

Asociaciones Relacionadas con las Causas de muerte en la Artritis Reumatoide: Estudio Descriptivo

ELARD QUISPE

Sección de Reumatología. Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la tasa de mortalidad estandarizada (TME) y las causas de muerte atribuibles a la enfermedad o su tratamiento en pacientes con artritis reumatoide. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo donde se evaluó historias clínicas correspondientes a pacientes con AR (según criterios de la ARA/CAR), que asistieron a la Sección de Reumatología del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú, desde julio de 1976 hasta abril de 1993. Para el cálculo de la TME se utilizó como tasa de mortalidad poblacional durante el período de estudio 9,5/1 000 habitantes, según datos del Ministerio de Salud. **RESULTADOS:** Se atendió 245 pacientes en 17 años, de los cuales fallecieron 38 (15%). Éstos fueron los que menos cumplieron con el tratamiento indicado (24% contra 14%). Las causas de muerte según la clasificación propuesta por Wolfe fueron: atribuibles a la enfermedad o a su tratamiento 44% (16 pacientes), no relacionadas 36% (13 pacientes), contributorias 16% (seis pacientes). No se encontró información en tres pacientes. **CONCLUSIONES:** La TME para el grupo de estudio es 1,63. Las causas más frecuentes de muerte en la AR son las atribuibles (compromiso pulmonar, las debidas al tratamiento), seguidas de las contributorias (infecciosas) y las no relacionadas (neoplasias primarias o metastásicas).

Palabras claves: Artritis Reumatoide; Tasa de Mortalidad; Mortalidad.

FACTORS RELATED TO CAUSES OF DEATH IN RHEUMATOID ARTHRITIS: DESCRIPTIVE STUDY

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine the standardized mortality ratio (SMR) and causes of death, attributable to disease itself or its treatment, in patients with Rheumatoid Arthritis (RA). **MATERIAL AND METHODS:** An observational, retrospective, longitudinal, and descriptive study, which revised medical records from RA patients (according to ARA criteria) attended at the Department of Rheumatology, Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú, between July 1976 and April 1993. SMR was calculated with a population mortality rate of 9,5/1 000 inhabitants. **RESULTS:** During the study period, 245 patients were attended, 38 of them were dead. Patients who died had the lowest drug prescription accomplishment (24% vs. 14% in survivor group). Causes of death (according to Wolfe's classification) were the following: attributable to the disease or its treatment 44% (16 patients), non-related causes 36% (13 patients), and contributory causes 16% (6 patients). There was no data for 3 patients. **CONCLUSIONS:** the SMR was 1,63. The most frequent causes of death occurring in RA are attributable (lung, related to treatment) followed by contributory (infection diseases), and non-related causes (primary or metastatic neoplasms).

Key words: Rheumatoid Arthritis; Mortality Rate; Mortality.

Correspondencia:

Dr. Elard Quispe Mena.
Facultad de Medicina UNMSM.
Av. Grau 755 Lima 1 - Perú.

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de origen desconocido (1), con una heterogeneidad clínica que varía de acuerdo a cada paciente en su presentación y curso (2). Produce primariamente cambios en el tejido conectivo que se traducen en una inflamación crónica de las articulaciones que conduce a cambios destructivos, llegando a manifestarse con diferentes grados de incapacidad e invalidez. Además, compromete a otros aparatos o sistemas del cuerpo como la piel, tejido celular subcutáneo, ojos y otros (3). También existe una heterogeneidad biológica e inmunológica que depende de la presencia o ausencia de: factor reumatoide, niveles séricos de IgA, anticuerpos antinucleares (anti-Ro, antiperinuclear) o anticuerpo anti-estrato córneo. Los estudios en la AR sobre la asociación del antígeno del Complejo Mayor de Histocompatibilidad HLA DR con la severidad de la enfermedad, demuestran que el HLA DRB1*04001 o el HLA DRB1*0101 se asocian con AR severa y erosiva; las manifestaciones extraarticulares como los nódulos, vasculitis o síndrome de Felty se encuentran asociados en pacientes homocigotos para HLA DRB1*0401 ó 0404, esto en pacientes caucásicos (4). En nuestro país, Castro y colaboradores realizaron un estudio a pacientes con AR y controles sanos del Hospital Central de la Fuerza Aérea y el Hospital Guillermo Almenara del IPSS, encontrando al HLA DRB1*1402 como el marcador de histocompatibilidad más frecuente (4a).

La AR tiene una distribución universal, su prevalencia es de alrededor del 1% de la población mundial, predomina en mujeres (dos a tres veces más frecuente que en los hombres) y su inicio es usualmente entre la cuarta o quinta década de la vida (5). La Asociación Americana de Reumatología (ARA) estableció los criterios de clasificación en 1958 (6), los 11 criterios de Ropes y col., los que fueron revisados en 1987 (7) por el Colegio Americano de Reumatología (CAR) -los siete criterios de Arnett y col.-, con la finalidad de simplificar el diagnóstico y hacerlo al inicio de la enfermedad (ver Apéndice Nº 1).

No existen hasta hoy estudios epidemiológicos bien estructurados sobre las enfermedades reumáticas en la población peruana. Sólo hay información acerca de la frecuencia relativa de diversos procesos reumáticos, en diferentes hospitales del país, encontrándose que la AR tiene una frecuencia desde el 7.8% hasta el 18.7% como causa de primera consulta a diversos servicios de Reumatología (8).

El pronóstico de la AR es incierto, por la naturaleza prolongada de la enfermedad, su inherente variabilidad y lo difícil de definir la enfermedad leve o subclínica; agregándose además las otras comorbilidades propio de la edad, sexo, educación y raza de los pacientes que pueden empeorar el pronóstico (9); asimismo, factores como la gestación (9) o el uso de anticonceptivos orales protegerían contra la enfermedad o la modifican (10).

Por muchos años se consideró que la AR a pesar de alterar la capacidad funcional y causar deformidades en grado variable, no modificaba la sobrevida de los pacientes es así como un experto sugirió que "... la AR, sobre la balanza, es esencialmente benigna, es una enfermedad no fatal..." (11). Sin embargo, en las últimas décadas se está notando un cambio en la percepción acerca de la AR; ahora es considerada una enfermedad sistémica sería que confiere no sólo morbilidad física y social, sino también, y sobre todo, una mortalidad temprana (12). Pincus (13) informa que un buen número de pacientes con AR experimenta una progresión importante de la enfermedad a los cinco años; menciona algunos factores condicionantes que él llama "efectos adversos de la enfermedad". éstos son: destrucción articular demostrada radiográficamente, disminución de la capacidad funcional y ausencia o pérdida del trabajo, condicionando un aumento de la comorbilidad y una muerte temprana.

Corbett y colaboradores (14), en un estudio prospectivo a 15 años de AR temprana en 64 pacientes que sobrevivieron y 29 pacientes que fallecieron, concluyen que existe una combinación multifactorial para la mortalidad: cambios erosivos tempranos, seropositividad, disminución de la capacidad funcional, subluxación atlanto-axial y el tratamiento con corticoides.

Pincus y Callahan (15) hacen un análisis sobre la historia natural de la AR donde consideran los siguientes factores: 1) criterio de clasificación de la severidad de la enfermedad en forma individual (leve, moderada o severa); 2) resultado del tratamiento indicado (eficacia terapéutica); 3) progresión radiológica y severa disminución de la capacidad funcional; 4) individualmente, los pacientes con AR tienen riesgo para una mortalidad temprana, que puede ser identificado mediante algunos marcadores clínicos como son: la cuenta articular, la enfermedad cardiovascular asociada y la pobre capacidad funcional de acuerdo a una medición; 5) también se considera que el nivel educa-

tivo es un factor importante en la prevalencia de la morbilidad y mortalidad.

Acevedo y Angulo⁽¹⁶⁾ realizan un estudio en el Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú sobre las causas de muerte observadas en 19 pacientes con AR: infecciones en cinco pacientes (30%), compromiso renal en cuatro (20%) y compromiso pulmonar en dos (10%), pero no utilizaron un grupo control para su evaluación. Éste es el único trabajo sobre el tema realizado hasta el momento en nuestro país.

Consideramos que es importante un estudio sobre la mortalidad en los pacientes con AR porque nos permitirá confirmar y comparar nuestros hallazgos con los de estudios anteriores^(17,18,19), proponer algunos factores condicionantes y conocer las causas de muerte relacionadas o no a la enfermedad.

Evaluamos a los pacientes con AR mediante un estudio observacional descriptivo, planteándonos determinar los datos clínicos demográficos de los pacientes vivos y fallecidos: a) edad de inicio de la enfermedad, b) demora en llegar a la consulta, c) capacidad funcional, d) factor reumatoide positivo, e) relación con el servicio, f) tratamiento farmacológico, g) tratamiento quirúrgico, h) cumplimiento de los tratamientos, i) la tasa de mortalidad estandarizada, j) determinar si las causas de muerte son atribuibles a la enfermedad o su tratamiento, contributorias, o no relacionadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo⁽²⁰⁾, donde se evaluaron 245 historias clínicas correspondientes a pacientes con AR (según los criterios de la ARA/CAR), que asistieron a la Sección de Reumatología del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú, desde julio de 1976 hasta abril de 1993. Las historias clínicas se tomaron de los archivos de la sección y los datos necesarios se recolectaron en una hoja de protocolo para su registro, estos incluyeron: 1) edad y sexo; 2) con relación a la enfermedad: edad de inicio, tiempo de enfermedad (período transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la fecha del diagnóstico), capacidad funcional al diagnóstico o primera consulta [para el trabajo solo se consideró dos grupos: G1 capacidad funcional I y II, G2:

capacidad funcional III y IV], y factor reumatoide (se consideró positivo aquel título mayor o igual a 1/40 por el método de Látex o 1/28 en el método de Waaler-Rose); 3) la relación con el servicio: consulta diagnóstica (cuando sólo acudía una vez o se conocía al paciente durante su hospitalización y se confirmaba el diagnóstico), consultas eventuales (sólo una consulta al año), consulta irregular (de dos a tres consultas al año) o consulta regular (cuatro o más de cuatro consultas al año); 3) de los tratamientos recibidos: corticosteroides (sean éstos administrados por vía oral, parenteral o intravascular, no se especificaron las dosis utilizadas), fármacos antirreumáticos de acción lenta (FARAL) (sales de oro, penicilamina, azatioprina, cloroquina, metotrexato, entre otros), cirugía (sinovectomía, artroplastía o artrodesis), y su cumplimiento: casi siempre (seguía las indicaciones adecuadamente), inconstante (suspendía los medicamentos en forma arbitraria) o incumplido (no seguía las indicaciones o se automedicaba). En el grupo de pacientes fallecidos, se incluyó además: edad de fallecimiento, tiempo de enfermedad al momento de fallecer, tiempo de seguimiento (período que duró su permanencia en controles de consulta externa), variación de la capacidad funcional, las causas de muerte (según las historias clínicas, las notas evolutivas del último ingreso y/o los certificados de defunción). Estas últimas las subdividimos según la clasificación propuesta por Wolfe en 1994⁽²¹⁾ (ver Cuadro Nº 1).

Análisis estadístico

Para los datos clínicos demográficos se utilizaron las mediciones de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar = DE), en los casos necesarios.

La Tasa de Mortalidad Estandarizada (TME)⁽²¹⁾ expresa la mortalidad en conjunto del grupo de estudio comparado con la población general. Se define como el cociente del número observado de muertos sobre el número esperado (éste se obtiene de acuerdo a la tasa de mortalidad de la población general durante el período de observación del estudio). Por ejemplo, una TME de 2 indica que la mortalidad en pacientes con AR es el doble de la esperada en la población general^(22,23).

$$TME = \frac{\text{N}^\circ \text{ de muertos en el estudio}}{\text{N}^\circ \text{ de muertos esperado durante el período de estudio}}$$

Cuadro N° 1.- Clasificación de las causas de muerte en pacientes con AR según Wolfe 1994.

Atribuible:

- Enfermedad Pulmonar por AR.
- Vasculitis.
- Miocarditis.
- Amiloidosis.
- Por el tratamiento (agranulocitosis, infección posquirúrgica articular, nefrotoxicidad, embolismo pulmonar, miopatía, trombocitopenia).

Contributoria:

- Caídas y fracturas.
- Resultado de la inmovilización.
- Indirectamente relacionada al tratamiento: hemorragia gastrointestinal, compromiso renal, hematológico, hepático, etc.

No relacionada a la enfermedad o tratamiento:

- Infarto de miocardio agudo.
- Neoplasias.
- Descompensación de diabetes, insuf. hepática o renal.
- Infección no relacionada a la AR.
- Muerte súbita.

No documentada:

- No se tienen los certificados de defunción, no se encontró ninguna nota en la historia clínica o sólo tuvimos información de que el paciente falleció.

RESULTADOS

Del universo atendido de 245 pacientes con AR durante los 17 años de estudio, se identificaron 38 pacientes que fallecieron (15.51%), 28 mujeres y 10 hombres. La relación mujeres/hombres fue 4.3/1 y 2.8/1 para los vivos y fallecidos, respectivamente. Las cifras indican una tendencia mayor de varones entre los fallecidos: 10 fallecidos (20%) frente a 28 vivos (14%).

La edad de inicio de la enfermedad en los fallecidos fue 46,33 años (DE = 2.4) y en los vivos 46,61 años (DE = 2.7) (ver Tabla N° 1).

Para el cálculo de la TME se utilizó como tasa de mortalidad poblacional durante el período de estudio 9.5/1 000 habitantes, según datos del Ministerio de Salud, por lo tanto la TME fue 1,63.

Se debe considerar que este valor está "sesgado" al considerar la tasa de mortalidad poblacional general y no la tasa de mortalidad en la "población estudiada" (en este caso, la mortalidad en el Hospital de la Fuerza Aérea); sin embargo, es un dato importante para poder hacer comparaciones con otros estudios, como se apreciará más adelante.

Se encontró muy comprometida la capacidad funcional (CF III-IV) en el 65.8% de los fallecidos y en el 25% de los vivos.

Tabla N° 1.- Edad de inicio de la enfermedad y mortalidad en pacientes con AR.

Edad (años)	Hombres			Mujeres		
	Vivos	Fallecidos	Total	Vivas	Fallecidas	Total
16-25	3	0	3	19	2	21
26-35	1	2	3	27	7	34
36-45	8	3	11	45	4	49
46-55	11	2	13	49	7	56
56-65	12	1	13	15	5	20
66-75	3	2	5	12	3	14
> 76	1	0	1	2	0	2
TOTAL	39	10	49	168	28	196

El factor reumatoide se analizó en 160 pacientes vivos y 24 fallecidos (por método de Waaler-Rose) y en 34 fallecidos y en 138 vivos (método de Látex); la seropositividad "promedio" (lo importante es que sea positivo en algún momento del período de estudio) fue de 70% y 80% en vivos y fallecidos, respectivamente.

La consulta sólo diagnóstica fue realizada en 13 pacientes (34,2%) que fallecieron y en 15 pacientes vivos (7,2%), de igual manera quienes tenían consultas en forma eventual (Tabla Nº 3).

Tabla Nº 3.- Relación con el servicio y mortalidad en pacientes con AR.

Consulta	Vivos	%	Fallecidos	%
Diagnóstica	15	7,24	13	34,21
Eventual	22	10,62	7	18,42
Irregular	43	20,77	8	21,05
Regular	127	61,35	10	26,31

Llama la atención la alta frecuencia en el uso de los esteroides en ambos grupos de estudio, 81,57% de los fallecidos y 78,74% de los vivos; las dosis habituales por vía oral fueron iguales o menores de 7,5 mg de prednisona al día y la duración dependía de cada paciente; las dosis intraarticulares variaron según la articulación. Los procedimientos quirúrgicos osteoarticulares se realizaron en 10 pacientes fallecidos y en 15 vivos (Tabla Nº 4).

Tabla Nº 4.- Tratamiento y mortalidad en pacientes con AR.

Tratamiento	Vivos (n = 207)	%	Fallecidos (n = 38)	%
Esteroides*	163	78,74	31	81,57
FARAL†	166	80,19	16	42,10
Quirúrgico	15	7,24	10	26,31

* Consulta diagnóstica: 7 pacientes vivos y 9 fallecidos.

† Consulta diagnóstica: 5 pacientes vivos y 6 fallecidos.

Los pacientes fallecidos fueron los que menos cumplieron con el tratamiento indicado (24% contra el 14% de los vivos). Aquellos que sí cumplieron adecuadamente las indicaciones fueron el 64% de los vivos y el 43% de los fallecidos (Tabla Nº 5).

Tabla Nº 5.- Cumplimiento del tratamiento y mortalidad en pacientes con AR.

Cumplimiento*	Vivos		Fallecidos	
	n	%	n	%
Casi siempre	100	63,29	9	42,85
Inconstante	38	24,05	7	33,33
Incumplido	20	13,33	5	23,80

* No se encontró información en 57 pacientes vivos y 17 fallecidos.

De los pacientes fallecidos

La edad al momento de fallecer tuvo una media de 65 años (rango 42 - 82 años), con un tiempo de enfermedad menor o igual a 10 años (10 pacientes) y entre 10 a 20 años (14 pacientes). El tiempo de seguimiento duró una media de 4 años 4 meses (rango 2 m - 12 a), la capacidad funcional empeoró en nueve pacientes y en 16 permaneció igual. Es importante mencionar que la mitad de los fallecidos fue evaluada por primera vez con más de 20 años de enfermedad.

Con relación a los tratamientos recibidos (no sólo indicados en el servicio), el 81,57% (31 pacientes) recibieron esteroides (30 pacientes por vía oral, seis pacientes en forma intraarticular). Los FARAL fueron indicados en el 42,10% (16 de 25 pacientes), quienes recibieron por lo menos un FARAL, con un total de 23 cursos indicados. Las sales de oro (aurotiomalato de sodio y aurotioglucosa), por vía intramuscular, fueron los fármacos más indicados (11 cursos) y el levamisol, con un sólo curso, el de menor frecuencia. El tiempo de permanencia fue muy variable, de acuerdo al fármaco, teniendo menor duración el levamisol con dos semanas y el lapso más prolongado los antimaláricos con seis años ocho meses. La causa de suspensión más frecuente fue la reacción adversa en 56,52% (13 cursos): toxicodermia y/o mucocutánea (ocho cursos), diarrea (un curso); es importante mencionar que se presentaron reacciones se-

veras (que ponen en riesgo la vida) como neumonitis y nefrotoxicidad con insuficiencia renal crónica terminal asociadas al oro, trombocitopenia por levamisol y miopatía por antimaláricos. El segundo motivo de suspensión fue la propia iniciativa del paciente, en tres cursos (Tabla Nº 6). El procedimiento quirúrgico más frecuente fue la artroplastía de cadera en ocho, seguido de la rodilla en dos y sinovectomía de rodilla en cuatro.

Las causas de muerte según la clasificación propuesta por Wolfe y colaboradores (21) fueron: atribuibles a la enfermedad o a su tratamiento en el 44% (16 pacientes), seguidas de las no relacionadas 36% (13 pacientes), las contributorias 16% (seis pacientes) y no se encontró información en tres pacientes (no se obtuvo la historia clínica de un paciente y 2 fallecieron fuera del Hospital) (Cuadro Nº 1).

Tabla Nº 6.- Fármacos antirreumáticos de acción lenta y motivo de suspensión del fármaco en pacientes con AR.

FARMA.	Cursos	Permanencia	Motivo de Suspensión*				
			RAM	E	O	MP	P
Antimaláricos	7	1 m - 80 m	2	1	1	2	1
Oro IM	11	2 m - 15 m	9	1	0	1	0
Auranofin	2	1 m - 10 m	0	0	1	0	0
Penicilamina	2	6 m - 77 m	1	0	0	0	0
Levamisol	1	2 sem	1	0	0	0	0
TOTAL	23		13	2	2	3	1

* RAM: reacción adversa medicamentosa; E: económico; O: otros; MP: mutuo propio; P: pérdida.

Cuadro Nº 1.- Causas de muerte en pacientes con artritis reumatoide.

Atribuibles (n = 16)		Contributorias (n = 6)		No Relacionadas (n = 13)	
I. Compromiso pulmonar	n	I. Infecciones	n	I. Neoplasias	n
- Insuficiencia respiratoria (fibrosis pulmonar)	6	- Shock séptico	3	- Adenocarcinoma pulmonar	1
- Embolia pulmonar	1			- Sarcoma osteogénico	1
- Vasculitis pulmonar	1			- Cáncer de esófago	1
				- Sarcoma retroperitoneal metastásico	1
				- Carcinoma metastásico (mediastino pulmonar)	1
				- Colangiocarcinoma metastásico	1
II. Al tratamiento		II. Compromiso pulmonar		II. Infección/Sepsis	
- Altas dosis de esteroides	2	- Edema pulmonar agudo	1	- Pulmonar	2
- Infección articular posquirúrgica	2			- Gastrointestinal	1
- Compresión medular	1			- Urinario	1
				- Shock séptico	1
III. Compromiso renal		III. Compromiso renal		III. Cardiovascular	
- Amiloidosis	2	- Insuficiencia renal crónica	1	- Accidente cerebrovascular e hipertensión arterial	1
- Insuficiencia renal crónica	1			- Infarto de miocardio agudo y arritmia	1
		IV. Falla multiorgánica	1		

DISCUSIÓN

En los 17 estudios revisados por Scott ⁽²⁴⁾ sobre mortalidad en pacientes con AR publicados en los últimos años, éstos se diferencian en: la selección de los pacientes, los criterios diagnósticos, los métodos usados para establecer la causa de muerte y la comparación o no con un grupo control. Además, hay dos factores que afectan estos estudios: la duración de la AR y los métodos de análisis estadístico (Tabla N° 7).

Dejando de lado las diferencias metodológicas, todos los estudios muestran que los pacientes con AR tienen una reducción en la expectativa de vida, excepto el de Linos y col. ⁽²⁵⁾ quienes asumen que la mortalidad es

similar dentro de un curso temprano o tardío de la enfermedad. Rasker y Cosh ⁽²⁶⁾ informan que los pacientes con AR mueren tempranamente, sobre todo aquellos que cumplieron los criterios diagnósticos de AR clásica en el primer año de evolución (según los criterios de la ARA); la muerte temprana se debió a infección y a vasculitis. Posteriormente, Prior y col. ⁽²⁷⁾, también informan que las causas de muerte difieren en la enfermedad temprana y tardía.

Los estimados de la disminución exacta de la expectativa de vida demuestran que ésta varía de 3 ⁽²⁸⁾ a 18 años ⁽²⁶⁾. La AR severa reduce la expectativa de vida en la misma magnitud que lo hace el fumar cigarrillos y la diabetes mellitus ⁽²⁹⁾.

Tabla N° 7.- Diferentes metodologías en los estudios sobre mortalidad en pacientes con Artritis Reumatoide.

Autor	Año	Pacientes n	Fallecidos		Criterio Diagnóstico*	Seguimiento (años)†	Grupo Control‡	Causa de Fallecimiento§
			n	%				
Cobb	1953	583	137	23	NM	10	PG	OM-PM
Reah	1963	185	80	43	ARA	12	Ninguno	CD
Duthie	1964	307	72	24	NM	9	PG	NM
Uddin	1970	475	94	20	ARA	NM	PG	CD-PM
Isomaki	1975	1000	122	12	ARA	3	CC	CD
Koota	1977	1000	176	18	ARA	5	CC	CD
Mutro	1985	1000	256	27	ARA	10	CC	CD
Monson	1976	1035	670	67	NM	NM	PG-CC	CD
Linos	1980	521	143	27	ARA	NM	PL	CD
Lewis	1980	311	46	15	ARA	NM	PG	CD-PM
Allenbeck	1981	293	84	29	NY	11	PG	CD-PM
Rasker	1981	100	43	43	ARA	18	Ninguno	CD-PG
Allenbec	1982	1165	473	43	NM	6	PG	CD-PG
Vandenbroucke	1984	209	165	79	ARA	25	PG	CD
Prior	1984	448	44	44	ARA	11	PG	CD
Pincus	1984	75	20	26	ARA	9	CC	CD-OM
Acévedo	1984	NM	18	NM	ARA	8	Ninguno	CD-OM
Reilly	1990	100	63	63	ARA	25	Ninguno	CD-OM
Jacobsson	1993	2979	79	2.65	ARA/CAR	02-25	PG	CD-OM
Wolfe	1994	3501	898	25	ARA/CAR	09-35	PL	CD-OM
Quispe [¶]	1995	245	38	15	ARA/CAR	16	CC	CD-OM

* ARA: Asociación Americana de Reumatología; NY: Nueva York; CAR: Colegio Americano de Reumatología; NM: No mencionado.

† NM: No mencionado.

‡ PG: Población general; CC: Caso control; PL: Población local.

§ OM: Opinión del médico; PM: Posmortem; CD: Certificado de defunción; NM: No mencionado.

¶ Estudio actual.

Las investigaciones iniciales de Cobb (³¹), Duthie (³²), Uddin (³³) y Koota (³⁴) están expresadas como el porcentaje del total de personas evaluadas. Posteriormente, la mayoría de los estudios publicados en los últimos años han sido analizados en números absolutos de muertos o en mortalidad proporcional, mostrando un déficit de muertes en la AR porque hay un exceso de muertes por enfermedad maligna, cerebrovascular o cardiovascular. Ilustraremos esto con un ejemplo hipotético de 1 000 pacientes con AR y 1 000 controles que son estudiados por 10 años. Se encuentran 200 muertes en AR y 100 en los controles: examinando la causa de muerte, ésta puede ser por neoplasia maligna en 30 muertos en AR (15%) y en 20 muertos en los controles (20%), la figura proporcional sugiere que la malignidad es menos frecuente en la AR, cuando los números absolutos muestran que es más frecuente en AR que en los controles.

Un mejor análisis se realiza al estandarizar la tasa de mortalidad (TME) (²¹), donde se evidenciará un aumento en cada una de las categorías. Como mostramos en la Tabla N° 8, que incluye los trabajos realizados

hasta la fecha, se observa que en los estudios en la comunidad, las TME varían desde 1,16 a 1,32, y en los clínicos varían desde 1,28 a 3,00. Esto indica que los pacientes que son evaluados en un hospital son generalmente aquellos con una enfermedad moderada o severa y por lo tanto con un mayor riesgo de morir; la TME calculada para nuestro estudio (TME = 1,63) está dentro de los valores mencionados en la literatura para estudios clínicos, muy similar al de Pincus y Brooks, 1994 (¹⁵), quienes presentan un estudio de mortalidad en una cohorte de 75 pacientes durante 15 años, donde la TME es de 1,62.

Un último estudio poblacional sobre mortalidad en AR, es el presentado por Jacobsson y col. 1993 (¹⁶), quienes realizan un estudio longitudinal de una cohorte de indios Pima en Arizona durante 24 años (1965 a 1989); de los 2 979 sujetos que ingresaron al estudio, murieron durante ese período 858, de los cuales 79 ocurrieron en pacientes con AR (36 hombres y 43 mujeres), la tasa de mortalidad es de 1,28 y sugiere que el riesgo de mortalidad por AR es significativamente alto, pero que es menor a los de estudios clínicos.

Tabla N° 8.- Tasa de mortalidad estandarizada en artritis reumatoide.*

Autores	Año	n	TME†	País	Duración (años)	Estudio
Prior y col.	1984	448	3,00	RU‡	11,2	Clínico
Allenbeck	1982	1 165	2,50	Suecia	7,5	Clínico
Wolfe y col.	1994	3 501	2,26	EE.UU., Canadá	9,0-35,0	Clínico
Duthie y col.	1964	307	2,14	RU	9,0	Clínico
Monson y col.	1976	1 035	1,85	EE.UU.	12-42	Clínico
Mutro y col.	1985	1 000	1,73	Finlandia	10	Clínico
Quispe E.	1995	245	1,63	Perú	16	Clínico
Pincus y col.	1994	75	1,62	EE.UU.	15	Clínico
Mitchell y col.	1986	805	1,51	Canadá	12	Clínico
Cobb y col.	1953	583	1,32	EE.UU.	9,6	Clínico
Allenbeck y col.	1981	293	1,32	Suecia	11	Comunidad
Pincus y col.	1984	75	1,31	EE.UU.	9	Clínico
Uddin y col.	1970	475	1,29	Canadá	10	Clínico
Jacobsson y col.	1993	2 979	1,28	EE.UU.	2-25	Comunidad
Lewis y col.	1980	311	1,28	RU	11	Clínico
Linos y col.	1980	521	1,16	EE.UU.	24	Comunidad

* Modificado de Wolfe y col. 1994 (²¹).

† TME: Tasa de Mortalidad Estandarizada.

‡ RU: Reino Unido.

Algunos investigadores sugieren que los hombres presentan una AR más leve y que en las mujeres es de peor pronóstico, especialmente cuando inician su enfermedad antes de los 50 años (25,37).

Pineus y Callahan (38) consideran que un nivel educativo inferior, una pobre capacidad funcional - cuantificada mediante un cuestionario y la prueba del botón (39)- y un estado socioeconómico inferior (40) son factores de mal pronóstico; por las características del presente estudio, estos factores no los describimos.

Furst (41) considera que la mortalidad en AR parece estar predispuesta por factores tales como: el dolor o inflamación articular, factor reumatoide positivo, presencia temprana de erosiones en la radiografía y el uso de prednisona. Gordon (42) y Sharp (43) también proponen que dentro de los marcadores individuales de alto riesgo de mortalidad independiente de la causa inmediata de muerte están: presencia de erosiones, fenómeno de Raynaud, factor reumatoide positivo y enfermedad extraarticular.

Como observamos en la Tabla Nº 9, las asociaciones que han tenido mayor importancia sobre la mortalidad en nuestro estudio son: *mayor tiempo de enfermedad* cuando son evaluados por primera vez en un servicio especializado y la *disminución significativa de la capacidad funcional*; estos hallazgos están de acuerdo a la literatura (44); además encontramos que el *control irregular de la enfermedad* (sólo consulta diagnóstica o eventual) y el *ser sometido a procedimientos quirúrgicos* también son factores de riesgo importantes. Sin embargo, debemos explicar que las consultas sólo diagnósticas se realizaron porque: 1) los pacientes eran trasladados a otro lugar del país (debido a pertenecer a una institución castrense), y perdían el beneficio de atención en el Hospital; 2) estaban con mucha incapacidad para asistir a los controles posteriores; o 3) por las condiciones que precipitaron la muerte. Por otro lado, el ser sometido a cirugía estaría definiendo a pacientes con enfermedad más severa o por lo menos más prolongada, o ambas cosas, que llevan al deterioro, y no necesariamente la cirugía es la que incrementa la mortalidad, a pesar que el análisis estadístico sea significativo, por lo que se debe analizar a cada paciente en particular.

Tabla Nº 9.- Factores de riesgo para mortalidad en pacientes con artritis reumatoide.

	Fallecidos (n = 38)	Vivos (n = 207)
Tiempo de enfermedad mayor de 2 años	71%	52%
Incapacidad funcional	66%	25%
FR* Látex	74%	85%
FR* Waaler Rose	71%	80%
Consulta diagnóstica	34%	7%
Consulta eventual	18%	10%
Consulta regular	10%	61%
Uso de esteroides	80%	78%
Uso de FARAL†	42%	80%
Cirugía	26%	7%
Tratamientos		
Incumplidos	12%	14%
Cumplidos	42%	63%

* FR = Factor Reumatoide.

† FARAL = Fármacos Antirreumáticos de Acción Lenta.

El factor reumatoide, el uso de corticoides y el incumplimiento del tratamiento es informado por otros autores como factores de riesgo significativos para la mortalidad, entre ellos Jacobsson (35) que encuentra una tasa de mortalidad estandarizada en los pacientes seropositivos de 1,94 (1,10 - 1,73; con IC 95%), para un $p < 0,002$; de igual manera Van-Schaardenburg y col. (45) informan que es 6 veces más alta la posibilidad de muerte en pacientes seropositivos que en los negativos. Por otro lado, Reilly y col. (46) no encuentran relación significativa con la presencia de factor reumatoide positivo ni con la velocidad de sedimentación alta. Creo que estos factores son importantes cuando uno analiza el caso particular de un paciente; de igual manera, el incumplimiento del tratamiento que observamos en la clínica es importante considerando el por qué el paciente deja de tomar los medicamentos, como lo señalamos en la Tabla Nº 6, o si se debe a la automedicación, tan frecuente en nuestra población (el 70 al 80%), lo cual condiciona que la enfermedad no se pueda controlar en for-

ma adecuada o se presenten reacciones adversas medicamentosas severas.

Merecen especial atención los FARAL, porque según el estudio de Brooks y col (47), su uso no está disminuyendo la morbilidad ni mortalidad en AR, y esto se debería a los siguientes factores: 1) el tratamiento no puede ser continuado en forma prolongada por la presencia de reacciones adversas. 2) los FARAL no son muy efectivos contra la sinovitis. 3) el tratamiento se inicia luego que se ha producido un daño irreversible en el cartilago, esto ocurre luego de los 2 años de iniciada la enfermedad, y 4) existen evidencias controversiales sobre la mejora cuando existe daño en el cartilago.

Algunos factores que no están bien explicados en la literatura sobre la mortalidad en AR son: *consultas médicas regulares* y el *cumplimiento de las indicaciones médicas*. En el estudio muestran una asociación con la mortalidad que debe ser investigado en estudios prospectivos posteriores.

En la Tabla N° 10, al analizar la mortalidad por AR (señalando que las causas consignadas fueron evaluadas sólo clínicamente al no tener los datos de las necropsias), encontramos que la edad de fallecimiento es muy similar en todas las series presentadas, las causas atribuibles (compromiso pulmonar y debidas al tratamiento) son las más frecuentes en nuestro estudio, esto difiere de las otras series donde las causas no relacionadas son las más frecuentes: en el estudio anterior rea-

lizado en el mismo hospital (16), las causas más frecuentes son las contributorias. La razón para estos hallazgos tan heterogéneos se debería a la definición que utilizamos para las causas de muerte por AR, que van según la propuesta de Wolfe. Es importante señalar aquí, que la AR no es notificada en los certificados de defunción como una enfermedad que pueda influir en la causa de muerte, y mucho menos como una causa inmediata de muerte; en la literatura, esta omisión llega a ser entre el 40 al 50% de los pacientes estudiados (48), sólo hallamos 15 certificados de defunción y en ninguno se mencionaba la AR como causa de muerte o enfermedad asociada.

Los estudios sobre las causas específicas de muerte informados en la literatura (Tabla N° 11), mencionan que la enfermedad cardiovascular es la más frecuente, seguida por las neoplasias, las infecciosas y la renal, en población mayoritariamente caucásica. Para el estudio peruano anterior, la infección es lo más frecuente, seguido de los problemas renales, cardiovasculares y neoplasias. Aquí debemos explicar que si consideramos en forma integral todas las causas de muerte en nuestro estudio, evidentemente las infecciones seguidas del compromiso pulmonar son las más frecuentes; sin embargo, creemos que la clasificación de Wolfe es la más adecuada para diferenciar mejor las causas de muerte. Encontramos que los problemas respiratorios son los más frecuentes (dentro de las causas atribuibles), seguidos de las infecciones, las neoplasias y la enfermedad renal (amiloidosis).

Tabla N° 10.- Mortalidad por artritis reumatoide según estudios.

Autor	Año	Fallecidos n	Edad años*	Atribuible %	Contributoria %	No Relacionada %
Reant	1962	80	63	NM†	NM†	57
Eudelrink	1976	111	63	21	13	66
Constable	1978	100	63	16	28	56
Rasker	1981	43	69	21	16	63
Acevedo	1984	19	64	16	52	31
Reilly	1991	63	NM	19	14	67
Quispe‡	1995	38	65	44	16	36

* *Media.*

† *No lo menciona.*

‡ *No documentada = 4%.*

Tabla Nº 11.- Causas de muerte en pacientes con AR en 18 estudios (n = 3 323).

Series	Año	Fallecidos	Enf. Cardio-vascular	Neoplasias	Infección	Enf. Renal	Enf. Respiratoria	Miscelánea*	Desconocida
Cobb	1953	130	24,6	11,5	26,6	13,1	3,1	23,0	ND†
Van Dam	1961	130	38,5	15,2	12,6	7,8	ND†	23,4	2,2
Duthie	1964	75	36,0	13,3	14,7	17,3	4,0	14,6	ND†
Uddin	1970	94	51,0‡	7,4	19,1	4,2	4,2	5,3	8,5
Monson y Hall	1974	570	43,3	12,6	ND†	4,4	10,0	29,7	ND†
Lewis	1980	46	41,3	28,3	13,0	ND†	6,5	10,9	ND†
Allbeck	1981	84	48,8	23,8	2,4	0	1,2	23,9	ND†
Rasker	1981	43	41,9	11,6	18,6	9,3	ND†	18,6	ND†
Vandenbrouke	1984	165	43,0	19,5	2,4	5,5	12,1	27,0	0
Pincus	1984	20	40,0	25,0	20,0	0	5,0	10,0	0
Prior	1984	199	31,2	15,1	2,0	3,0	14,6	26,1	0
Acevedo	1984	19	21,0	15,8	36,8	21,0	11,1	5,2	0
Mutra	1985	356	46,6	11,8	2,0	20,5	8,1	11,9	0
Mitchell	1986	251	42,6	13,1	13,5	3,2	4,8	23,0	0
Scott	1987	37	35,1	16,2	10,9	8,1	16,2	13,5	0
Jacobsson	1993	79	25,3	11,4	ND†	8,86	7,6	45,6	1,25
Wolfe	1994	898	40,2	10,5	7,0	1,2	18,1	15,3	0
Quispe	1995	38	5,7	15,8	21,1	10,5	23,7	10,6	7,9

* *Miscelánea: enfermedad gastrointestinal, enfermedad del sistema nervioso central o accidentes.*

† *ND: No determinado.*

‡ *Embolia pulmonar clasificada como "enfermedad cardiovascular".*

Para tener un mejor conocimiento de las causas de muerte, revisaremos los estudios sobre las necropsias en los pacientes con AR (Tabla Nº 12). Se encuentra que la infección es la causa más frecuente, seguida de la enfermedad cardiovascular, problemas respiratorios y renales (amiloidosis). En el estudio de Toyoshima y col. (⁴⁹), realizado entre los años 1985 al 1989 en 1 246 necropsias de pacientes con AR, la infección, la enfermedad intersticial respiratoria y la amiloidosis encontradas en la totalidad de las necropsias, en 316 casos son secundarias a la AR. Susuky y col. (⁵⁰), encuentra, en 140 pacientes con AR y 243 controles, que la infección, la insuficiencia cardíaca, y la falla renal y respiratoria fueron las causas de muerte más frecuentes en el grupo con AR, a diferencia de los controles, llamando la atención el no encontrar neoplasias como causa de muerte. En otro estudio de casos y controles realizado en el Instituto Nacional de Reumatología de Budapest por Bely y Apathy

(⁵¹) entre 1970 y 1992 con 161 pacientes, se determinó que las más frecuentes complicaciones severas son: la vasculitis sistémica y la amiloidosis secundaria generalizada, seguidas de la sepsis; y mencionan además a la tuberculosis miliar. En el 52,8% (85 pacientes) se encontró más de una de estas complicaciones presentes en el material de necropsia: la vasculitis fue detectada clínicamente en 7 pacientes (frecuencia relativa: 19,4%), amiloidosis en 8 (frecuencia relativa 23,5%). En otro estudio de Susuki y col. (⁵²), pero esta vez clinicopatológico, además de los hallazgos de las necropsias del trabajo anterior, observa como complicaciones de la AR: vasculitis sistémica en 25 casos (30,8%), amiloidosis sistémica 17 casos (21%) y la fibrosis pulmonar en 28 casos (34,6%); ningún paciente tiene en forma simultánea vasculitis y amiloidosis, y concluye que determinar la causa exacta de muerte es muy difícil porque la AR es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica.

Tabla N° 12.- Estudios de necropsias de pacientes que tenían AR.

	n	Infección Respiratorio	Amiloidosis	Cardiovascular	Vasculitis
Tayashima 1993	1246	26,6%	17,5%	12,5%	—
Suzuky* 1994	140	25,75%	8,5%	10,7%	20%
Halalokok 1994	122	13,7%	3,7%†	21,1%	—
Suzuky‡ 1994	81	23,5%	9,9%	9,9%	17,3%

* Se realizaron sólo 81 necropsias.

† Incluye tuberculosis miliar.

‡ Estudio clinicopatológico.

En general, los pacientes con AR pueden morir de causas similares a la población general, pero a una edad más temprana. Sin embargo, la situación es muy compleja porque según los estudios revisados, cerca del 20% de las muertes pueden estar directamente relacionadas a la AR (en nuestro estudio es atribuible en el 44%) y alrededor del 25% de muertes son relacionadas a la terapia (14% en nuestro trabajo).

Revisaremos las causas de muerte más importantes en forma separada:

Muerte por infección

Todos los estudios muestran un incremento en la mortalidad por infecciones. La figura varía, dependiendo de los autores, tomando en consideración los grupos de causas de muerte según la Organización Mundial de la Salud y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). La CIE clasifica toda infección, excluyendo los casos de sepsis e infección epidémica; por lo tanto, la neumonía es clasificada como enfermedad respiratoria baja.

Es importante resaltar aquí que son justamente las infecciones las causas de muerte más frecuente en nuestra población general (infección respiratoria y gastrointestinal). de igual manera las causas de morbilidad más frecuentes son las infecciones respiratorias (neumonía, tuberculosis), gastrointestinales (có-

lera, fiebre tifoidea, brucelosis); por tanto, es un factor importante en nuestro medio y contribuye para la morbimortalidad en los pacientes con AR.

Los pacientes con AR tienen un incremento en la susceptibilidad para todas las infecciones bacterianas. La sepsis predominantemente afecta los pulmones, tracto urinario y articulaciones. El diagnóstico puede ser enmascarado por los esteroides, sin embargo estos mismos pueden incrementar la susceptibilidad a las infecciones al disminuir la inmunidad. En general, se observa que las infecciones son más frecuentes en pacientes con enfermedad más prolongada.

En una articulación previamente dañada por la AR, con alteraciones en las células sinoviales, en los polimorfonucleares y en el Complemento del líquido sinovial, asociado además a los tratamientos con medicamentos inmunosupresores, la posibilidad de infección articular es mayor. En un estudio de casos y controles (33) de 24 pacientes con AR que desarrollaron artritis séptica y en 99 pacientes sin AR con artritis séptica, se encontró que existe una relación con enfermedad de larga evolución, erosiva y seropositiva. La localización más frecuente fue la rodilla y las menos comunes el codo y la muñeca, el 28% se presentó en múltiples articulaciones; la mortalidad fue el 17% en AR (se considera el 23% en la literatura) y el 7% en los controles; aumenta la mortalidad entre el 35-49% cuando se presentan en múltiples articulaciones, sobre todo si es por estafilococo.

Muerte por compromiso pulmonar

La prevalencia de los síntomas clínicos en pacientes con AR es baja, en contraste con los hallazgos de las autopsias⁽⁵⁴⁾, como se observa en las Tablas N° 11 y 12. Sin embargo, la mortalidad por enfermedad en AR es dos veces mayor que en la población general⁽⁵⁵⁾. Las formas más comunes de presentación son: la pleuritis con derrame (comúnmente asintomática), la fibrosis intersticial que se presenta en ambos campos pulmonares con patrón reticular o retículo-nodular, la enfermedad nodular solitaria o múltiple que puede desarrollarse en el parénquima y ocasionalmente formar una cavidad, la enfermedad pulmonar intersticial y la arteritis pulmonar, algunas de las cuales pueden ser inducidas además por el tratamiento (metotrexato, sales de oro o penicilamina). La bronquitis obliterante⁽⁵⁶⁾ es una inusual forma de obstrucción de las vías aéreas generalmente asociadas con enfermedad viral o etiología toxicológica.

Encontramos que el compromiso pulmonar por insuficiencia respiratoria secundaria a fibrosis es la causa más frecuente de las muertes atribuibles; además, el pulmón puede ser órgano blanco para otras enfermedades como la embolia, vasculitis, edema agudo, neoplasias o infecciones que también contribuyen a la mortalidad.

Muerte por enfermedad neoplásica

Muchos pacientes con AR tienen igual incidencia de enfermedades malignas que la población general. Estudios de mortalidad y necropsias que usan análisis proporcional, encuentran un déficit en muerte por malignidad, como el realizado por Suzuki y col.⁽⁵⁹⁾ Otros informes indican que no hay diferencia significativa entre el número de muertes por malignidad en pacientes con artritis reumatoide y la población control, como el estudio prospectivo de 12 años realizado por Fries⁽⁵⁷⁾ en 805 pacientes con AR definida o clásica, representativa de la población general, durante el período murieron 233 pacientes: las causas por malignidad representan el 14,1% comparado con el 22,8% de la población control (sin diferencia estadística significativa), la frecuencia de las neoplasias son: colon (siete), pulmón (cuatro), mama (tres), leucemia (tres), ovarios (tres), estómago (dos) y ningún caso de linfoma.

Las neoplasias encontradas en el estudio fueron de origen primario (peritono, esófago, pulmón y huesos)

o metastásicos (pulmonar). Es importante resaltar este hallazgo, porque según la literatura revisada existe alguna predisposición en los pacientes con AR para desarrollar ciertos tipos de neoplasias, como lo veremos luego. Algunos estudios no indican cuál es el sitio de origen de los tumores encontrados.

Sólo 2 series han mostrado una frecuencia mayor de muerte por malignidad, en uno de ellos los tumores ocurren predominantemente en los riñones, sistema linfático y hematopoyético; en el otro, las malignidades estuvieron confinadas a los sistemas linfático y hematopoyético principalmente.

Malignidad linfoproliferativa

A pesar que la incidencia de malignidad no es elevada, hay evidencias que pacientes con AR tienen un mayor riesgo para desarrollar malignidad linfoproliferativa. Lea⁽⁵⁸⁾ fue el primero en llamar la atención al evaluar pacientes de la Fuerza Aérea de los Estados Unidos que desarrollaron reticulosis, ellos tenían más desórdenes reumáticos que el control, pero la naturaleza de los desórdenes reumáticos no fue especificada.

Subsecuentemente, Oleinick⁽⁵⁹⁾ y Miller⁽⁶⁰⁾ fracasaron en demostrar una incidencia de malignidad linfoproliferativa en AR, pero ambas series no tenían un grupo control. Una asociación entre AR y malignidad linfoproliferativa y un incremento en la incidencia de otras enfermedades autoinmunes, como síndrome de Sjögren, diabetes mellitus y el uso de medicamentos citotóxicos e inmunosupresores en el manejo de la AR, es otro factor importante que podría estar asociado con el desarrollo de tejido linfóide maligno.

La clara evidencia de una asociación entre AR y malignidad linfoproliferativa se da en los estudios de Isomaki y Hakulinem, primero en 1978⁽⁶¹⁾ y posteriormente en 1985⁽⁶²⁾. El uso de 2 registros computarizados y el resultado de largas series de pacientes con AR demuestra un incremento en la incidencia de enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia, en comparación con la población general.

El último estudio, de Duquesnoy y Flipo⁽⁶³⁾, informa que la relación entre AR y enfermedad maligna es controversial; sin embargo, existe un aumento del riesgo relativo de presentar linfoma y en menor grado leucemia. La presentación de mieloma múltiple es fortuita.

Los estudios revisados muestran que la malignidad es más frecuente en AR severa y que el riesgo incrementado de desarrollo linfoproliferativo maligno es independiente del tratamiento con medicamentos inmunosupresores, así como lo demuestra Fries en el estudio que incluye a las sales de oro y prednisona⁽⁵⁷⁾.

Malignidad hematopoyética

Myllykangas y col.⁽⁶⁴⁾ informan un estudio sobre la mortalidad en 1 666 pacientes con AR de los cuales 277 fallecieron por cáncer; la proporción de los casos de muertes por malignidad con relación al total disminuye con la duración de la AR ($p < 0,05$). La malignidad hematopoyética es más frecuente en hombres ($p < 0,05$) y existe una relación significativa con una mayor duración de la enfermedad ($p < 0,05$). Los autores sugieren que la malignidad hematopoyética es una complicación relacionada con la AR o su tratamiento.

Muerte por enfermedad del aparato genitourinario

Los problemas renales son frecuentes en la AR. Lowson y MxcLean⁽⁶⁵⁾, informan que cerca del 75% de 61 pacientes con AR examinados en necropsias, tiene un compromiso renal significativo, similar a lo mencionado anteriormente en las Tablas 11 y 12. La mayor complicación renal vista hasta hoy está relacionada a la amiloidosis o al tratamiento.

Amiloidosis

El amiloide es una proteína que se deposita en los tejidos, en la AR al amiloide es del tipo AA. La frecuencia de amiloidosis en AR es variable, algunos estudios de autopsias encuentran entre un 14-26% y en los estudios por biopsias se encuentra el 5-11%. La amiloidosis aparece al promediar los 7 años de enfermedad con una insidiosa proteinuria por nefrosis y hepatoesplenomegalia. Es usualmente fatal por el compromiso renal. Mutro y col.⁽⁶⁶⁾ encuentran que el 6% de muertes se deben a amiloidosis.

Okuda y col.⁽⁶⁷⁾, en un estudio clinicohistológico de 124 pacientes con AR complicados con amiloidosis secundaria, presentan las características clínicas y su pronóstico: 1) a los aproximadamente 15,4 años de enfermedad, los pacientes son diagnosticados de amiloidosis, teniendo todos un estado funcional III y IV (Steinbrocker):

2) los síntomas gastrointestinales se presentan en el 58,1% (72 pacientes), compromiso renal en el 58,9% (73 pacientes) y cardíaco 39,5% (49 pacientes); 3) la tasa de sobrevivida a cuatro años en todos los casos es de 57,8%, a los tres años en el grupo sin síntomas y signos de amiloidosis es el 100%; 4) las causas de muerte en 36 pacientes son: falla renal (14 pacientes), infección (13 pacientes), sangrado cerebral (2 pacientes), infarto de miocardio, infarto pulmonar y suicidio en un paciente cada uno, y en cuatro son desconocidos.

Tratamiento

Las sales de oro y la penicilamina pueden causar daño renal, pero la muerte atribuida directamente a estos fármacos es rara. El riesgo de enfermedad renal por los antiinflamatorios no esteroideos no es conocido, pero es de opinión que puede causar considerable daño renal. Monson y Hall⁽⁶⁸⁾ mostraron que el AAS está relacionado a un incremento de mortalidad por enfermedad renal. La TME por enfermedad genitourinaria fue 1,20 en pacientes que no toman AAS, de 2,30 en usos ocasionales y 2,80 en pacientes que toman regularmente.

Muerte por enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es la causa más común de muerte en pacientes con AR⁽⁶⁹⁾ y en la población general en los países desarrollados. En nuestro país es la tercera causa de muerte en la población general, y en el estudio fue el quinto.

Las manifestaciones más frecuentes del compromiso cardíaco son: pericarditis (entre el 30 al 50% en autopsias), miocarditis (20%), arteriosclerosis (20%) y vasculitis aguda (5%)⁽⁷⁰⁾.

Sobre la incidencia de infarto de miocardio en AR, dos estudios de autopsia en infarto fatal o no fatal en AR y controles, sugieren que los pacientes con AR están protegidos contra la trombosis arterial coronaria por la ingestión regular de ácido acetilsalicílico (AAS). Sin embargo, Monson y Hall⁽⁶⁸⁾ muestran que la aspirina no produce protección, porque la dosis de AAS usada en enfermedad reumatoide puede exceder la dosis necesaria en reducir la adhesividad plaquetaria.

En un estudio de casos y controles⁽⁷¹⁾ de 12 pacientes con AR asintomáticos frente a 14 controles, al realizar el estudio ecocardiográfico no se encontró diferen-

cias en la relajación isovolumétrica ($p = 0,01$) y en la tasa de flujo de eyección ($p = 0,015$); en el estudio angiocardiógráfico por radionúclidos, la función sistólica del ventrículo izquierdo no mostró diferencia significativa y la función diastólica del ventrículo izquierdo fue similar en ambos grupos.

Mencionaremos aquí la importancia de la vasculitis (se presentó un caso), que puede ser distal con engrosamiento de la íntima y obstrucción de los vasos terminales, o sistémica; el cuadro clínico incluye úlceras cutáneas, neuropatías periféricas, arteritis visceral con claudicación o infarto de las zonas por las arterias comprometidas, a predominio de los territorios cardíaco, pulmonar, intestinal, renal, hepático, entre otros. Es potencialmente mortal si no se trata en forma oportuna.

Muerte relacionada al tratamiento

El paciente que es diagnosticado de AR ingresará inmediatamente a un protocolo de tratamiento de acuerdo a cada servicio especializado, que incluye el uso de fármacos, fisioterapia, ayuda psicológica y a veces al nutricionista. El tratamiento farmacológico actual es con tres diferentes grupos: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides y fármacos antirreumáticos de acción lenta (FARAL). El estudio presentado por Allebeck y col. (⁷²) en una cohorte de 239 pacientes con AR durante 13 años, no encuentra que el tratamiento sea una causa contributoria de la mortalidad. Por otro lado, Abruzzo (¹¹) sí considera que pueden ser factores contribuyentes y que las reacciones adversas a los fármacos pueden tener una base inmunogenética, esto último informado por Wooley y col. (⁷³) en su estudio donde los pacientes con HLA-DR tienen mayor posibilidad de toxicidad por sales de oro y penicilamina.

AINE

La mayoría de los pacientes con AR recibe un AINE como parte de su tratamiento inicial. Actualmente existen en el mercado nacional más de 15 diferentes AINE, cada uno con peculiaridades farmacocinéticas y farmacodinámicas. No encontramos trabajos que relacionen en forma directa mortalidad y su uso, sin embargo, es conocida la alta frecuencia de reacciones adversas medicamentosas y su relación con la morbimortalidad, especialmente en gerontes. Las reacciones adversas medicamentosas gastrointestinales va-

rían en 9,5-49,9%, presentándose irritación gástrica, inflamación de la mucosa, microlesiones y úlceras que pueden perforarse. El compromiso renal se puede presentar con nefritis intersticial aguda y glomerulonefritis (con proteinuria, hematuria y cilindruria), y en algunos casos necrosis papilar (⁷⁴).

Corticosteroides

Los corticosteroides son usados generalmente en los casos severos de AR; algunos autores creen que aumenta el riesgo de mortalidad (¹⁴) y otros que no hay diferencia significativa (⁵⁷). Se conoce que los corticosteroides incrementan el riesgo de infecciones bacterianas, gérmenes oportunistas (tuberculosis, *Pneumocystis carinii*, *Strongyloides stercoralis* y hongos); los preparados con mayor efecto mineralocorticoide causan efectos cardiovasculares importantes: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca en pacientes con cardiopatía previa; con altas dosis orales existe un mayor riesgo de gastritis y úlcera gástrica; la pulsoterapia puede diseminar una infección localizada previa, producir osteonecrosis, disturbios psiquiátricos (hay informe de suicidio) y muerte súbita por desequilibrio electrolítico (potasio); la corticoterapia a largo plazo condiciona un incremento de aterosclerosis periférica, enfermedad isquémica cardíaca, miopatía, osteoporosis e insuficiencia adrenal (⁷⁵).

FARAL

Estos medicamentos fueron utilizados en la AR desde 1929 con el aurotiomalato (Foriester) y en la actualidad tenemos nueve compuestos más (⁷⁶). Los utilizados en el estudio fueron: sales de oro, antimaláricos, penicilamina y levamisol (Tabla Nº 6). La literatura menciona una alta frecuencia de complicaciones serias por oro; Gridwood (⁷⁷) encontró 16 pacientes fallecidos asociados a su uso en un período de siete años y estima una tasa de mortalidad de 1,6 por 6 000 prescripciones (cinco veces más alta que con otros medicamentos). Mc Carthy (⁷⁸) informa de 12 pacientes con aplasia medular (de un total de 20) y Kay (⁷⁵) describe 15 complicaciones de aplasia medular en 20 pacientes; éste mismo informa de 14 pacientes que fallecieron de 18 que recibieron D-penicilamina entre 1964 - 1977, por alteración hematológica (⁸⁰).

Yan y Davis (⁸¹), estudian a 10 pacientes con supresión medular por aurotiomalato sódico de oro, y encuen-

tran dos con hipoplasia medular, asociado con bicitopenia. La anemia aplásica está bien reportada como factor de mal pronóstico con una mortalidad del 61 al 80%.

Estas alteraciones se producen en forma súbita, los mecanismos de acción para las citopenias son: falla en la producción, secuestro esplénico y un aumento de la destrucción. Para la supresión medular por oro, la fisiopatología es desconocida, se postula que se deba a un efecto directo y a una etiología inmune (agentes quelantes) (32). Coblyn (33) y Adachi (34), proponen que la trombocitopenia está asociada con niveles altos de plaquetas con IgG, con una médula ósea normal y el marcador inmunogenético HLA-DR3.

En un trabajo anterior (35) informamos sobre las reacciones adversas medicamentosas severas por FARAL en 6 pacientes, hubieron reacciones hematológicas en 4 pacientes: púrpura trombocitopénica por oro intramuscular, agranulocitosis y sepsis por penicilamina, aplasia medular y sepsis también por penicilamina y una hipoplasia medular por metotrexato; neumonitis en dos pacientes por oro y metotrexato, ninguno de los cuales falleció.

Compromiso atlanto-axial

La articulación atlanto-axial está predispuesta a la luxación en diferentes direcciones: subluxación anterior del atlas (es la más común), posterior (esto requiere fractura o destrucción del odontoides) y la vertical del atlas (la menos común y de peor pronóstico). La luxación atlanto-axial puede comprimir o torcer las arterias vertebrales, desarrollando una insuficiencia vertebrobasilar con nistagmo, vértigo y pérdida de conciencia. En la variedad subaxial se puede encontrar alteraciones neurológicas por compresión medular (36).

Montemarini y col. (37) estudian la incidencia de compromiso atlantoaxial mediante radiografía convencional y tomografía computarizada en 183 pacientes con AR, y encuentran que el 30% (55 pacientes) presentan este compromiso y sólo el 70% de éstos tienen manifestaciones clínicas (38 pacientes). Los hallazgos están relacionados a la mayor edad, duración de la enfermedad y presentación de manifestaciones extraarticulares. En el trabajo de Stanley y col. (38), presentan a 47 pacientes con AR y compromiso de columna cervical que fueron seguidos por ocho años. Veintiún pacientes presentaron subluxación atlantoaxial sola y 4 pacientes una combinación de

subluxación con enfermedad atlantoaxial el compromiso clínico se presenta en el 75% de los pacientes. El tratamiento que recibieron fue descompresión cervical y fusión, la mortalidad es del 8%.

Muertes por causas casi frecuentes

Jacobsen y col. (39) presentan a una paciente con AR de 69 años de edad, con 14 años de enfermedad, seropositiva, que desarrolló dolor abdominal agudo. En la laparotomía exploratoria encuentran una perforación del íleon y peritonitis generalizada. El estudio histopatológico mostró arteritis mesentérica reumatoide.

Schroder y col. (40) informan acerca de una paciente de 81 años con 45 años de enfermedad (AR), tratada por largo período con cloroquina y en la que se postula como causa de muerte una insuficiencia cardíaca; se le realiza la necropsia, y el análisis toxicológico posmortem la clasifica con el diagnóstico de cardiomiopatía vacuolar inducida por cloroquina. Este dato es importante porque uno de los fármacos más utilizados en el país para el tratamiento de la AR son los antimaláricos (por su bajo costo y eficacia comprobada para los casos leves), que se indican además en tratamiento combinado con metotrexato o azatioprina.

CONCLUSIONES

1. En el hospital de la FAP se identificaron a 38 pacientes (15%) con artritis reumatoide que fallecieron, de un total de 245 atendidos en 17 años.
2. La tercera parte de los pacientes que fallecen sólo fue evaluada en el Servicio de Reumatología al momento del fallecimiento.
3. La tasa de Mortalidad Estandarizada para el grupo de estudio es de 1.63.
4. La causa más frecuente de muerte en la artritis reumatoide son las atribuibles, seguidas de las no relacionadas.
5. De las causas atribuibles, el compromiso pulmonar es la causa más frecuente de muerte, seguida por aquellas debidas al tratamiento.
6. Las causas infecciosas contributorias o no relacionadas a la enfermedad son las segundas causas de muerte.

7. Las neoplasias primarias o metastásicas son las causas más frecuentes de muerte en aquellas no relacionadas a la enfermedad.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Juan Manuel Angulo Solimano por su invalorable ayuda y asesoría en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) **Harris DE.** Mechanisms of Diseases: Rheumatoid Arthritis Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1277-89.
- 2) **Anderson RJ.** Rheumatoid Arthritis: clinical features and laboratory. En: Arthritis Foundation, ed. *Primer on the Rheumatoid Diseases*. 10 ed. Atlanta, 1993. pp 90.
- 3) **Flores AF.** Artritis Reumatoide. En: Vidal Neyra, ed. *Bases y Principios en Reumatología*. Lima, 1993. pp 45.
- 4) **Sany J.** Clinical and biological polymorphism of rheumatoid Arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12 (Suppl 11): S59-S61.
- 4a) **Castro F, Angulo J, Acevedo E, Quispe E, Perich R, Wollheim F. y col.** Complejo Mayor de Histocompatibilidad en pacientes peruanos con Artritis Reumatoide. VIII Congreso Peruano de Reumatología. Libro de resúmenes 1994.
- 5) **Wilder RL.** Rheumatoid Arthritis: Epidemiology. Pathology and Pathogenesis. En: Arthritis Foundation, ed. *Primer on the Rheumatoid Diseases*. 10 ed. Atlanta, 1993. pp 86-89.
- 6) **Ropes MW, Bennett GA, Cobbs JR y col.** 1958 Revision of diagnostic criteria for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1959; 2: 16-20.
- 7) **Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA y col.** The American Rheumatism association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
- 8) Enfermedades reumáticas. Frecuencias relativas. En: Asociación Peruana de Reumatología, ed. *Reumatología Clínica*. Lima, 1991. pp. 54-63.
- 9) **Hazes JM, Vandenbroucke J.** Pregnancy and the risk of developing Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1770-75.
- 10) **Hannaford PC, Kay CR, Hirsch S y col.** Oral contraceptives and Rheumatoid Arthritis: New data from the Royal College of General Practitioners oral contraceptives study. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 744-6.
- 11) **Abruzzo JL.** Rheumatoid Arthritis and Mortality. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1020-3.
- 12) **Pincus T:** Is mortality increased in Rheumatoid Arthritis? *J Musculoskeletal Med* 1988; 5: 27-46.
- 13) **Pincus T, Callahan LF.** The "sides effects" of Rheumatoid Arthritis: Joint destruction, disability and early mortality. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (Suppl 1): S28-S37.
- 14) **Corbett M.** Factors predicting death, survival and functional outcome in a prospective study of early rheumatoid diseases over fifteen years. *Br J Rheumatol* 1993; 32(3): 717-23.
- 15) **Pincus T, Callahan LF.** What is the natural history of Rheumatoid Arthritis? *Rheum Dis Clin NA* 1993; 19(1): 123-51.
- 16) **Acevedo E, Angulo J, León G.** Artritis Reumatoide: Causas de muerte observadas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. VII Congreso Bolivariano de Reumatología. Libro de Resúmenes, N° 100, 1984.
- 17) **Mitchell DM.** Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 706-14.
- 18) **Pincus T, Callahan LF.** Reassessment of twelve traditional paradigms concerning the diagnosis, prevalence, morbidity and mortality of rheumatoid arthritis. *Scan J Rheumatoid* 1989; (suppl 79): 67-95.
- 19) **Erhardt CC.** Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 7-13.
- 20) **Mormontoy LW.** Elaboración del protocolo de investigación. En: Boehringer Ingelheim. *Ciencias de la Salud, de la Conducta y Áreas Afines*, 2ed. Lima, 1994. pp 9-35.
- 21) **Wolfe F, Mitchell D, Sibley J y col.** The Mortality of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(14): 481-94.
- 22) **Vila AR.** Conceptos prácticos en investigación clínica: Estudios de casos y controles. *Rev Mex Reumat* 1992; 7: 55-8.
- 23) **Orozco JA.** El análisis estadístico en medicina. *Rev Mex Reumat* 1993; 8 (3): 156-9.
- 24) **Scout DL, Symmons DM.** The Mortality of Rheumatoid Arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council. January 1986.
- 25) **Linos A.** The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: A study of incidence, prevalence, and mortality. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 87-98.
- 26) **Rasker JJ, Cosh JA.** Cause and age at death in a prospective study of 100 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 115-120.
- 27) **Prior P.** Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 92-9.
- 28) **Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Cats A.** Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: A 25 year prospective follow-up. *J Rheum* 1984; 11: 158-61.
- 29) **Cosh JA.** Survival and death in rheumatoid arthritis [editorial]. *J Rheumatol* 1984; 11: 117-9.
- 30) **Fries JF.** Epidemiology of cancer in rheumatoid arthritis: methodologic pitfalls. *Am J Med* 1985; 78(1A): 12-4.
- 31) **Cobb S, Anderson F, Bauer W.** Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1953; 249: 553-6.
- 32) **Duthie JJ, Brown PE, Truelove LH y col.** Course and prognosis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 193-202.
- 33) **Uddin J.** Survivorship and death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1970; 13: 125-30.

- 34) Koota K. Death rate an cause of death in RA patients during a period of five years. *Scand J Rheumatol* 1977; 6: 241-4.
- 35) Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994; 120(1): 26-34.
- 36) Jacobsson LH, Knowler CW, Pillmer S y col. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1993; 36(8): 1045-53.
- 37) Kaplan P. The age of death of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 903-6.
- 38) Pincus T, Callahan LF. Formal education level as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J Chron Dis* 1985; 38: 973-84.
- 39) Pincus T, Callahan LF. Questionnaire, walking time and button test measures of functional capacity as predictive markers for mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987; 14: 240-51.
- 40) Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously: predictive markers, socioeconomic status and comorbidity [editorial]. *J Rheumatol* 1986; 13: 841-5.
- 41) Furst DE. Predictors of worsening clinical variables and outcomes en rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin NA* 1994; 20(2): 309-9.
- 42) Gordon DA, Stein JL, Broder Y, y col. The extraarticular features of rheumatoid arthritis: A systematic analysis of 127 cases. *Am J Med* 1973; 54: 445-52.
- 43) Sharp JT. Observation on the clinical, chemical and serological manifestations of rheumatoid arthritis, based on the course of 154 cases. *Medicine* 1964; 43: 41-58.
- 44) Pincus T, Callahan LF. Severe functional declines, work, disability and increased mortality in seventy five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthr Rheum* 1984; 27: 864-972.
- 45) Van-Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, y col. Outcome of rheumatoid arthritis in relations to age and Rheumatoid Factor at diagnosis. *J Rheumatol* 1993; 20(1): 45-52.
- 46) Reilly PA. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 363-9.
- 47) Brooks PM, Schwarzer AC. Combination chemotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 507-9.
- 48) Allebeck P, Ahlborn A, Allander E. Increased mortality among persons with rheumatoid arthritis, but where RA does not appear on the death certificate. *J Rheumatol* 1981; 39: 457-61.
- 49) Toyoshima H, Kusaba T, Yamaguchi M, y col. Cause of death in autopsied rheumatoid arthritis patients. *Ryumachi* 1993; 33(3): 209-14.
- 50) Suzuki A, Koito N, Ohosone Y, y col. Causes of death in 140 patients with rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 1994; 34(3): 601-7.
- 51) Bely M, Apathy A. Causes of death as well as complications in rheumatoid arthritis. *Orv Hetil* 1994; 135(37): 2029-34.
- 52) Suzuki A, Kioto N, Ohosone Y, y col. Causes of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21(1): 33-6.
- 53) Dobost JJ, Fis I, Soubrier M, y col. Septic arthritis in rheumatoid polyarthritis 24 cases and review of the literature. *Rev Rheum Ed Fr* 1994; 61(3): 153-65.
- 54) Cervantes Pérez P. Pulmonary involvement in RA. *JAMA* 1980; 243: 1705.
- 55) Pincus T, Callahan LF. Early mortality in rheumatoid arthritis predicted by poor clinical status. *Bull Rheum Dis* 1992; 41: 4.
- 56) Penny WJ. Obliterant bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982; 44: 469.
- 57) Fries JF, Block D, Spuitz P y col. Cancer in rheumatoid arthritis: A prospective long-term study of mortality. *Am J Med* 1985; 78(1A): 56-9.
- 58) Lea AJ. An association between the rheumatic diseases and the reticuloses. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 480-4.
- 59) Oleinick A. Leukaemia or lymphoma occurring subsequent to autoimmune disease. *Blood* 1967; 29: 144-53.
- 60) Miller DG. The association of immune disease and malignant lymphoma. *Ann Intern Med* 1967; 66: 507-21.
- 61) Isomaki HA, Hakulinem T, Joutselahti U. Excess risk of lymphomas, leukaemias and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J Chron Dis* 1978; 31: 691-6.
- 62) Hakulinem T, Isomaki HA, Knekt P. Rheumatoid arthritis and cancer studies based on linking nationwide registries in Finland. *Am J Med* 1985; 78(1A): 29-32.
- 63) Duquesnoy B, Flipo RM. Rheumatoid arthritis and neoplasms. *Rev Rheum Ed Fr* 1994; 61(10 Pt 2): 194S-197S.
- 64) Myllykangas LR, Aho K, Isomaki H. Mortality from cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheum* 1995; 24(2): 76-8.
- 65) Lowson AAH, McLean N. Renal disease and drug therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1966; 25: 441-9.
- 66) Mutro O. Ten year mortality and cause of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1985; 290: 1797-9.
- 67) Okuda Y, Takasuyi K, Oyuma T, y col. Amyloidosis in Rheumatoid arthritis. Study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi* 1994; 34(6): 939-46.
- 68) Monson RR, Hall AP. Mortality among arthritics. *J Chronic Dis* 1976; 29: 459-467.
- 69) Mutro O. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiology* 1989; 76: 71-7.
- 70) Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM y col. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine* 1990; 69: 81.
- 71) Mustonen J, Laakso M, Hirvoen T y col. Abnormalities in left ventricular diastolic function in male patients with rheumatoid arthritis without clinical evident cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1994; 23(4): 246-53.
- 72) Allebeck P, Rodvall Y, Allander E. Mortality in Rheumatoid Arthritis, particularly as regards drug use. *Scand J Rheumatol* 1995; 14: 102-8.
- 73) Wooley PH, Griffin J, Panayi GS y col. HLA-DR antigens and toxic reactions to sodium aurothiomalate and D-penicillamine in patients with rheumatoid. *N Engl J Med* 1980; 303: 300-3.
- 74) Ugaz M, Jeón FD. Antiinflamatorios no esteroideos. En: Vidal Neyra, ed. *Bases y Principios en Reumatología*. Lima, 1993. pp 355-64.
- 75) Vidal NL, Martínez J, Quevedo H y col. Corticosteroides en reumatología. En: Vidal Neyra, ed. *Bases y Principios en Reumatología*. Lima, 1993. pp 365-74.

- 76) **Angulo SJ.** Fármacos antirreumáticos de acción lenta. En: Vidal Neyra, ed. Bases y Principios en Reumatología. Lima. 1993. pp 375-88.
- 77) **Girdwood RH.** Death after taking medicaments. Br Med J 1974; 1: 501-5.
- 78) **McCarthy DJ, Brill JM, Harrop D.** Aplastic anaemia secondary to gold salt therapy. JAMA 1962; 179: 655-7.
- 79) **Kay AG.** Myelotoxicity of gold. Br Med J 1979; 1: 1266-68.
- 80) **Kay AG.** Myelotoxicity of D-penicillamine. Ann Rheum Dis 1979; 38: 232-6.
- 81) **Yan A.** Gold induced marrow suppression. A review of ten cases. J Rheumatol 1990; 17: 47-51.
- 82) **McAllister W.** Fatal marrow aplasia in patients on Penicillamine. Lancet 1976; 2: 631.
- 83) **Coblyn J.** Gold induced thrombocytopenia a clinical and immunogenetic study of twenty three patients. Ann Int Med 1981; 95: 178-181.
- 84) **Adachi J.** Gold induced thrombocytopenia: Platelet associated IgG and HLA typing in three patients. J Rheumatol 1984; 11: 355-7.
- 85) **Quispe ME, Angulo SJ, León PG y Castro PF.** Drogas antirreumáticas de acción lenta: Reacciones adversas medicamentosas severas. VII Congreso Peruano de Reumatología. Resumen B10. 1992.
- 86) **Martel W.** Pathogenesis of cervical discovertebral destrucción in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1977; 20: 1217.
- 87) **Montemarini M, Venturi C, Bracco S y col.** Involvement of atlanto-axial joint in rheumatoid arthritis: rare or frequent? Clin Rheumatol 1994; 13(3): 459-63.
- 88) **Stanley D, Laing RJ, Forster DM, Getty CJ.** Posterior decompression and fusion in rheumatoid disease of the cervical spine: redressing the balance. J Spinal Disord 1994; 7(5): 433-9.
- 89) **Jacobsen SE, Petersen P, Jensen P.** Acute abdomen in rheumatoid arthritis due to mesenteric arteritis. A case report review. Dan Med Bull 1985; 32(3): 191-3.
- 90) **Schroder S, August C, Pomecki R, Schmoldt A.** Fatal vacuolar cardiomyopathy in chronic chloroquine drug treatment. Pathologie 1995; 16(1): 81-8.

APENDICE N° 1

Criterios diagnósticos de Artritis Reumatoide según la ARA*

1. Rigidez matutina.
2. Dolor al movimiento al menos de una articulación (observado por el médico).
3. Hinchazón al menos de una articulación, pero se excluye crecimiento óseo (observado por el médico).
4. Hinchazón al menos de otra articulación.
Intervalo no debe ser superior a tres meses.
5. Hinchazón articular simétrica con compromiso simultáneo de la misma articulación en forma bilateral.
6. Nódulo subcutáneo.
7. Cambios típicos de la Artritis Reumatoide a los Rayos X.
8. Factor reumatoide positivo.
9. Coágulo de mucina pobre en el líquido sinovial.
10. Cambios histológicos de la membrana sinovial característicos: hipertrofia vellosa, proliferación de células sinoviales, infiltración marcada de células inflamatorias crónicas con tendencia a formar folículos linfoides.
11. Cambios histológicos característicos de nódulo subcutáneo.

Artritis Reumatoide Definida: cinco criterios.

Artritis Reumatoide Probable: tres criterios.

Artritis Reumatoide Posible: dos de los criterios 1, 2, 3 ó 6 con aumento de la velocidad de sedimentación o presencia de iritis.

* *Mínimo por 6 semanas.*

Criterios de Artritis Reumatoide según el CAR

1. Rigidez matutina mayor o igual a una hora durante por lo menos 6 semanas.
2. Artritis de tres a más áreas articulares, observadas por un médico.
3. Artritis en manos (muñecas, metacarpofalángicas o interfalángicas proximales).
4. Artritis simétrica.
5. Nódulo reumatoide subcutáneo.
6. Factor reumatoide positivo.
7. Cambios radiográficos típicos de Artritis Reumatoide en una radiografía posteroanterior de manos y muñecas: descalcificación, erosión.