evolución de la enfermedad para el desarrollo de manifestaciones extra-articulares (36; 32), Sin embargo, se documentaron manifestaciones extra-articulares en todos los pacientes al momento del diagnóstico de AR. Ciertamente también hay descripciones de inicio temprano de manifestaciones extra-articulares (30). Este hecho puede estar relacionado con el retardo en la búsqueda de atención médica por parte de la población. Posiblemente influenciado por la falta de concientización y educación sobre la enfermedad, hecho reconocido y reportado también en estudios previos (87).

La principal manifestación extra-articular en nuestro hospital fue el síndrome seco. Lo que difiere con reportado por Crostein (45), que describió una prevalencia de 10% con síndrome seco a nivel ocular. Nosotros encontramos 84.47%, generalmente acompañado de xerostomía (68.93%) posiblemente como manifestación de síndrome de Sjögren secundario, sin embargo este último tuvo una prevalencia aparentemente baja (5.75%). No se descarta sea mayor, ya que institucionalmente no contamos con la detección de anticuerpos para su confirmación, y las condiciones socioeconómicas de nuestra población dificultan, en la mayor parte de los casos, sean realizados de manera privada. El resto de las manifestaciones extra-oculares no superó el 1%.

La anemia fue la manifestación hematológica más frecuente. Lo que concuerda con estudios previos que describieron su origen multifactorial y elevada frecuencia (62). Tampoco hubo diferencia en la prevalencia de condiciones hematológicas de mayor gravedad como neoplasias hematológicas, las cuales, representan menos del 1%. La

diferencia radicó en que la afección hematológica en general fue la segunda manifestación extra-articular más común, incluso por encima los nódulos reumatoideos, que clásicamente representa la manifestación extra-articular más frecuente (32). Los nódulos reumatoideos conformaron el 78.58% de todas las manifestaciones cutáneas. Lo que difiere con lo reportado por Maldonado (41) que describió una prevalencia de nódulos de 20% dentro del compromiso cutáneo. Esta diferencia puede ser resultado de la falta de identificación de otras manifestaciones por parte del paciente, o la ausencia de las mismas al momento de la valoración por el clínico, ya que el compromiso cutáneo, en algunos casos, puede tener una presentación transitoria lo que dificulta su detección y explica la baja frecuencia en otro tipo de manifestaciones cutáneas.

El compromiso pulmonar tiene una incidencia de 50%, aunque solo 10% de los casos son detectados clínicamente (46). La principal forma de presentación es como nódulos reumatoideos a nivel pleural o en el parénquima pulmonar. La afección pulmonar intersticial no tiene bien definida su prevalencia o historia natural. Generalmente se asocia a población masculina con factor reumatoide positivo o enfermedad nodular de larga evolución (50). El bajo compromiso respiratorio encontrado (4.85%), difiere con lo reportado en la literatura internacional. Probablemente asociado a la falta de infraestructura para realizar pruebas diagnósticas, aunado a la alta prevalencia de tuberculosis en la región, lo que lleva a tomar esta infección como la principal sospecha diagnóstica en presencia de nódulos pulmonares o pleurales. Las manifestaciones como hipertensión pulmonar (2.91%) y la enfermedad pulmonar intersticial (1.9%), no difieren de lo reportado por Wells sobre el compromiso pulmonar asociado a colagenopatías (48). El compromiso cardíaco no coincidió con el tiempo de presentación en la historia natural de la enfermedad (53), pues la cardiopatía isquémica se documentó a un año de evolución de AR. Si bien, la insuficiencia cardíaca es una de las manifestaciones más frecuentes a nivel cardiovascular (55), no se documentó de manera significativa en la población estudiada. Una posible explicación es el infra-diagnóstico de insuficiencia cardíaca en estadios iniciales o en clase funcional compensada. En donde prácticamente todos se mantienen asintomáticos.

Al igual que en los estudios de Turesson de 2004 el compromiso renal representó menos del 1%. Y como se describió previamente, son altas las posibilidades de que sean secundarias al tratamiento farmacológico.

X.- Conclusiones

Las manifestaciones extra-articulares por AR son condiciones frecuentes, graves, y de difícil diagnóstico que pueden presentarse desde el inicio de la enfermedad y tienen una evolución independiente del compromiso articular.

El tiempo de evolución de la enfermedad y retraso en la búsqueda de atención médica, está relacionada con las condiciones socioeconómicas de la población y la falta de acceso a servicios de salud.

La falta de familiarización y capacitación del personal de salud, en AR y sus manifestaciones extra-articulares, genera un retraso en el diagnóstico y referencia oportuna de los pacientes.

Las mujeres durante la peri-menopausia son las más afectadas. El compromiso en hombres continúa siendo una incógnita en nuestra población.

El síndrome seco, con manifestación ocular, oral o ambas, es la manifestación extra-articular más frecuente. Seguido por anemia y nódulos reumatoides.

Se desconoce la prevalencia real del síndrome de Sjögren por la falta de acceso, en nuestro medio, a las pruebas confirmatorias.

El Índice Clínico de Actividad de la Enfermedad (CDAI), a pesar de ser una herramienta práctica y precisa para evaluar el compromiso articular por AR, no es útil para determinar la presencia, persistencia o severidad de las manifestaciones extra-articulares.

En el hospital general de Pachuca uno de cada dos pacientes con AR y manifestaciones extra-articulares tiene actividad articular residual mínima, sin embargo persiste con manifestaciones extra-articulares.

Remisión clínica en AR, es un término utilizado como sinónimo de control de la enfermedad, sin embargo es ambiguo y no inclusivo pues se da sin tomar en cuenta la presencia, persistencia o severidad de manifestaciones generadas por la AR fuera del aparato locomotor.

Si bien hay un registro de las manifestaciones extra-articulares durante la evaluación de los pacientes no se cuenta con un índice de actividad de las mismas, útil para el seguimiento y evaluación de la respuesta terapéutica.

Se necesita mayor investigación, unificación de criterios y validación de los mismos para facilitar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con AR y manifestaciones extra-articulares.

Se requieren más estudios sobre las características epidemiológicas, factores de riesgo, manifestaciones, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes con AR y manifestaciones extra-articulares en nuestra población.

XI.- Recomendaciones

Buscar intencionadamente manifestaciones extra-articulares en los pacientes con diagnóstico de AR desde el primer contacto.

Capacitar al personal de salud para diagnóstico temprano y referencia oportuna de los pacientes con AR con o sin compromiso extra-articular.

Aumentar la inversión económica en salud para garantizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con Artritis Reumatoide y sus complicaciones.

El tratamiento de los pacientes con AR y manifestaciones extra-articulares debe de ser multidisciplinario.

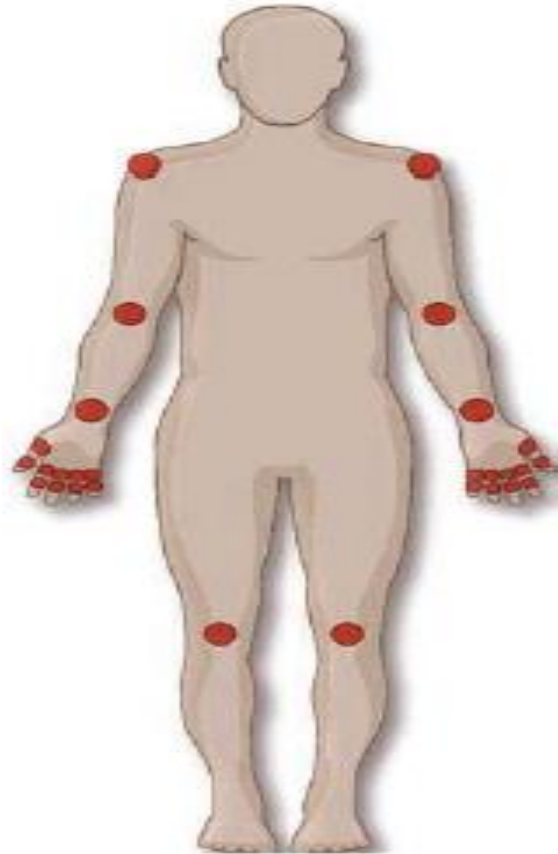
Se sugiere el desarrollo de un índice de actividad del compromiso sistémico.

XII. - Anexos

Tabla 1: Criterios de clasificación de AR de 2010	
Conjunto de variables y puntuación de cada una de las variables para el cómputo global. Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6	
<i>Afectación articular</i>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<i>Serología</i>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	0
VSG y PCR normales	1
VSG y/o PCR elevadas	
<i>Duración</i>	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.	

ÍNDICE CLÍNICO DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Articulación	Izquierda		Derecha	
	Sensible	Inflamada	Sensible	Inflamada
Hombro				
Codo				
Muñeca				
MCF 1				
MCF 2				
MCF 3				
MCF 4				
MCF 5				
IFP 1				
IFP 2				
IFP 3				
IFP 4				
IFP 5				
Rodilla				
TOTAL	Sensibles:		Inflamadas	



(93)

EVALUACION GLOBAL DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD POR EL PACIENTE

CONSIDERANDO TODAS LAS FORMAS EN QUE LE AFECTA SU ARTRITIS, CALIFIQUE SU BIENESTAR EN LA SIGUIENTE ESCALA

MUY BIEN 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 MUY MAL

1 NOMBRE _____ F. Nacimiento _____ Fecha actual _____

EVALUACION GLOBAL DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD POR EL MEDICO

MUY BIEN 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 MUY MAL

COMO CALCULAR CDAI

VARIABLE	RANGO	VALOR
Articulaciones sensibles	(0-28)	
Articulaciones inflamadas	(0-28)	
Evaluacion global del paciente	(0-10)	
Evaluacion global del Médico	(0-76)	
Suma los valores anteriores para calcular CDAI		

COMO INTERPRETAR CDAI

0.0 – 2.8	REMISION
2.9 – 10.0	BAJA ACTIVIDAD
10.1- 22.0	MODERADA ACTIVIDAD
22.1 – 76	ALTA ACTIVIDAD

(93)

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Nombre: _____
- Edad: _____ años.
- Sexo: 1) Mujer 2) Hombre
- Diagnostico confirmado de AR: a) SI b) NO
- Seguimiento Regular: a) SI b) NO
- Edad de diagnóstico de AR: _____ años.
- Tiempo de evolución de AR: _____ años.
- Puntuación CDAI: _____ Pts.
- Evaluación CDAI: 1) Actividad baja (<= 10pts) 2) Actividad moderada (>10pts) 3) Actividad Alta (>22pts)
- Remisión clínica CDAI (<2.8pts): a) Si b) No
- Sitio de manifestación extra-articular:
1) Cardiovascular 2) Pleuro-pulmonar 3) Cutáneo 4) Hematológico 5) Ocular
6) Gastrointestinal 7) Neurológico 8) Renal
- Tipo de manifestación extra-articular: _____
- Tabaquismo: 1) SI 2) NO
- Índice tabáquico: _____
- Enfermedad Periodontal: 1) SI 2) NO
- Exposición a Sílice: 1) SI 2) NO
- Factor Reumatoide: a) SI b) NO c) Valor: _____
- Reactantes de Fase aguda: a) SI b) NO c) VALOR VSG: _____ PCR: _____
- Tratamiento:
1) Analgésico 2) Anti-inflamatorios 3) Fármacos Modificadores de la enfermedad
4) Agentes biológicos.
- Nombre y dosis de fármacos utilizados: _____

XIII.- Bibliografía

1. *Envolving concepts of rheumatoid arthritis.* **Firestein, Gary S.** 356-361, San Diego, California : Nature , 2003, Vol. 423.
2. *What is the natural history of rheumatoid arthritis?* **Olliver WER, Harrison B, Symmons D.** 2001, Best Pract Res Clin Rheumatol, págs. 27-48.
3. *One year in review 2018: Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis.* **E. Calabresi, F. Petrelli, A.F. Bonifacio, I. Puxeddu, A. Alunno.** 2018, Clinical and Experimental Rheumatology , págs. 175-184.
4. *The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985.* **Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM.** 415-420, Minnesota : Arthritis Rheum, 1999, Vol. 42.
5. *The epidemiology of rheumatoid arthritis.* **SE, Gabriel.** 269-281, s.l. : Rheum Dis Clin North Am, 2001, Vol. 27.
6. *High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians.* **del Puente A, Knowler WC, Pettit DJ, Bennett PH.** 1170-1178, s.l. : Am J Epidemiol, 1989, Vol. 129.
7. *Rheumatoid arthritis in a Chippewa band I. Pilot screening study of disease prevalence.* **Harvey J, Lotze M, Stevens MB, Lambert G, Jacobson D.** 717-721, s.l. : Arthritis Rheum, 1981, Vol. 24.
8. *Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis.* **Silman Aj, Pearson JE, Pincus T, et al.** suppl 3, s.l. : Arthritis research, 2002, Vol. 4. s265-72.
9. *Novel regulatory mechanisms in inflammatory arthritis: a role of microRNA.* **Baxter D, McInnes IB, Kurowska-Stolarska M.** 1288-92, s.l. : Immunol Cel Biol, 2012, Vol. 90.
10. *Rheumatoid Arthritis.* **Josef S. Smolen, Daniel Aletaha, Anne Barton, Gerd R. Burmester, Paul Emery, Gary S. Firestein, Arthur Kavanaugh, Iain B. McInnes, Daniel H. Solomon, Vibeke Strand, Kazuhiko Yamamoto.** 2018, Nature Reviews, págs. 1-23.
11. *Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis.* **Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L, Raychaudhuri S, Klareskog L, Askling J.** 183-89, s.l. : Ann Rheum Dis, 2016, Vol. 75.
12. *Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: result from a nationwide study.* **Silman AJ, Mc Gregor AJ, Thompson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A.,** 10, s.l. : Br J Rheumatol, 1993, Vol. 32. 903-907.
13. *Gender differences in autoimmune disease.* **Ngo, S. T., Steyn, F. J. & McCombe, P. A.** 347-369, s.l. : Front. Neuroendocrinol., 2014, Vol. 35.
14. *The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases.* **Crowson, C. S. et al.** 633-639, s.l. : Arthritis rheum., 2011, Vol. 63.
15. *The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis.* **Alpizar-Rodríguez, D., Pluchino, N., Canny, G., Gabay, C. & Finckh, A.** 1254-1263, s.l. : Rheumatology, 2017, Vol. 56.
16. *Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review.* **Alamanos, Y., Voulgari, P. V. & Drosos, A. A.** 182-188, s.l. : Semin. Arthritis Rheum., 2006, Vol. 36.
17. *Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke.* **Kallberg, H. et al.** 508-511, s.l. : Ann. Rheum. Dis, 2011, Vol. 70.
18. *Differentially methylated DNA regions in monozygotic twin pairs discordant for rheumatoid arthritis: an epigenome-wide study.* **Svendsen, A. J. et al.** 510, s.l. : Front. Immunol. , 2016, Vol. 7.
19. *The association of cigarette smoking with disease outcome in patients with early inflammatory polyarthritis.* **Harrison BJ, Silman AJ, Wile NJ, Scott DGI, Symmons DPM.** 2001, Arthritis Rheum, págs. 323-30.

20. *The effect of smoking on clinical, laboratory and radiographic status in rheumatoid arthritis.* **Wolfe, F.** 2000, *J Rheumatol* , págs. 1202-5.
21. *Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study.* **Stolt, P. et al.** 582-586, s.l. : *Ann. Rheum. Dis*, 2005, Vol. 64.
22. *Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a Malaysian population-based case-control study.* **Too, C. L. et al.** 997-1002, s.l. : *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, Vol. 75.
23. *Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation.* **Hajishengallis, G.** 30-44, s.l. : *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15.
24. *Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis.* **Scher, J. U. et al.** e01202, s.l. : *eLife*, 2013, Vol. 2.
25. *Epigenetically driven anatomical diversity of synovial fibroblasts guides joint sepecific fibroblast functions.* **Frank Bertonecelj, M.** 14852, s.l. : *Nat. commun*, 2017, Vol. 8.
26. *The Shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis.* **Gregersen, P.K., Silver, J. & Winchester, R.J.** 1205-1213, s.l. : *Arthritis Rheum*, 1987, Vol. 30.
27. *Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints.* **Lefevre, S. et al.** 1414-1420, s.l. : *Nat. Med.* , 2009, Vol. 15.
28. *American College of Rheumatology. Preliminary definitiion of improvement in rheumatoid arthritis.* **Felson DT, anderson jj, Boers M, et al.** 1995, *Arthritis Rheum*, págs. 727-35.
29. *Extra-articular rheumatoid arthritis.* **Turesson, C. et al.** 2013, *Curr Opin Rheumatol.*, págs. 360-6.
30. *Extra-articular manifestation and complications of rheumatoid arthritis.* **Young A, Koduri G.** 2007, *Best Pract Res Clin Rheumatol.*, págs. 907-27.
31. *Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival in patients whit rheumatoid arthritis.* **Turesson, C.** 2006, *Ann Rheum Dis.*, págs. 1533-4.
32. *Extra-articular disease manifestations in theumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years.* **C Turesson, W M O'Fallon, C S Crowson, S E Gabriel, E L Matteson.** 2003, *Ann Rheum Dis* , págs. 722-727.
33. *Genetics markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anti-citrullinated peptide antibody negative patients.* **Viatte, S. et. al.** 1984-1990, s.l. : *Ann. Rheum. Dis.*, 2012, Vol. 71.
34. *Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis.* **Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ.** 1992, *J Clin Invest*, págs. 2033-9.
35. *Replication of association of genetic loci outside the HLA region with susceptibility to anti-Cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis.* **Viatte, S. et al.** 1603-1613, : *Arthritis Rheumatol*, 2016, Vol. 68.
36. *Extra-articular manifestations.* **Mielants H, Van den Bosch F.** 2009, *Clin Exp Rheumatology*, págs. (Suppl.55) S56-S61.
37. *Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis.* **Al-Ghamdi A, Attar SM.** 2009, *Annals of Saudi Medicine* , págs. 189-93.
38. *Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey.* **Calguneri M, Ureten K, Akif Ozturk M, Onat AM, Ertenli I, Kiraz S, Akdogan A.** 2006, *Clin Exp Rheumatol*, págs. 305-8.
39. *Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis now.* **Vela, Paloma.** 2014, *European Medical Journal*, págs. 103-112.

40. *Pulmonary rheumatoid nodules demonstrating features usually associated with rheumatoid synovial membrane.* **Highton J, Hung N, Hessian P, Wilsher M.** 2007, *Rheumatology (Oxford)*, págs. 997-1004.
41. *Rheumatoid nodulosis: Is it a different subset of rheumatoid arthritis?* **Maldonado I, Eid H, Rodríguez GR, et al.** 2003, *J Clin Rheumatol.*, págs. 296-305.
42. *Poor prognosis of arthritis associated pyoderma gangrenosum.* **Charles CA, Bialy TL, Falabella AF, et al.** 2004, *Arch Dermatol.*, págs. 861-4.
43. *Pioderma gangrenoso e artrite reumatoide-relato de caso.* **Carvalho Costa IM, Souza-Carmo Nogueira L.** 2005, *An Bras Dermatol.*, págs. 81-2.
44. *Ocular involvement in connective tissue disorders.* **Young, S.** 2005, *Curr Allergy Asthma Res.*, págs. 323-6.
45. *Interleukin-6 - a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis.* **Crostein, BN.** 2007, *Bull NYU Hosp J Dis.*, págs. (suppl 1): S11-S15.
46. *Extra-articular manifestations of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis.* **Sahatciu-Meka V, Rexhepi S, Manxhuka-Kerliu S, Rexhepi M.** 2010, *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, págs. 26-31.
47. *Rheumatoid pleural effusion.* **Balbr-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, et al.** 2006, *Semin Arthritis Rheum.*, págs. 368-78.
48. *Interstitial lung disease guideline.* **Wells AU, Hirani N.** 2008, *Thorax*, págs. (suppl 5): v1-v58.
49. *Rheumatoid Arthritis associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern.* **Kim EJ, Collard HR, King TE Jr.** 2009, *Chest.*, págs. 1397-405.
50. *Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias.* **Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM.** 2008, *Eur Respir J.*, págs. 11-20.
51. *Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis.* **Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB.** 2003, *Circulation*, págs. 1303-7.
52. *Accelerated atherosclerosis: an extra-articular feature of rheumatoid arthritis?* **Van Doornum S, McColl G, Wicks IP.** 2002, *Arthritis Rheum.*, págs. 862-73.
53. *Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis.* **McEnlegart A, Capell HA, Creran D, et al.** 2001, *Rheumatology (Oxford)*, págs. 640-4.
54. *Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first-ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis.* **Turesson C, McClelland RI, Christianson TJ, Matteson EL.** 2007, *Ann Rheum Dis*, págs. 70-5.
55. *Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis.* **Ortega Hernandez O-D, Pineda Tamayo R, Pardo A, et al.** 2009, *Clinical Rheumatology*, págs. 767-75.
56. *Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis.* **Turesson C, Matteson EL.** 2004, *Curr Opin Rheumatol*, págs. 206-11.
57. *rheumatoid Arthritis.* **Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Ianin B McInnes.** 2016, *Lancet*, págs. 2023-38.
58. *Neuropathy in rheumatoid arthritis .* **Nadkar MY, Agarwal R, Samant RS.** 2001, *J Assoc Physicians India*, págs. 217-20.
59. *Cervical spine disorders in patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis.* **Laiho K, Kaarela K, Kauppi M.** 2002, *clin Rheumatol*, págs. 227-30.
60. *Rheumatoid arthritis and immune thrombocytopenia: a report of two cases.* **Ustun C, Kallab A, Loebel D. et al.** 2002, *Clin Rheumatol*, págs. 543-4.

61. *Unusual haematological alterations in rheumatoid arthritis.* **Agarwal V, Sachdev A, Lehl S, et al.** 2004, *JPGM*, págs. 60-8.
62. *Anemia in rheumatoid arthritis high prevalence of iron-deficiency anemia in indian patients.* **Agrawal S, Misra R, Aggarwal A.** 2006, *Rheumatol Int.*, págs. 1091-5.
63. *Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature.* **Wilson A, Yu H-T, Goodnought LT, Nissenson AR.** 2004, *Am J Med* , págs. (supp17A) 50S-57S.
64. *Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years.* **Gabriel SE, Crowson CS, Kremens HM, et al.** 2003, *Arthritis Rheum*, págs. 54-8.
65. *Ten-year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process, and damage.* **Lindqvist E, Saxne T, Geborek P, Eberhardt K.** 2002, *Ann Rheum Dis.*, págs. 1055-9.
66. *The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials.* **Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Et al.** 1993, *Arthritis Rheum*, págs. 729-40.
67. *Simplified composite disease activity measures in rheumatoid arthritis: should they be used in standard care?* **Bentley MJ, Reed GW.** 2008, *Clin Exp Rheumatol*, págs. 358-66.
68. *The microscopic structure of normal human synovial tissue.* **Castor, C. W.** 140-151, s.l. : *Arthritis Rheum.*, 1960, Vol. 3.
69. **Científico., OMS Informe de un Grupo.** *Enfermedades Reumáticas.* Ginebra, Suiza : Serie de Informes Técnicos OMS No 816, 1992. 9243208160.
70. *Raised IgA rheumatoid factor (RF) but not IgM RF or IgG RF is associated with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis.* **Jonsson T., Arinbjarnarson S., Thorsteinsson J., et al.** 1995, *Scand. J. Rheumatol*, págs. 372-375.
71. *Epidemiology of systemic vasculitis in a ten-year study in the U.K.* **Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG.** 2000, *Arthritis Rheum*, págs. 414-19.
72. *Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis.* . **Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT, et al.** 2000, *Rheumatol Int*, págs. 213-17.
73. *Ocurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based study of RA patients.* **Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS Gabriel SE Matteson EL.** 2002, *J Rheumatol*, págs. 62-7.
74. *Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis.* **T. Bongartz, T. Cantaert, S. R. Atkins, P. Harle, J. L. Myers, C. Turesson, J. H. Ryu, D. Baeten and E. L. Matteson.** 70-75, s.l. : *Rheumatology*, 2007, Vol. 46.
75. *Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity.* **Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, et al.** 2003, *Ann Rheum Dis.*, págs. 897-900.
76. *Can disease-modifying anti-rheumatic drugs be discontinued in long-standing rheumatoid arthritis? A 15-year follow-up.* **Tiippana-Kinnunen T, Paimela L, Kautiainen H, Laasonen L, Leirisalo-Repo M.** 2010, *Scand J Rheumatol.*, págs. 12-8.
77. *Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study.* **Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L.** 2004, *Ann Rheum Dis.*, págs. 952-5.
78. *Evaluación de Riesgos Considerados en el Programa de Administración de Riesgos Institucionales.* **IMSS.** 2009.

79. *Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology.* **Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J.** México D.F. : J Rheumatol., 2011. Vol. 86. 86.
80. *XLI Congreso Mexicano de Reumatología.* **Clinica, Reumatología.** s.l. : Reumatología clínica, 2013, Vol. 9.
81. *Manifestaciones Extraarticulares de Artritis Reumatoide.* **B., Mercado U. Barbosa.** 6, s.l. : <med Int Mex, 2016, Vol. 32.
82. *Realidad social y médica de las enfermedades reumáticas, la visión de un médico en formación.* **Garza, Suárez.** 259-62, s.l. : Medicina Universitaria, 2006, Vol. 33.
83. **Salud, Catalogo Universal de Servicios de.** CAUSES 2016. 2016. 206.
84. **ARTRITIS REUMATOIDE CIFRAS EN MEXICO. AMEPAR, Asociación Mexicana de Familiares y Pacientes con Artritis Reumatoide A.C.** México D.F. : s.n., 2017.
85. *Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study.* **Cardiel MH, Rojas-Serrano J.** 617-24, México : Clin Exp Rheumatol., 2002, Vol. 20(5).
86. *Rheumatic diseases and labor disability in adult rural population.* **Alvarez-Nemegyei J, Nuno-Gutierrez BL, Alcocer-Sanchez JA.** 287-92, México : Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2005, Vol. 43(4).
87. *Catastrophic Health expenses and impoverishment of households of patients with rheumatoid arthritis.* **Alvarez-Hernández.** s.l. : Reumatol Clin, 2012, Vol. 8.
88. *Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index.* **Daniela Aletaha, Jose martínez Avila, Tore K Kvien, Josef S Smolen.** 2012, Ann Rheum Dis, págs. 1190-1196.
89. *Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine.* **B Rintelen, J Sautner, PM Haindl, I Andel, A Maktari, BF Leeb.** 2009, Scand J Rheumatol , págs. 336-341.
90. *Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice: validity, internal consistency, reliability and congruency of the disease activity score including 28 joints (DAS28) compared with the clinical disease activity index (CDAI).* **F. Salaffi, M.A. Cimmino, G. Leardini, S. Gasparini, W. Grassi.** 2009, Clinical and Experimental Rheumatology, págs. 552-559.
91. *Work Disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s.* **Tuulikki Sokka, Hannu Kautiainen, Theodore Pincus.** 2, s.l. : Arthritis research & therapy, 2010, Vol. 12. R42.
92. *A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice.* **Smolen JS, Breedveld Fc, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G.** 2003, Rheumatology (Oxford), págs. 44-57.
93. *Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice.* **Jaclyn Anderson, Liron Caplan, Jinoos Yazdany, Mark L. Robbins, Tuhina Neogi, Kaleb Michaud, Kenneth G. Saag, James R. O'Dell, Salahuddin Kazi.** 5, s.l. : Arthritis Care & Research, 2012, Vol. 64.
94. *Should rheumatoid arthritis patients be systematically screened for the presence of other autoimmune diseases?* **Fonseca, JE.** 2007, Acta Reumatológica Portuguesa., págs. 97-8.