

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON ARTRITIS  
REUMATOIDEA Y ECOCARDIOGRAFÍA PATOLÓGICA**

**GERSON IVÁN BERGANZA DE LOS ÁNGELES**

**Tesis**

**Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna**

**Julio 2018**



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.129.2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): **Gerson Iván Berganza de los Angeles**

Registro Académico No.: **200540219**

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA Y ECOCARDIOGRAFÍA PATOLÓGICA**

Que fue asesorado: **Dra. Sandra Argueta Miranda MSc.**

Y revisado por: **Dra. Carolina Eugenia Duran Díaz MSc.**

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **julio 2018**

Guatemala, 27 de junio de 2018



**Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.**  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado



**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.**  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Cuilapa, Santa Rosa 03 de mayo de 2018

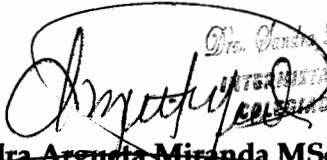
**Dr. Miguel Eduardo García**  
**Coordinador Específico**  
**Hospital Regional de Cuilapa, Santa Rosa** ,  
**Escuela de Estudios de Post-Grados**

Respetable Dr. García:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el **Doctor Gerson Iván Berganza de los Ángeles DPI- 2272364671804**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula **"CARACTERIZACION DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA Y ECOCARDIOGRAFÍA PATOLÓGICA"**.

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. Berganza de los Ángeles, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

  
**Dra. Sandra Argueta Miranda MSc.**  
**Asesora de Tesis**  
Dra. Sandra H. Argueta Miranda  
INTEGRANTE REUMATÓLOGA  
COLEGIADO NO. 11,364

Cuilapa, Santa Rosa 13 de Abril de 2018

**Dr. Miguel Eduardo García**  
**Coordinador Específico**  
**Hospital Regional de Cuilapa, Santa Rosa** ,  
**Escuela de Estudios de Post-Grados**

Respetable Dr. García:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el **Doctor Gerson Iván Berganza de los Ángeles DPI- 2272364671804**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula **"CARACTERIZACION DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA Y ECOCARDIOGRAFIA PATOLOGICA"**.

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. Berganza de los Ángeles, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dra. Carolina E. Durán Díaz MSc  
Medicina Interna  
Col. No. 8679

**Dra. Carolina Eugenia Duran Díaz MSc.**  
**Revisor de Tesis**

A: Dr. Miguel Eduardo Garcia, MSP  
Docente responsable.

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales  
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión 10 de Mayo de 2018

Fecha de dictamen: 15 de Mayo de 2018

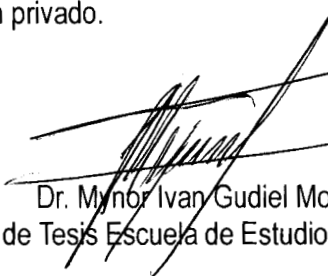
Asunto: Revisión de Informe final de:

GERSON IVAN BERGANZA DE LOS ANGELES

CARACTERIZACION DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA Y ECOCARDIOGRAFIA  
PATOLOGICA

**Sugerencias de la revisión:**

- Autorizar examen privado.

  
Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales  
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN .....	i
I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. ANTECEDENTES .....	2
III. OBJETIVOS .....	17
3.1 GENERAL	
3.2 ESPECIFICO	
IV. MATERIAL Y METODOS.....	18
V. RESULTADOS .....	23
VI. DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS.....	29
6.1 CONCLUSIONES	
6.2 RECOMENDACIONES	
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
VII. ANEXOS .....	34

**INDICE DE TABLAS**

TABLA No. 1	.....	23
TABLA No. 2	.....	23
TABLA No.3	.....	24
TABLA No.4	.....	27
TABLA No. 5	.....	28

## INDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA No. 1	.....	24
GRÁFICA No. 2	.....	25
GRÁFICA No. 3	.....	25
GRÁFICA No. 4	.....	26
GRÁFICA No. 5	.....	26
GRAFICA No. 6	.....	27



## i. RESUMEN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, aunque se sospecha que esta enfermedad puede ser desencadenada por factores ambientales. En el 2004 se publicó que en sujetos con artritis reumatoide de larga evolución y que no presentaban factores de riesgo cardiovascular clásicos confirmo que los sujetos con artritis reumatoide tienen una mayor incidencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. En el estudio retrospectivo realizado en el departamento de Cardiología y enfermedades vasculares de Rennes, Francia en los pacientes con serología positiva para artritis reumatoide hospitalizados de junio de 1980 hasta marzo de 1994 encontró que todos los pacientes presentaban insuficiencia cardiaca izquierda o global y el soplo de insuficiencia de la válvula aortica fue constante. Se realizó un estudio Observacional Descriptivo Transversal sobre las características de los pacientes con artritis reumatoide y ecocardiografía patológica. El estudio se realizó en los pacientes con diagnóstico de Artritis reumatoide en la consulta externa de reumatología del Hospital Regional de Cuilapa con una población total de 18 pacientes. Se realizó un análisis descriptivo por medio de pruebas no paramétricas y se realizó una asociación de variables. Los resultados obtenidos son una población con una edad media de 57.27 años, con predominio de sexo femenino con un 72%. Los hallazgos ecocardiográficos encontrados son: un 16% presentaban enfermedad valvular. Un 42 % disfunción Diastólica exclusivamente. Las hipertrofias ventriculares en 19% de tipo concéntricas. Un 13% presento < 4 segmentos de hipocinesias y un 10% <4 segmentos de acinesia.

## I. INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, aunque se sospecha que esta enfermedad puede ser desencadenada por factores ambientales (virus como: sarampión, rubéola y Epstein-Barr) o genéticos (en personas que presentan antígenos HLA-DR1 y HLA-DR4). La AR es una entidad crónica que puede presentarse a cualquier edad predominando mayormente en la cuarta y sexta década de vida, afectando mayormente a mujeres con una relación de 3:1 con respecto a los hombres. El diagnóstico de la AR depende principalmente de las manifestaciones clínicas. Hasta hace poco, la única prueba serológica que se utilizaba consistía en la determinación de la presencia del factor reumatoideo (FR) en el suero, los cuales están presentes en alrededor del 50-80% de los pacientes con AR. Mediante estudios recientes se ha descubierto la presencia de proteínas citrulinadas en personas con AR, puesto que resulta ser mejor que el FR en 3 términos de especificidad (97%) y sensibilidad (70%) para el diagnóstico de dicha enfermedad.(1)

Se ha planteado aproximadamente hace 2 décadas que los pacientes con artritis reumatoide presentan una mayor mortalidad cardiovascular que la población de la misma edad y del mismo sexo. Se ha postulado el desarrollo de una aterogénesis acelerada y según el artículo de la revista de Reumatología Clínica publicado en el 2009, el riesgo relativo de la población con artritis reumatoide era el doble que las personas de la misma edad y del mismo sexo sin este proceso, este estudio fue basado en pacientes españoles. (2)

Los factores de riesgo cardiovascular no son más frecuentes de lo esperado en la población con artritis reumatoide que en la población general de igual edad y sexo, salvo en el caso del tabaco. Se publicó que fumar es un factor de riesgo etiológico y pronóstico en la artritis reumatoide además de un factor de riesgo cardiovascular suficiente. (3)

En el estudio realizado en la consulta externa de reumatología del hospital Regional Docente de Trujillo, en el cual el objetivo era encontrar las alteraciones ecocardiográficas y electrocardiográficas en pacientes con artritis reumatoide encontró que el hallazgo ecocardiográfico más frecuente fue la dilatación de cavidades seguida de disfunción ventricular izquierda. En el estudio retrospectivo realizado en el departamento de Cardiología y enfermedades vasculares de Rennes, Francia en los pacientes con serología positiva para artritis reumatoide hospitalizados de junio de 1980 hasta marzo de 1994 encontró que todos los pacientes presentaban insuficiencia cardíaca izquierda o global.(3)

Estas publicaciones han sido en base a otro tipo de poblaciones, en nuestro medio no se cuentan con datos que indiquen cuales son las características de los pacientes con artritis reumatoide con hallazgo patológico en ecocardiografía que no presentan comorbilidades asociadas. En la consulta externa del hospital Regional de Cuilapa se cuenta con una población anual de 83 personas con diagnóstico de artritis reumatoide por lo que se hace de interés establecer las características de estos pacientes, por lo que se realizó el siguiente estudio.

## **II. ANTECEDENTES**

### **ARTRITIS REUMATOIDE**

#### **CONSIDERACIONES GENERALES:**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter autoinmune y etiología desconocida que tiene como órgano diana principal las articulaciones diartrodiales. (4)

Es una poliartritis crónica, simétrica y erosiva que debe sospecharse en mayores de 16 años que presenten inflamación articular durante más de 6 semanas de 3 o más articulaciones, preferentemente de manos y pies. (5)

En general, la prevalencia de la AR comunicada en el mundo oscila entre el 0,3 y el 1,2. Las estimaciones más altas elevadas corresponden a las de tribus indias americanas y esquimales, por encima del 3%, y las más bajas se han encontrado en África y Asia, por debajo del 0,2%. Los estudios epidemiológicos realizados en Europa han proporcionado cifras intermedias, más altas en países nórdicos y más bajas en el entorno mediterráneo. No obstante, es difícil establecer comparaciones entre algunos estudios dada la heterogeneidad metodológica existente. (6)

En el año 2007 se reportó que de las 10 enfermedades no transmisibles en Guatemala, la artritis reumatoide se ubicó en la posición número siete con el 2.41 % de los casos reportados. Las mujeres se afectan con una frecuencia casi tres veces más alta que los hombres. La prevalencia aumenta con la edad y las diferencias entre los sexos disminuyen en el grupo de población de edad avanzada. Su inicio es más frecuente durante el cuarto y quinto decenio de la vida. (7)

#### **ETIOLOGIA:**

La causa se desconoce de AR. Se ha sugerido que la AR es una manifestación de la respuesta del huésped con susceptibilidad genética a un agente infeccioso. Algunos autores sugieren que también podrían involucrarse factores ambientales y hormonales, interrelacionados en forma compleja. (8)

Se considera que la artritis reumatoide es el resultado de la interacción de un antígeno desencadenante y una base genética predisponente. La naturaleza del factor desencadenante es desconocida. A pesar de que se ha buscado con tenacidad la posible responsabilidad de un agente bacteriano o vírico, hasta el momento no hay ninguna prueba definitiva que confirme esta posibilidad. Se ha logrado producir una artritis experimental semejante a la artritis reumatoide humana mediante la inoculación de diversos microorganismos, pero no hay razones firmes para identificar estas artritis experimentales con la artritis reumatoide humana. Existe una predisposición genética a padecer la enfermedad. Así lo indica la tendencia a la

agregación familiar, la elevada concordancia para la AR en los gemelos monocigóticos y la asociación significativa con algunos antígenos de histocompatibilidad. La asociación más significativa en los enfermos de raza blanca es con el HLADR4, el cual se considera además un marcador de gravedad de la enfermedad. En otros grupos étnicos están implicados otros antígenos HLA. Con seguridad, la contribución genética a la AR es más amplia que la atribuida a los genes ligados al complejo mayor de histocompatibilidad. La activación de los linfocitos T implica el reconocimiento del antígeno asociado al HLA. Este reconocimiento está supeditado a la formación de un complejo entre el antígeno, las moléculas del HLA de clase II y los receptores de los linfocitos T. (8)

### **FISIOPATOLOGIA:**

En el desarrollo de la inflamación de la AR se distinguen 3 fases.

La primera fase (de inflamación sinovial y peri sinovial) se caracteriza por edema del estroma sinovial, lo que produce eminencias o proyecciones vellosas hacia la cavidad (hipertrofia vellosa), proliferación de células sinoviales dispuestas en 6 a 9 capas (normalmente se disponen en 1 a 3 capas), gran infiltración de células redondas: linfocitos, que pueden disponerse a manera de folículos linfáticos (cuerpos de Allison-Ghormley), células plasmáticas, monocitos y macrófagos y escasos leucocitos, exudado fibrinoso en la superficie sinovial y, en menor grado en el estroma. El líquido sinovial contiene leucocitos y complejos inmunes, daño de pequeños vasos que consiste en tumefacción endotelial, engrosamiento de la pared, infiltración de algunos leucocitos, trombosis y hemorragias peri vasculares y micro focos de necrosis. La segunda fase (de proliferación o de desarrollo de *pannus*), responde a la de persistencia de la inflamación la cual conlleva a desarrollar tejido de granulación abundante, llamado pannus, que se extiende sobre la superficie articular y se acompaña de vascularización del cartílago. El daño del cartílago y de los tejidos vecinos (cápsula, tendones, ligamentos y hueso) se produce por 2 mecanismos: desarrollo de tejido de granulación junto a proliferación de células sinoviales con destrucción directa del cartílago articular así como liberación de enzimas lisosomales de sinoviocitos, polimorfo nucleares y macrófagos, como proteasas ácidas y neutras, colágenas y enzimas proteolíticas capaces de fragmentar proteoglicanos y fibras colágenas. La prostaglandina PGE2, sintetizada por la sinovial afectada, tiene una función importante en la reabsorción ósea, así como las enzimas del líquido sinovial. En la tercera fase (de fibrosis y anquilosis), se produce deformación e inmovilidad articular. El tejido de granulación producido en la segunda fase se convierte en tejido fibroso en la cápsula, tendones y tejido peri articular inflamados, lo que produce gran deformación de la articulación. La desaparición del cartílago articular y fibrosis del espacio articular conducen a la inmovilización articular (anquilosis). En esta etapa son características las deformaciones en ráfaga de los dedos de las manos. (9)

## ASPECTOS CLINICOS:

Habitualmente la AR inicia entre los 20 y 45 años. En la mayoría de los casos la enfermedad presenta manifestaciones extra articulares en las que se pueden observar nódulos subcutáneos, neuropatías, pericarditis, esplenomegalia, etc. La artritis reumatoide suele presentarse de forma simétrica, es decir, que afecta ambas partes del cuerpo, siendo las más propensas: rodillas, caderas, codos, tobillos y pie. (1)

Las características clínicas de la artritis reumatoide incluye no solamente las manifestaciones articulares sino un notable número de signos y síntomas extraarticulares, como corresponde a una conectivopatía. Desde un punto de vista expositivo, diferenciaremos la clínica articular de la general o extraarticular. Sintomatología articular Como ya se ha dicho, la AR es una poliartritis que suele afectar a las extremidades superiores, produciendo una artritis simétrica del carpo y de las articulaciones interfalángicas proximales. Ello no excluye otras localizaciones, de modo que puede estar afectada cualquier articulación diartrodial. Suelen aparecer dolor y rigidez matutina (siendo éste un dato muy típico cuando se prolonga por más de 10 minutos y aparece tras el reposo prolongado o tras el descanso nocturno), tumefacción y sensibilidad anormal de las articulaciones enfermas. En ocasiones podemos observar un derrame sinovial fusiforme, lo que le confiere a la articulación un aspecto «en huso» muy característico. Hallaremos también signos inflamatorios como enrojecimiento y aumento del calor local, característico de una artritis (las artritis se «tocan» no se ven) debido bien al derrame o bien a la existencia de hipertrofia sinovial ya establecida («sinovitis fría» en este último caso en el que puede faltar la elevación de la temperatura). (4)

En la mano pueden quedar afectadas todas las articulaciones existentes, aunque es característica la afectación de las metacarpofalángicas y de las interfalángicas proximales. Ello puede suponer, en el avance de la enfermedad, la aparición posterior de subluxaciones, desviaciones cubitales de los dedos, facilitados por la debilidad y la atrofia de los músculos intrínsecos de la mano e incluso por roturas tendinosas. También es posible el desarrollo de una deformidad en boutonnière, con luxación dorsal de la articulación, o una deformidad «en cuello de cisne», con flexión de las interfalángicas distales e hiperextensión de las proximales, o bien la deformidad del primer dedo, en «Z», con aducción excesiva del primer metacarpiano, flexión de la metacarpofalángica e hiperextensión de la interfalángica. No suele existir afectación interfalángica distal ni nódulos de Heberden (nódulos que aparecen en las caras laterales de los dedos, en las articulaciones interfalángicas distales, en el caso de existencia de artrosis). Cuando aparecen nódulos en las interfalángicas proximales, en el caso de que sea una artrosis, éstos son duros (nódulos de Bouchard). Los nódulos de la AR suponen una tumefacción más blanda y más fluctuante. De cualquier modo, siendo la artrosis extremadamente frecuente, no es raro la coexistencia de ambas. La hipertrofia de la sinovial, cuando se localiza en el canal carpiano, puede producir un síndrome compresivo del nervio mediano, presentando parestesias nocturnas dolorosas, y evolucionando a veces hacia una atrofia de la eminencia tenar. (4)

### **MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA:**

Siendo la AR una enfermedad sistémica, en su evolución puede verse implicado la casi totalidad del organismo, además de las alteraciones articulares. Entre las no articulares, es posible encontrar una afectación inespecífica del estado general, que cursa con febrícula, malestar general, pérdida de peso moderada, así como una mayor frecuencia de infecciones. Los nódulos reumatoides aparecen hasta en el 30% de los casos, y suelen desarrollarse en zonas de presión, es decir, en sacro, antebrazo y en el codo, sobre el olécranon; aunque también es frecuente observarlos en el tobillo o en el espesor de tendones, (tendón de Aquiles) y en las vainas de los flexores, pudiendo originar como ya hemos mencionado un «dedo en resorte», o incluso sobre prominencias óseas. (4)

Dentro de las manifestaciones cardíacas, la más frecuente es la presentación de una pericarditis, que en ocasiones puede manifestarse como taponamiento cardíaco (afortunadamente de no muy frecuente presentación), o como una pericarditis constrictiva, obligando en este caso a la apertura de una ventana pericárdica. Es rara, pero puede aparecer, una endocarditis que suele afectar a la válvula aórtica, haciéndola insuficiente más que estenótica. Cuando aparece afectación miocárdica debemos pensar en la aparición de una de las complicaciones de la AR, que es el depósito de amiloide. (4)

Se realizó un estudio para identificar las alteraciones clínicas, electrocardiográficas, radiológicas y ecocardiográficas en artritis reumatoide; asimismo correlacionar el tiempo de enfermedad con la severidad del compromiso cardíaco. Los resultados fueron los siguientes: 1) El examen clínico detectó anomalías cardiovasculares en 15 pacientes (46.88%) siendo las alteraciones más frecuentes, la disnea (37.5%) y la hipertensión arterial (28.13%), 2) La alteración electrocardiográfica más frecuente fue el bloqueo de ramas con 9 pacientes (28.13%), 3) La alteración ecocardiográfica más frecuente fue dilatación de cavidades, en 14 pacientes (43.75%), seguida de disfunción ventricular izquierda en 11 pacientes (34.37%), 5) Veinticinco de 32 pacientes (78%) tuvieron algún compromiso cardíaco, predominando los cambios indeterminados (45,8%) tales como las cavidades dilatadas, arritmias, alteraciones de la conducción y disfunción ventricular izquierda, 6) Hubo correlación entre tiempo de enfermedad y la severidad de compromiso cardíaco. Así, se encontró compromiso leve al  $9,8 \pm 7,9$  años, compromiso moderado a los  $14,5 \pm 12,7$  años y severo a los  $23,8 \pm 13,3$  años de enfermedad ( $p < 0,05$ ). (3)

En un estudio realizado a pacientes con artritis reumatoide en el cual el objetivo era evaluar la función sistodiastólica con ecocardiografía Doppler tisular en los pacientes con artritis reumatoide y compararlos con un grupo control. Se estudiaron 91 pacientes, de los cuales 75 (82%) padecían AR (proporción casos/controles de 4,7:1). La media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de  $10,1 \pm 9,2$  años y del nivel de actividad de la enfermedad fue de  $3,5 \pm 1,2$ , lo cual corresponde a un grado intermedio. No hubo diferencias en cuanto a sexo, edad, prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares, hipertensión arterial y/o medidas antropométricas entre los grupos comparados. Tampoco se detectaron diferencias en cuanto a las dimensiones

y espesores parietales ventriculares, ni en las velocidades de los flujos transvalvulares tanto mitral como tricuspídeo. (10)

Desde el punto de vista estructural, se observó que los pacientes con AR presentaban mayor tamaño tanto de la aurícula izquierda ( $17,3 \pm 2,9$  cm<sup>2</sup> vs.  $15,7 \pm 1,2$  cm<sup>2</sup>;  $p=0,001$ ) como de la derecha ( $14,5 \pm 2,3$  cm<sup>2</sup> vs.  $13,4 \pm 1,4$  cm<sup>2</sup>;  $p=0,02$ ) en relación con los individuos controles. Además, los pacientes con AR tuvieron menor excursión de los anillos tricuspídeo ( $16 \pm 1,9$  mm vs.  $18,8 \pm 1,8$  mm;  $p=0,001$ ) y mitral ( $22,4 \pm 3,7$  mm vs.  $25,8 \pm 4$  mm;  $p=0,001$ ). (11)

En lo que a ecocardiograma Doppler respecta, el grupo de AR presentó valores de presión sistólica de la arteria pulmonar superiores ( $26,6 \pm 4,6$  mmHg vs.  $20,9 \pm 2,9$  mmHg;  $p=0,0002$ ), evidenciando algunos pacientes valores patológicos, mientras que todos los pacientes del grupo control tuvieron valores dentro de parámetros normales. (11)

Se evidenció la presencia de isquemia en más del 50% de pacientes diagnosticados con esta patología, en comparación con el 30% de controles que tenían factores de riesgo asociados. En otros estudios se concluyó que los pacientes con Artritis Reumatoidea tienen cifras altas de ingresos hospitalarios por infarto agudo de miocardio y eventos coronarios sosegados, al compararlos con pacientes sin artritis reumatoidea. (Díaz Petit, R. Camp)(2006). (11)

Se ha planteado aproximadamente hace 2 décadas que los pacientes con artritis reumatoide presentan una mayor mortalidad cardiovascular que la población de la misma edad y del mismo sexo. Se ha postulado el desarrollo de una aterogénesis acelerada y según el artículo de la revista de Reumatología Clínica publicado en el 2009, el riesgo relativo de la población con artritis reumatoide era el doble que las personas de la misma edad y del mismo sexo sin este proceso, este estudio fue basado en pacientes españoles. (2)

Así como se observa en otras enfermedades reumatológicas, casi todas las alteraciones cardiovasculares en artritis reumatoidea presentan una evolución subclínica. Ya que solo entre el 2% y el 10% presentan sintomatología. En estudios de cadáveres de pacientes con artritis reumatoidea se ha encontrado que la incidencia de lesiones cardiovasculares puede ser hasta del 50%. (Lillacorta Acosta R, 2010). (11)

Cuarenta y seis pacientes con AR sin evidencia clínica, radiográfica ni electrocardiográfica de patología cardiovascular se estudiaron mediante ecocardiografía en modo monodimensional, bidimensional y con Doppler pulsado-continuo. Tras excluir 9 casos, se midieron o calcularon los siguientes índices de función ventricular: fracción de eyección, fracción de acortamiento, masa ventricular izquierda e índices de llenado ventricular (período de relajación isovolumétrica [PRI], velocidad máxima de llenado protodiastólico [E], velocidad máxima de sístole auricular [A] y las respectivas áreas bajo las curvas [EI, AI]). Los resultados se comparan con los de un grupo control de 30 sujetos sanos de similar edad, sexo y superficie corporal. Se realizó un análisis de la relación entre los índices que

expresan la disfunción diastólica hallada en la AR. Paradójicamente los pacientes seropositivos presentaron una mejor función diastólica ventricular izquierda (EI/AI:  $1,72 \pm 0,58$  frente  $1,37 \pm 0,37$ ,  $p < 0,05$ ), sin diferencias significativas en la duración del PRI ( $121 \pm 19$  frente a  $109 \pm 18$ ,  $p < 0,1$ ). Los índices de fase aguda se relacionan de forma inversa con los parámetros diastólicos ( $r = 0,52$  para E/A y PCR,  $p < 0,01$ ). (12)

La enfermedad miocárdica en la AR es muy poco frecuente y habitualmente no produce síntomas clínicos. Sin embargo, la AR se asocia a un aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). No se sabe si la fisiopatología subyacente está relacionada con una enfermedad miocárdica inflamatoria sutil o con una cardiopatía isquémica. El examen anatomopatológico del miocardio puede mostrar nódulos granulomatosos que pueden causar un bloqueo de la conducción, aunque esto es extremadamente infrecuente. (13)

En un estudio de casos y controles, se utilizó el ecocardiograma con Doppler tisular para detectar alteraciones subclínicas de la función cardíaca en pacientes con artritis reumatoide. Pudo constatar que estos sujetos tuvieron un mayor tamaño auricular, una menor excursión de los anillos mitral y tricuspídeo, una menor velocidad de la onda S tisular y una mayor relación E/E. (14)

La vasculitis suele aparecer en AR muy pasadas, de muchos años de evolución e indica enfermedad grave. Su espectro clínico es muy extenso, desde pequeños infartos en los dedos, hasta vasculitis sistémicas o incluso áreas de gangrena. La afectación pulmonar más frecuente es la aparición de derrame pleural, cuyo análisis demuestra una disminución de las diversas fracciones del complemento, una elevación de la LDH, disminución de la glucosa y niveles de factor reumatoide superiores que en suero. En ocasiones aparecen nódulos reumatoideos pulmonares que se pueden sobreinfectar e incluso cavitarse. Se han descrito como síndrome de Caplan a la existencia de nódulos reumatoideos en parénquima pulmonar, asociándose neumoconiosis y AR. En otras ocasiones encontramos fiebre, tos seca irritativa, acompañada de astenia, anorexia e incluso pérdida de peso, observándose la aparición de una neumonitis intersticial, con un patrón retículo-nodular en radiografía, y crepitantes secos en la auscultación. (9)

### **BIOMARCADORES:**

La AR conlleva la producción de auto-anticuerpos dirigidos hacia numerosos antígenos, pero la mayoría de esos auto-anticuerpos no son específicos para AR. El único biomarcador anteriormente incluido en los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (CAR) (1987) es el factor reumatoide (FR) descubierto hace más de 50 años, corresponde a una inmunoglobulina de varios isotipos (IgM, IgG o IgA) dirigida contra distintos epitopos. El FR posee una gran sensibilidad para el diagnóstico de AR (de un 65% a 85%), el problema es su baja especificidad (50 % a 80%) ya que puede detectarse en otros trastornos inflamatorios agudos y crónicos de tipo autoinmune o infeccioso, entre otros, e incluso en población sana, principalmente mayores de 55 años. (15)



A partir de ello, se ha tratado de encontrar un marcador más específico que permita conocer no sólo el diagnóstico de la enfermedad, sino también facilitar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades inflamatorias, es por ello que en la actualidad se analizan los anticuerpos anti-CCP, ya que se ha demostrado que los auto-anticuerpos de AR reconocen péptidos que contienen residuos de citrulina y son actualmente usados como herramienta para el diagnóstico de AR. (15)

La citrulina es una modificación de la arginina y corresponde a un aminoácido que no se incorpora a la cadena polipeptídica durante el proceso de síntesis, sino que se genera a partir de una modificación postraducciona de la arginina por acción de la enzima peptidil arginina deaminasa (PAD), que convierte la peptidilarginina en peptidilcitrulina. De esta forma, el blanco antigénico de estos anti-CCP son estos residuos peptídicos citrulinados de la filagrina, por ello se denominaron anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados. (15)

### **DIAGNOSTICO:**

Se determina principalmente por clínica, sin embargo, los análisis de laboratorio y los estudios radiológicos pueden contribuir con este. Lamentablemente, el diagnóstico de la AR puede verse retardado debido a la sintomatología inespecífica inicial de los pacientes, por lo que es de suma importancia realizar una historia clínica, un examen físico completo y mantener la sospecha ante pacientes que aquejan síntomas generales como astenia, síntomas músculo- esqueléticos imprecisos, antecedentes heredo familiares de AR para lograr identificar la patología en etapas tempranas, ya que cuando se presentan los síntomas característicos es fundamental iniciar con un tratamiento oportuno para evitar que se produzca el daño articular. (16)

Es útil realizar estudios como la radiografía simple de mano y muñeca, pese a que no aportan datos relevantes al inicio de la enfermedad debido a que las alteraciones radiológicamente visibles como la pérdida de cartílago, disminución del espacio interarticular, erosiones óseas, etc., se observan en fases más avanzadas, generalmente se utiliza para apoyar el diagnóstico y tener un punto de comparación para valorar el avance de la lesión articular a través del tiempo. Otros estudios como el hemograma, velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva aportan datos importantes para el diagnóstico debido a que en la mayoría de casos dichos estudios se alteran en esta patología. Además, se pueden realizar pruebas para determinar presencia de Factor reumatoide, anti-CCP y anticuerpos ANA, aunque dichos estudios son inespecíficos tienen gran correlación con la patología. (16)

Los nuevos criterios de clasificación para la artritis reumatoide (AR), como conclusión del esfuerzo conjunto realizado por la EULAR y el ACR con el fin de mejorar los criterios de clasificación utilizados hasta ahora. Estos nuevos criterios tienen un objetivo muy claro, mejorar la clasificación de la AR de corta evolución, de manera que se pueda establecer un tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) lo antes posible. Como segundo objetivo, establecen la definición de caso para poder llevar a cabo ensayos terapéuticos en pacientes con AR de corta evolución. (17)

**CUADRO No. 1 CRITERIOS DE CLASIFICACION, COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA (ACR)/ LIGA EUROPEA CONTRA EL REUMATISMO (EULAR), 2010 PARA EL DIAGNOSTICO TEMPRANO DE ARTRITIS REUMATOIDE**

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 superior a 6.

<b>AFECTACION ARTICULAR</b>	
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
<b>SEROLOGIA</b>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos <3	2
FR y /o ACPA positivos altos >3	3
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevados	1
<b>DURACION</b>	
<6 semanas	0
>6 semanas	1

Cuadro 1. (17)

**INDICES COMPUESTOS:**

La Sociedad Española de Reumatología cuenta entre sus objetivos estratégicos con fomentar la calidad asistencial en la práctica clínica diaria, estableciendo criterios y estándares de calidad para la atención de los pacientes con enfermedades reumatológicas, y garantizando el seguimiento, la actualización y la monitorización de los mismos, completando así un proceso cíclico de mejora continua de la calidad. (18)

Entre el amplio abanico de enfermedades reumáticas, la artritis reumatoide (AR) ha experimentado en las últimas décadas una auténtica revolución como consecuencia de la mayor importancia que tiene realizar un diagnóstico temprano y el inicio precoz de tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), los cuales son esenciales para controlar la actividad de la enfermedad a medio y largo plazo y

modificar el pronóstico. Otros factores que han contribuido a este cambio de paradigma terapéutico han sido una evaluación de la actividad de la enfermedad más estrecha y precisa, la aplicación de las recomendaciones sobre el uso adecuado del metotrexato (MTX) en combinación con el ácido fólico o folínico, reconociéndose como un potente fármaco para el control de la enfermedad, y la introducción de la terapia biológica a partir del año 2000. Este nuevo conocimiento ha ido consolidándose en los últimos años, de tal forma que en 2010 se publicaron, por primera vez, un conjunto de recomendaciones internacionales para el estrecho control del tratamiento de la AR en la práctica clínica diaria, lo que se conoce como treat to target (T2T), las cuales se han actualizado en 2016, donde se exponen como pilares fundamentales para el manejo clínico de estos pacientes la definición de terapia por objetivos, entendiéndose por tal realizar una evaluación periódica de la actividad inflamatoria mediante índices compuestos de actividad hasta alcanzar la remisión o la baja actividad de inflamación, así como una interrelación dinámica entre el paciente empoderado y el reumatólogo, mediante la cual en cada visita se realicen ajustes terapéuticos en función de los logros obtenidos y fijados previamente. (18)

Las medidas clínicas o de laboratorio utilizadas en la práctica diaria (recuentos articulares, ERS y PCR, EVA de dolor y/o evaluación global, etc.) no han demostrado un buen desempeño individual, en la evaluación de la actividad de la AR. Sin embargo, incorporadas en índices compuestos alcanzan una mejor capacidad discriminativa. El DAS28 es uno de los índices más utilizados, permite evaluar y discriminar entre alta y baja actividad de la enfermedad. (18)

Los índices compuestos resumen la información de varios parámetros en un solo número. Para ello utilizan algún tipo de algoritmo o relación matemática que permita su combinación. Se han descrito numerosas combinaciones como el Pooled Index, el índice de Mallya y Mace, el índice de Stoke, el índice de Scotto el Disease Activity Score (DAS). Estos índices difieren en el número de parámetros incluidos, así como en los métodos utilizados para su cálculo. A su vez, muchos han sufrido modificaciones con el tiempo. Sus ventajas respecto a la evaluación convencional con parámetros individuales son evitar la duplicidad y aumentar la sensibilidad al cambio; sus inconvenientes son cierta complejidad de cálculo, la dificultad de interpretación y algunos problemas relacionados con su construcción. La validez de un índice compuesto a menudo mejora la validez de los parámetros que lo componen. La validez de los índices compuestos fue revisada en el marco de la primera conferencia OMERACT, incluyendo información actualizada por varios de sus creadores. (19)

**CUADRO No. 2 MEDIDAS PARA SEGUIMIENTO DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD**

OSRA ( Overall Status in Rheumatoid Arthritis – A (activity) y – D (damage)
PDAS (Pateint-based Disease Activity Score) y PDAS 2
mDAS28 (modified Rheumatoid Arthritis Disease Activity Score)

MAP-Hand (Medida de la actividad de la mano reumatoidea)
RADARA (Real-time Assessment of disease Activity in Rheumatoid Arthritis)
MOI-RA (Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis)
RADAI (Rheumatoid Arthritis disease Activity index)

Cuadro No 2. (18)

## **CONSIDERACIONES ESPECIALES:**

### **ARTRITIS EN EL PACIENTE ADULTO:**

Dentro de las manifestaciones clínicas de la enfermedad en algunos estudios se han descrito diferencias entre la ARPM (Artritis reumatoide del paciente adulto mayor) y ARPm (Artritis reumatoide del adulto), tal como en la revisión publicada por Tutuncu Z et al. En donde se comenta que los pacientes con ARPM presentan mayor rigidez articular matutina así como mayores artralgias, principalmente en miembros torácicos, lo cual limita en gran medida sus actividades diarias. A la exploración física se detecta mayor inflamación articular principalmente en hombros, carpos, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. En otra publicación se comenta que los pacientes con ARPM tienen más compromiso de grandes articulaciones en comparación con ARPm que compromete más articulaciones pequeñas, aunque muy cercana a esta publicación Healey propone 3 tipos de ARPM: el primero lo describió como “AR clásica” el cual se expresa como el inicio y la evolución de la enfermedad seropositiva en cualquier otra etapa de la vida; el segundo tipo es “artritis simétrica asociada a síndrome de Sjögren” el cual se caracteriza por sinovitis leve, mejor respuesta al manejo y por ende mejor pronóstico; el tercer tipo es “la similar a la polimialgia reumática” la cual se caracteriza por cuadro de poliartritis con factor reumatoide negativo aunque con reactantes de fase aguda positivos, este tipo de AR suele tener un buen control con el tratamiento con pocos cambios radiográficos y evolución lenta de la enfermedad. (20)

### **ARTRITIS REUMATOIDE Y DISLIPIDEMIAS:**

Los lípidos en artritis reumatoide son altamente consistente con el patrón de alteración de lípidos observados en otras enfermedades inflamatorias. Se ha observado dislipidemia hasta en 49% de los pacientes con artritis reumatoide. Se asocia con elevación de los reactantes de fase aguda VSG y PCR. En artritis reumatoide, la dislipidemia parece ser consecuencia de la liberación de citosinas como IL1, IL6 y y del TNF- $\alpha$  que tiene un papel central en la fisiopatogenia de la artritis reumatoide, llevando a un estado proaterogénico con resistencia a la insulina, activación celular endotelial e hipercoagulación. (21)

Se ha observado que, además de los macrófagos que son las principales células productoras de TNF- $\alpha$ , los adipocitos también tienen capacidad para sintetizar TNF-

$\alpha$  y, por un mecanismo paracrino/autocrino, influir en el metabolismo lipídico. Los pacientes con artritis reumatoide activa presentan grandes concentraciones de TNF- $\alpha$  que está relacionado con la obesidad, la resistencia a la insulina y la actividad de la lipoproteinlipasa que estimula la lipólisis.<sup>24</sup> La dislipidemia en artritis reumatoide es dependiente de la actividad de la enfermedad y una elevada actividad se asocia a HDL disminuido. Colesterol y LDL pueden estar elevados o disminuidos, pero el bajo nivel de HDL es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares. El patrón de lípidos en artritis reumatoide es claramente pro oxidativo; este patrón, combinado con la evidencia de que las citosinas pueden promover directamente la modificación oxidativa de LDL, sugiere la existencia de altos niveles de lípidos oxidativos en artritis reumatoide.<sup>(21)</sup>

Algunos tratamientos en artritis reumatoide como los antimaláricos: cloroquina (CLQ) e hidroxicloroquina han demostrado tener un efecto benéfico sobre el perfil de lípidos.<sup>(21)</sup>

**FACTORES PSICOSOCIALES ASOCIADOS A LA ARTRITIS REUMATOIDE:** La AR afecta al individuo a nivel cognitivo, emocional y comportamental desde el momento en que recibe el diagnóstico. El paciente se ve enfrentado a varios procesos interactuantes desde los factores fisiológicos asociados que llevan a la pérdida de un gran número de funciones de la vida diaria, que afectan en mayor o menor grado el desplazamiento, el cuidado personal, el trabajo y otras actividades básicas, alterando directa o indirectamente la independencia económica y los roles sociales de la persona, hasta los factores psicoemocionales que también se ven implicados. <sup>(22)</sup>

#### **TRATAMIENTO:**

Indicaciones de los corticoides orales:

En *dosis bajas* (5-10 mg de prednisona o equivalente) y junto con alguna otra droga modificadora de la AR (DMAR). Son útiles para calmar la inflamación y secundariamente, el dolor, y para disminuir la rigidez, en espera a que comience el efecto de las DMAR, siendo superiores al placebo y similares o mejores que los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o la Cloroquina retardan la progresión de erosiones radiológicas en los dos primeros años de su utilización y parecería que también entre el tercer y cuarto año. Pueden reemplazar a los AINEs en pacientes con riesgo vascular y renal. <sup>(23)</sup>

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES) reducen los signos y síntomas de la artritis reumatoide, mejoran la función física y los marcadores de laboratorio de la actividad de la enfermedad incluyen: Hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, ciclosporina A, penicilamina. <sup>(23)</sup>

El avance del conocimiento de la compleja patogenia de las enfermedades autoinmunitarias ha propiciado el desarrollo de productos o agentes biológicos diseñados para actuar sobre los diferentes componentes que participan en el inicio y perpetuación de la respuesta inmunitaria. Los blancos terapéuticos hacia los cuales se dirigen estos agentes incluyen: 1) una línea celular (células B, células T u otras

células inmunocompetentes) o moléculas de activación en ellas; 2) mediadores inflamatorios solubles como citocinas, quimiocinas, moléculas de la vía del complemento, enzimas e inmunoglobulinas (Ig); 3) receptores de superficie de estos mediadores y 4) vías de señalización intracelulares.(23)

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 1 (IL1), la interleucina 6 (IL 6), así como los linfocitos B y T, son las principales células blanco a las que van dirigidos estos agentes.<sup>1</sup> Las técnicas ADN recombinante e hibridoma, desarrolladas en las décadas de 1970 y 1980, han permitido el desarrollo de los productos biológicos. El término –agente o producto biológico–, sin embargo, se refiere en la mayoría de los casos a compuestos producidos por células vivas mediante la tecnología del ADN recombinante. En este grupo se hallan los anticuerpos monoclonales y las proteínas fabricadas por bioingeniería como son las proteínas de fusión.<sup>1</sup> La revolución de la terapia biológica fueron posible gracias al esclarecimiento de los detalles de la relación estructura-función de las moléculas de Ig. (24)

El tratamiento de las enfermedades reumáticas ha sufrido un drástico giro en los últimos diez años. El desarrollo de anticuerpos monoclonales y proteínas recombinantes de fusión dirigidas contra moléculas implicadas en la patogénesis de enfermedades inflamatorias ha producido un cambio real en el tratamiento actual de estos padecimientos. Este tipo de fármacos, agrupados bajo el término de medicamentos biológicos, han demostrado mejoría del proceso inflamatorio, así como disminución del progreso de la enfermedad reumática y de otras entidades autoinmunes. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos de estos agentes, principalmente infecciones, ha llevado al desarrollo de guías para una adecuada utilización de los mismos. Este último aspecto cobra gran importancia pues el alto costo de la terapia biológica hace que el uso generalizado de estos fármacos sea imposible para cualquier sistema de salud. En reumatología las terapias biológicas se han convertido en una potente herramienta terapéutica para un grupo de pacientes con patologías crónicas, para quienes la esperanza de mejorar era prácticamente impensada. (24)

Los anticuerpos (Ac) son moléculas adaptadoras multidominio, utilizados por el sistema inmunitario para neutralizar y/o destruir microorganismos invasores y sus productos (antígenos). Estos se encuentran constituidos por una región variable y otra constante. A su vez, los Ac contienen cuatro cadenas de polipéptidos unidos covalentemente: dos pesadas y dos ligeras. A nivel de la región variable de las cadenas livianas es donde se producen los cambios para la formación de los distintos Ac. Los anticuerpos monoclonales de uso en medicina pueden ser: quiméricos (la Ig tiene componentes humano y animal), productos en los cuales la región variable de la Ig de origen murino se une a la región constante de origen humano; anticuerpos humanizados, en los que solo la región determinante de complementariedad es de origen murino, siendo el restante componente del anticuerpo de origen humano, y, finalmente, anticuerpos monoclonales completamente humanos. En el otro gran grupo se hallan las proteínas de fusión, que están compuestas por los dominios extracelulares de proteínas nativas transmembrana, como los receptores de superficie, unidos a otra molécula. En la mayoría de los casos, esta otra molécula es

la fracción constante (Fc) de una Ig. El mecanismo primario de acción de estas proteínas es evitar competitivamente la unión de un ligando con su receptor, previniendo sus efectos posteriores, como la activación de la cascada inflamatoria. (24)

Actualmente se encuentran disponibles nueve terapias biológicas, de las cuales 7 son inhibidores de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL 1 e IL6) y dos actúan sobre los linfocitos T y B. Todas estas drogas tienen un perfil de eficacia similar y han sido aprobadas como tratamiento de primera o segunda línea para los distintos trastornos inmunológicos.(24)

La sobreproducción del TNF- $\alpha$  desencadenado por la respuesta inflamatoria de naturaleza autoinmunitaria tiene acción negativa sobre varios órganos y tejidos. Existen cinco agentes anti-TNF- $\alpha$  aprobados para su uso en reumatología: uno es una proteína de fusión (etanercept) y los otros cuatro son anticuerpos monoclonales (infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab). (24)

**INHIBIDORES DE IL 1: ANAKINRA** Es un antagonista recombinante humano del receptor de IL-1. Tiene una vida media muy corta (4-6 horas) y debe ser administrado por vía subcutánea una vez al día. Este agente biológico no es de uso común en la AR del adulto. Sin embargo, se ha utilizado con éxito en la artritis reumatoidea juvenil y otros trastornos autoinflamatorios. (24)

**INHIBIDORES DE IL-6 TOCILIZUMAB (TCZ)** Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante IgG, que se une a la membrana soluble del receptor de IL-6. Tiene una vida media de 10-13 días y se administra por vía intravenosa (8 mg/kg) cada 4 semanas. Una presentación subcutánea se ha aprobado recientemente en los Estados Unidos. Se aplica (162 mg) una vez por semana a pacientes con AR. (24)

**INHIBIDORES DE IL-12 USTEKINUMAB (UST)** Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido contra la subunidad p40 de IL-12 e IL-23. Se administra por vía subcutánea, en una dosis de 45 mg al inicio del tratamiento y en la 4a semana; posteriormente cada 12 semanas. (24)

**AGENTES CONTRA CÉLULAS (LINFOCITOS B Y T) RITUXIMAB (RTX)** Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra CD20, un antígeno expresado por las células B en diferentes etapas de diferenciación, no así por células madre hematopoyéticas o células del plasma. Induce la depleción de las células B, que están involucradas en la producción de Ac, en la activación de células T y la producción de citocinas proinflamatorias. La mayoría de los pacientes requieren una reinfusión a las 24 semanas; sin embargo, esto debe ser evaluado de acuerdo con la respuesta clínica. Este agente biológico fue aprobado originalmente para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. Posteriormente, en 2006 fue aprobado como tratamiento de segunda línea (Ante el fracaso de la terapia anti-TNF) en pacientes con AR moderada a severa. La presencia de autoanticuerpos parece favorecer la respuesta clínica al RTX, como se evidencia en los estudios que muestran un mejor

efecto entre los pacientes con AR seropositiva en comparación con pacientes seronegativos. Está indicado en pacientes con AR activa con inadecuada respuesta a uno o más agentes anti-TNF- $\alpha$ , y en vasculitis ANCA que no han respondido a tratamientos convencionales. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad severa al RTX u otras proteínas murinas, infecciones activas severas, infecciones crónicas e insuficiencia cardíaca severa. (24)

**AGENTES CON ACCIÓN EN LA COESTIMULACIÓN ABATACEPT (ABA)** Es una proteína de fusión totalmente humana que comprende el dominio extracelular de linfocitos T citotóxicos antígeno asociado-4 (CTLA-4) ligado a la porción Fc de la IgG humana. La interacción antígeno-específica entre las células presentadoras de antígeno (APC) y células T está normalmente acompañado por la unión de un ligando en el APC (CD80 o CD86) al receptor coestimulador en las células T (CD28). Esta interacción se llama coestimulación y se traduce en una activación eficaz de las células T, caracterizada por la proliferación y producción de citocinas inflamatorias (IL-2, TNF- $\alpha$ ). El ABA impide la coestimulación de las células T mediante la unión (con su porción CTLA-4) a CD80 y CD86, bloqueando de esta manera la activación de células T mediada por CD28. (24)

**MODULADOR DE LA RESPUESTA DE LINFOCITOS B BELIMUMAB** Es un anticuerpo monoclonal completamente humano que inhibe el factor activador de la célula B (BAFF), también conocida como estimulador de los linfocitos B (Blys). La unión específica del belimumab con el Blys soluble previene su interacción con los tres receptores e indirectamente disminuye la supervivencia de las células B y la producción de anticuerpos. (24)

**AGENTES CONTRA VÍAS DE SEÑALIZACIÓN** Las citocinas, al unirse a su receptor específico, envían señales al núcleo de la célula a través de diferentes vías de señalización que activan cinasas intracelulares. Una de estas vías es la Janus-cinasa, también conocida como vía JAK/STAT. Existen 4 cinasas del JAK: JAK-1, JAK-2, JAK-3 y tirosina-cinasa 2. Entendiendo la importancia de estas vías en la patogenia de la AR, se han desarrollado inhibidores del JAK que bloquean la unión del ATP al JAK, y consiguientemente impiden la activación del receptor y del STAT. Si bien estos no son agentes biológicos, sino pequeñas moléculas de origen sintético, se consideran aquí por tener similitud en su mecanismo de acción con los agentes biológicos. **TOFACITINIB** Es el primer inhibidor selectivo de JAK-1 y JAK-3. Se metaboliza un 70% a nivel hepático y un 30% a nivel renal; por esta razón en pacientes con insuficiencia hepática o renal moderada la dosis debe ser reducida a la mitad. Las medicaciones que estimulan o inhiben las enzimas hepáticas pueden reducir o aumentar los niveles de tofacitinib en sangre. Fue aprobada en pacientes con AR moderada a severa que no han respondido al tratamiento con MTX, otros medicamentos no biológicos o a agentes biológicos anti-TNF. (24)

#### **FISIOTERAPIA EN ARTRITIS REUMATOIDE:**

Reposo de 8 horas en la noche y al menos una siesta de 1 a 2 horas durante el día. Baño matutino temprano en la mañana con agua tibia para aliviar la rigidez. Se enseñan los ejercicios respiratorios respiración diafragmática. Se le enseñan las



contracciones isométricas de miembros superiores e inferiores. Evitar el agotamiento físico y mental. Reposo suficiente para no tener molestia articular y fatiga general. Planear las actividades del paciente para minimizar el uso excesivo o prolongado de la articulación que le puede exacerbar el dolor y mayor gasto de energía, es decir economía articular, evitar movimientos que potencien deformidades. Apoyo emocional y consejos psicológicos, social, vocacional, sexual. Usar las articulaciones sanas hasta donde sea posible. Uso de férulas estáticas en posición funcional y ortesis. Se emplea masaje descontracturante por encima y por debajo de la articulación afectada. Compresas frías por 10 minutos en las articulaciones afectadas cada 2 horas Coincidimos con otros autores en la efectividad del láser y el magnetismo en esta fase. Realizar movilizaciones articulares por el paciente de forma individual, la que pueda realizar en las articulaciones afectadas. La función dinámica articular se pierde o disminuye cuando no se ejercita por lo que el individuo artrítico en buenas condiciones fisiológicas músculo articulares tiene un grado mínimo de invalidez. (25)

Tratamiento en fase subaguda: Todo lo anterior. Se emplea la termoterapia superficial, el que más utilizamos es el Calor Infrarrojo. Otros autores han tenido buenos resultados. También cuando el paciente tiene dolores poli articulares hemos utilizado la fangoterapia con excelentes resultados. En otros pacientes artríticos combinamos la termoterapia o la electroterapia con el láser y el magnetismo, se aplican de forma individual y atendiendo al daño articular. Combinamos el uso de los agentes físicos y naturales con el masaje suave y relajante en la articulación afectada y descontracturante por encima y por debajo de la misma. Se mantiene el uso de las férulas, las estáticas combinado con las dinámicas. Mecanoterapia, sin llegar al agotamiento del paciente. Se insiste en patrones de marcha lo más estético. (25)

Tratamiento en fase de remisión En esta fase por lo general atendemos al paciente por consulta externa, además de utilizar todo lo anterior, lo que hacemos es orientarlo a la enseñanza de un programa de entrenamiento diario en el hogar de esta forma se le da una educación para su enfermedad y evita o previene las complicaciones (rigidez-deformidad-anquilosis) El entrenamiento lleva un plan de ejercicios que aprendió en las fases anteriores, lo que orientamos, son las repeticiones y la resistencia acorde a su estado físico. Mantiene el uso de sus férulas fundamental las estáticas en horario nocturno. Importante la readaptación a la vida social y profesional. (25)

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL:**

**3.1.1** Caracterizar pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide y ecocardiografía patológica de la consulta externa del hospital Regional de Cuilapa de enero de 2013 a diciembre de 2015.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

**3.2.1** Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide y ecocardiografía patológica.

**3.2.2** Identificar las características clínicas de los pacientes con artritis reumatoide y ecocardiografía patológica.

**3.2.3** Cuantificar el número de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad que tienen prescritos.

**3.2.4** Determinar los hallazgos ecocardiográficos patológicos de los pacientes con artritis reumatoide.

## **IV. MATERIAL Y METODOS**

### **4.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Estudio Observacional Descriptivo Transversal

### **4.2. UNIVERSO:**

Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide de enero de 2013 a diciembre de 2015 en la clínica de reumatología de la consulta externa del hospital regional de Cuilapa.

### **4.3 CRITERIOS:**

#### **INCLUSION:**

- Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide de enero de 2013 a diciembre de 2015 en la clínica de reumatología de la consulta externa del hospital Regional de Cuilapa.
- Edades de 18 a 70 años.
- Firmar consentimiento de participación.
- Con Ecocardiografía realizada.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Comorbilidades asociadas.
- Ecocardiografía Normal.

### **4.7 RECURSOS:**

Se obtuvo la población del estudio de los pacientes registrados en el SIGSA (Sistema de información gerencial en salud) utilizado en la clínica de Reumatología del hospital Regional de Cuilapa a quienes se les diagnóstico AR y se excluyeron aquellos pacientes que tuvieran comorbilidades asociadas a los cuales se les realizó una historia clínica, examen físico y exámenes complementarios (Hematología, Química Sanguínea, Perfil lipídico).

La población de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide incluidos en el estudio se les realizó un estudio ecocardiográfico para valorar los hallazgos cardiovasculares. Se obtuvieron los hallazgos ecocardiográficos de las ecocardiografías realizadas en la clínica de ecocardiografía del hospital regional de Cuilapa y Liga del Corazón de Guatemala.

Para obtener otros datos del estudio se elaboró una boleta de recolección de datos las cuales fueron llenadas por el investigador.

#### **4.8 ANALISIS DE DATOS:**

La población se obtuvo de la base de datos del departamento de estadística del hospital regional de Cuilapa, que incluyó a la población de pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide sin comorbilidades asociadas de enero de 2013 a diciembre de 2015 en la clínica de reumatología de la consulta externa del hospital Regional de Cuilapa, comprendidos entre las edades de 18 a 70 años a las cuales se les realizó una ecocardiografía en el hospital regional de Cuilapa o en la liga del Corazón de Guatemala.

Con los datos obtenidos en las boletas de recolección, y los hallazgos ecocardiográficos se ingresaron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2010, construyendo así una base de datos. Se realizó un análisis descriptivo de los datos en base a su frecuencia y porcentajes de las variables cualitativas y medidas de tendencia central: medias aritméticas con sus desviaciones estándar de las variables cuantitativas, también se realizó una asociación de variables por medio del  $\chi^2$  en tablas de 2x2. Estas pruebas no paramétricas utilizadas en el estudio fueron procesadas en el programa de Excel 2010.

#### **4.9 ASPECTOS ETICOS:**

Los sujetos que llenaron los criterios de inclusión se les solicitó consentimiento informado para participar en el estudio previa explicación dada por el investigador.

#### 4.11 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE LA VARIABLE	INDICADOR
ARTRITIS REUMATOIDE	Enfermedad sistémica, inflamatoria, crónica, de etiología desconocida, cuya expresión clínica más importante se encuentra en las articulaciones lo que lleva progresivamente a distintos grados de invalidez.	Diagnóstico realizado por Reumatólogo a través de los Criterios ACR-EULAR 2010.	Cualitativa	Nominal	SI NO
Edad	Tiempo de vida de un individuo desde el nacimiento	Edad al momento de la evaluación escrita en la boleta de recolección de datos	Cuantitativa Discreta	Intervalos	Número de Años 18 -30 31 -40 41 -50 51 -60 61 -70
Sexo	División del género humano en dos grupos	Hombre o mujer	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Tiempo de Evolución de la Enfermedad	Acontecimientos biológicos secuenciales desde las posibles causas, desarrollo de la	Tiempo desde que se hizo el diagnóstico de la enfermedad hasta el	Cuantitativa Discreta	Intervalo	Número de años 0 - 2

	enfermedad y presentación clínica.	momento de la evaluación.			2 – 4 >4
Tratamiento con Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad	Estos fármacos, además de proporcionar un alivio sintomático, tienen un efecto beneficioso en el curso de la enfermedad, es decir, tienen la capacidad de disminuir de manera importante la inflamación de la articulación y reducir o prevenir su deterioro, si bien, no revierten los cambios degenerativos ya producidos.	Fármacos informados por el participante en el momento de la entrevista.	Cuantitativo	Discreta	Numero de Fármacos  1 FARME: (Metotrexato)  2 FARMES: (Metotrexato + Hidroxicloroquina)  3 FARMES: (Metotrexato + Hidroxicloroquina+Ciclofosfamida)
Presión Arterial.	La presión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias.	Se obtuvo de la toma de la presión Arterial a los pacientes con un esfigmomanómetro, obteniendo el resultado en mm/Hg.	Cuantitativa  Discreta	Intervalos	Valor de Presión Arterial en mm/Hg  Normal 120 /80  Elevación de la Presión Arterial: 120-129/80  Hipertensión Arterial Estadio I: 130-139/80-89  Hipertensión Arterial Estadio II: >140/90
Hallazgo Ecocardiográfico	Es la información acerca de la forma, tamaño, función, fuerza del corazón, movimiento y grosor de sus paredes y el funcionamiento de sus válvulas.	Descripción obtenida por ecocardiografía.	Cualitativa	Nominal  Policotómica	Valvulopatía  Disfunción  Trastorno de movimiento

					Hipertrofias
Índice de Masa Corporal.	Relación entre el peso corporal en Kilos y la altura del individuo al cuadrado.	Valor obtenido en porcentaje	Cualitativa	Ordinal	Normal: 19-24.9%  Obesidad G I 25 a 29%  Obesidad G II 30 a 34.9%  Obesidad G III 35 a 39.9%  Obesidad Mórbida >40%.

## V. RESULTADOS

**TABLA 1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS**

VARIABLE	RESULTADO
EDAD MEDIA Y (SD)	57.27 +- 7.45
SEXO n (%)	
MASCULINO	5 (28%)
FEMENINO	13 (72%)
IMC MEDIA Y (SD)	23.55 +- 2.30
TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD EN AÑOS MEDIA Y (SD)	2.94 +- 1.69
FARMEs MEDIA Y (SD)	2 +- 1
PRESION ARTERIAL MEDIA (SD)	92 +- 7.96

Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio.

SD: Desviación Estándar.

IMC: Índice de masa Corporal.

FARMEs: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

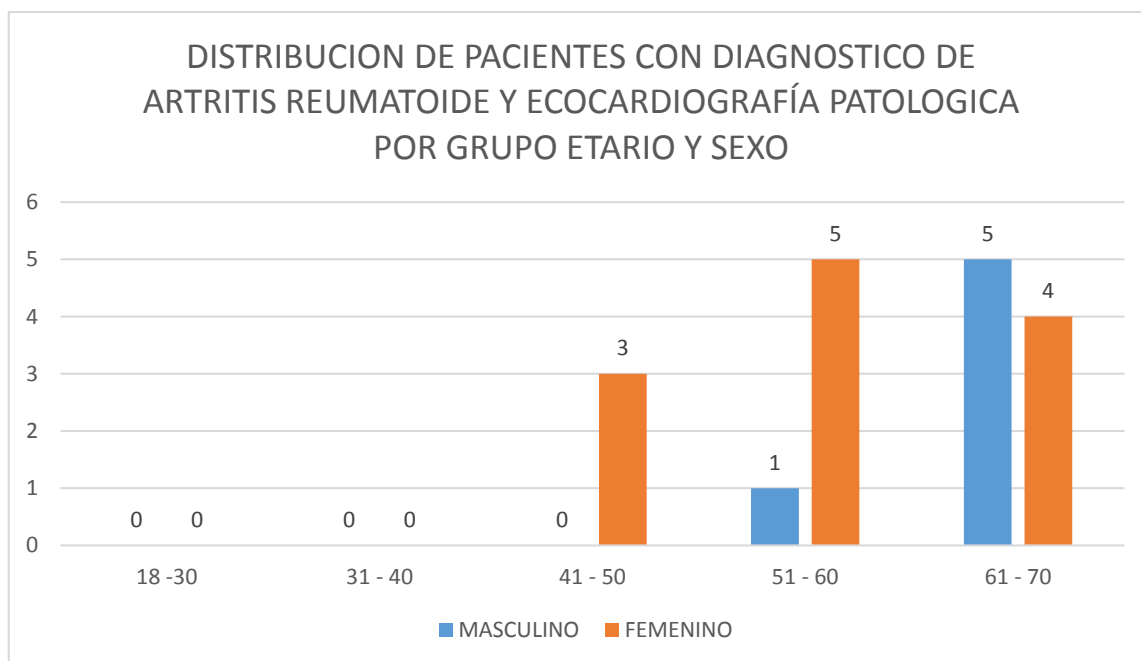
**TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDEA Y ECOCARDIOGRÍA PATOLOGICA POR GRUPO ETARIO Y SEXO.**

GRUPO ETARIO	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL
18 – 30 AÑOS	0	0	0
31 – 40 AÑOS	0	0	0
41 – 50 AÑOS	0	3	3
51 – 60 AÑOS	1	5	6
61 – 70 AÑOS	5	4	9
<b>TOTAL</b>	6	12	18

Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio.



**GRAFICA No. 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDEA Y ECOCARDIOGRAFÍA PATOLOGICA POR GRUPO ETARIO Y SEXO.**



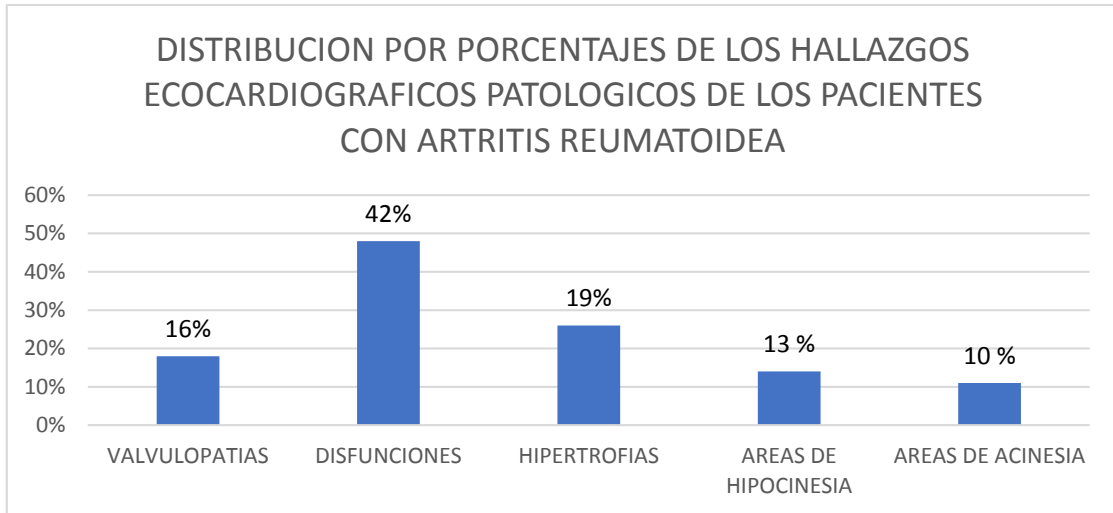
Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio.

**TABLA 3. PORCENTAJE DE HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS.**

HALLAZGO ECOCARDIOGRAFICO PATOLOGICO	NUMERO Y PORCENTAJE
<b><u>VALVULOPATIAS</u></b>	<b>5(16%)</b>
INSUFICIENCIA MITRAL	2 (7%)
INSUFICIENCIA TRICUSPIDEA	2 (7%)
ESTENOSIS MITRAL	1 (2%)
<b><u>DISFUNCIONES:</u></b>	<b>13 (42%)</b>
DIASTOLICA	13 (42%)
SISTOLICA	0 (0%)
<b><u>HIPERTROFIAS VENTRICULARES:</u></b>	<b>6 (19%)</b>
CONCENTRICA	6 (19%)
EXCENTRICA	0 (0%)
<b><u>AREAS DE HIPOCINESIA:</u></b>	<b>4 (13%)</b>
<4 SEGMENTOS	4 (13%)
4 – 8 SEGEMENTOS	0 (0%)
>8 SEGMENTOS	0 (0%)
<b><u>AREAS DE ACINESIA</u></b>	<b>3 (10%)</b>
<4 SEGMENTOS	3 (10%)
4 – 8 SEGEMENTOS	0 (0%)
>8 SEGMENTOS	0 (0%)

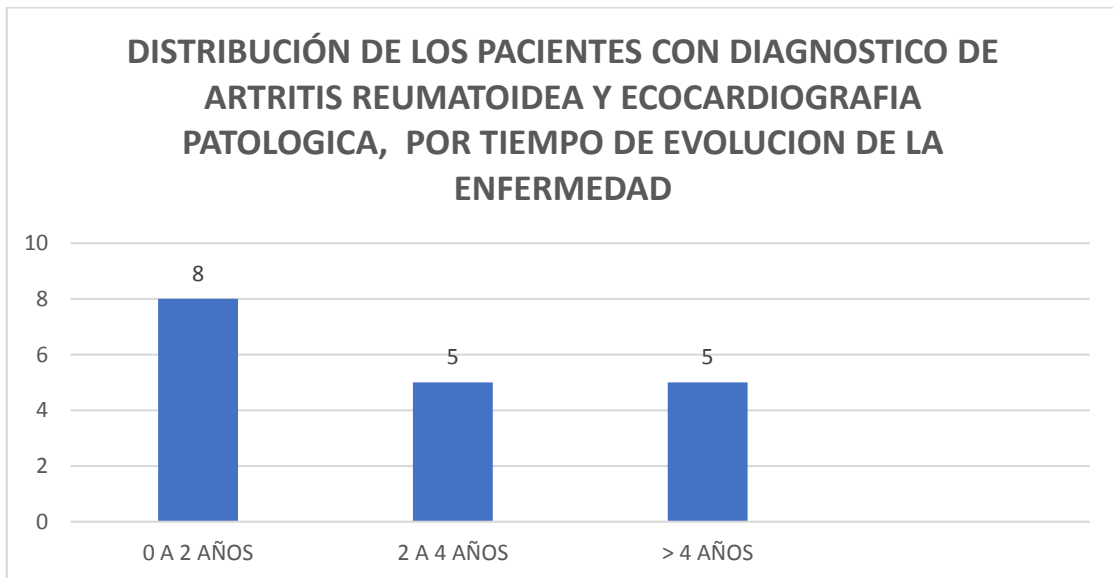
Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio.

**GRAFICA No. 2. DISTRIBUCIÓN POR PORCENTAJES DE LOS HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS PATOLOGICOS DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDEA.**



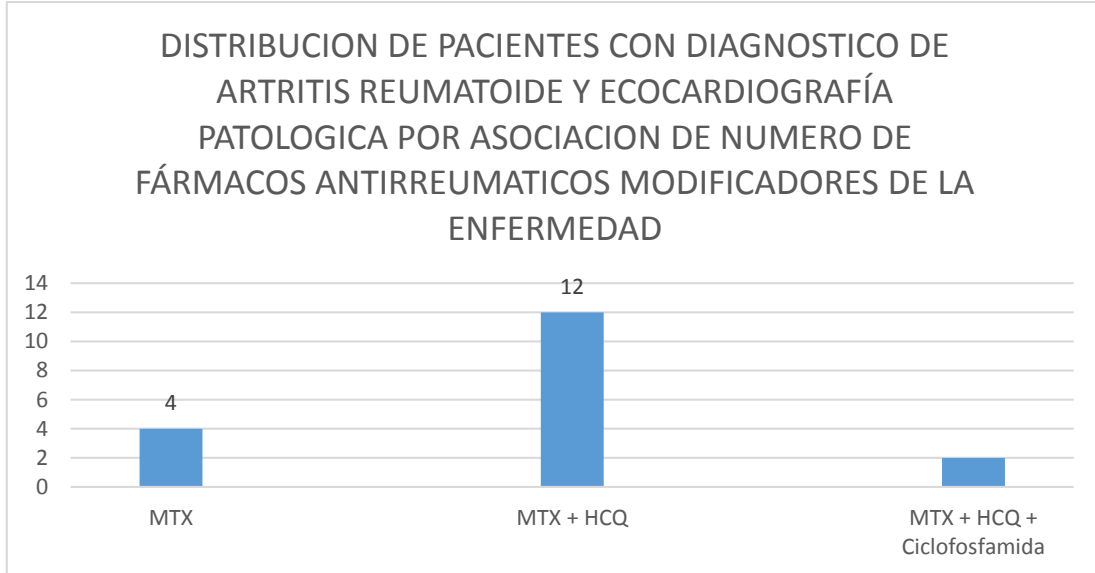
Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio.

**GRAFICA No. 3. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDEA Y ECOCARDIOGRAFÍA PATOLOGICA, POR TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD.**



Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio.

**GRAFICA No. 4. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDEA Y ECOCARDIOGRAFÍA PATOLOGICA POR ASOCIACION DE NUMERO DE FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD.**

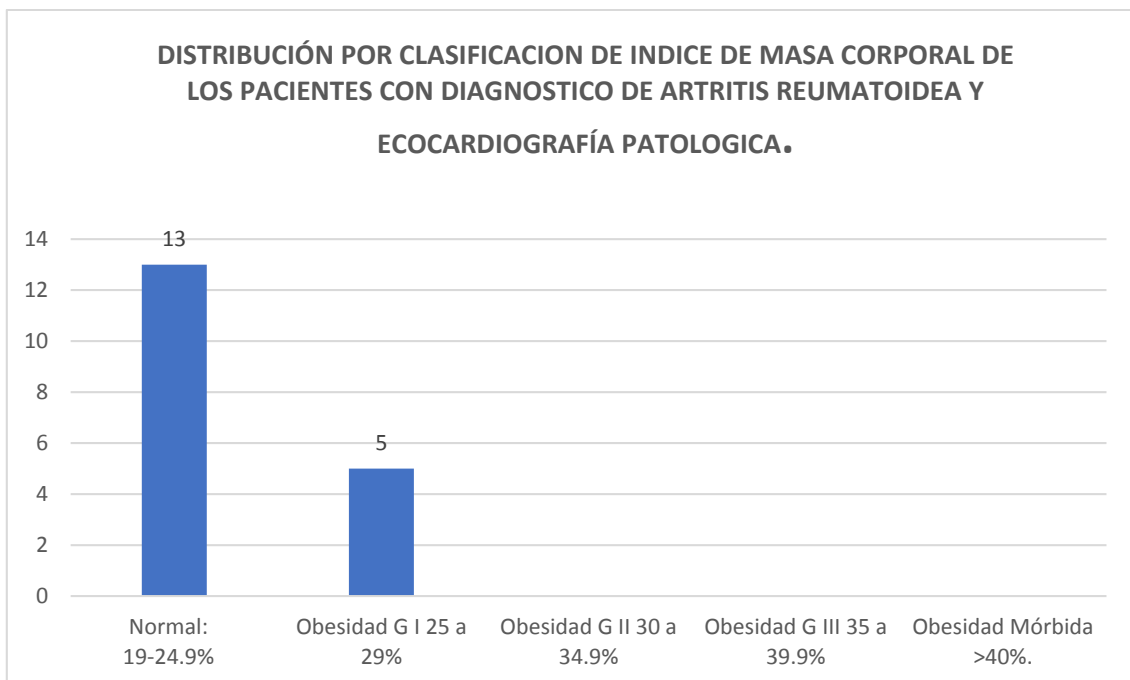


Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio.

MTX: Metotrexato

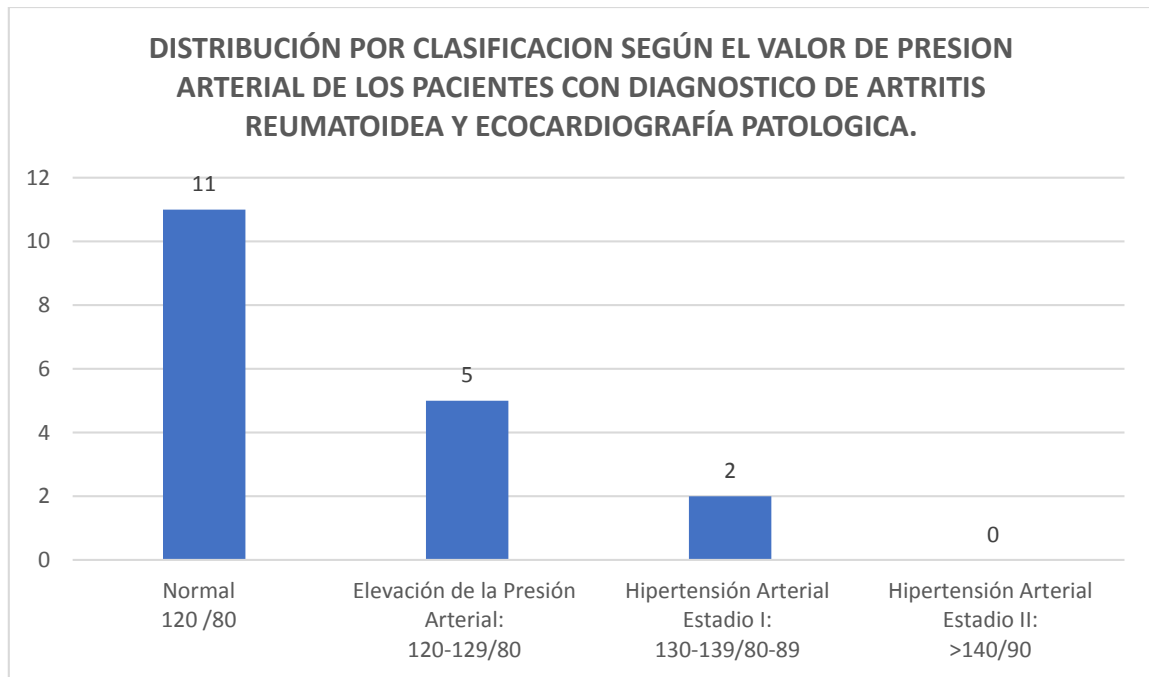
HCQ: Hidroxicloroquina

**GRAFICA No. 5. DISTRIBUCIÓN POR CLASIFICACION DE INDICE DE MASA CORPORAL DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDEA Y ECOCARDIOGRAFÍA PATOLOGICA.**



Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio.

**GRAFICA No. 6. DISTRIBUCIÓN POR CLASIFICACION SEGÚN EL VALOR DE PRESION ARTERIAL DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDEA Y ECOCARDIOGRAFÍA PATOLOGICA.**



Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio.

**TABLA No. 4. ASOCIACION DE VARIABLES Y HALLAZGOS DE VALVULOPATIA**

VARIABLE	VALVULOPATIA	SIN VALVULOPATIA	P <0.01
EDAD: <50 AÑOS >50 AÑOS	2 3	1 12	0.57
SEXO: MASCULINO FEMENINO	3 2	2 11	0.16
FARMES <2 >2	4 1	12 1	0.20
IMC <25 >25	2 3	11 2	0.39
TIEMPO DE EVOLUCION 0 – 2 AÑOS >2 AÑOS	2 3	6 7	0.31

Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio. Asociación de variables con chi2 en tablas de 2x2.

**TABLA No. 5. ASOCIACION DE VARIABLES Y HALLAZGOS DE DISFUNCION DIASTOLICA**

<b>VARIABLE</b>	<b>DISFUNCION DIASTOLICA</b>	<b>SIN DSIFUNCION DIASTOLICA</b>	<b>P &lt;0.01</b>
EDAD: <50 AÑOS >50 AÑOS	1 12	2 3	0.07
SEXO: MASCULINO FEMENINO	3 10	2 3	0.33
FARMEs <2 >2	12 1	4 1	0.28
IMC <25 >25	9 4	4 1	0.39
TIEMPO DE EVOLUCION 0 - 2 AÑOS >2 AÑOS	4 7	4 3	0.41

Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio. Asociación de variables con  $\chi^2$  en tablas de 2x2

## VI. DISCUSION Y ANALISIS

En base a los datos obtenidos en el estudio efectuado, se incluyeron 18 casos de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide sin comorbilidades asociadas con hallazgos patológicos en ecocardiografía los cuales representan el total de la población a estudio.

La edad media de la población a estudio es de 57.27 +- 7.45 al hacer la asociación de esta variable con las ecocardiografías patológicas con valvulopatías y disfunción diastólica por medio del chi2 y las tablas de contingencia no se encontró asociación entre ambas.

La distribución por sexo de la población a estudio fue de 28 % masculinos 72% femenino con una relación de 1:3.

El índice de masa corporal medio es de 23.55 +- 2.30 al hacer la asociación de esta variable con las ecocardiografías patológicas por medio del chi2 y las tablas de contingencia no se encontró asociación entre ambas con una p 0.39.

La media del tiempo de evolución de la enfermedad de los pacientes con artritis reumatoide en estudio es de 2.94 +- 1.69 años, un 44% (8) tiene menos de 2 años de evolución de la enfermedad, el 28% (5) tienen entre 2 y 4 años de evolución y un 28% (5) tiene más de 4 años de evolución de la enfermedad.

La cantidad media de fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) es de 2 +- 1, el 22% (4) utiliza un solo FARME (Metotrexato), el 67 % (12) utiliza 2 FARMEs (Metotrexato + Hidroxicloroquina) y un 11% (2) utiliza 3 FARMEs (Metotrexato + hidroxiloroquina + Ciclofosfamida).

En la población a estudio presento los siguientes hallazgos ecocardiográficos patológicos. Un 16% pertenece al grupo de enfermedad valvular entre las que destacan las insuficiencias mitrales y tricúspides con un 7% cada una. Un 42 % presento disfunción Diastólica de tipo concéntrica exclusivamente. Las hipertrofias ventriculares en 19% en su totalidad de tipo concéntricas. Un 13% presento < 4 segmentos de hipocinesias y un 10% <4 segmentos de acinesia

No se encontró ninguna asociación de variables con los hallazgos ecocardiograficos patológicos.

## **6.1 CONCLUSIONES**

**6.1.1** Los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con hallazgos patológicos en ecocardiografía tienen una edad media de 57.27 años, con predominio de sexo femenino con un 72%.

**6.1.2** El tiempo de evolución medio de la enfermedad de 2.94 años, el índice de masa corporal medio es de 23.55, una presión arterial media de 95 mm/Hg.

**6.1.3** La utilización media de Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad es de 2.

**6.1.4** Los hallazgos ecocardiográficos que presentan los pacientes con artritis reumatoide son: un 16% pertenece al grupo de enfermedad valvular entre las que destacan las insuficiencias mitrales y tricúspides con un 7% cada una. Un 42 % presento disfunción Diastólica de tipo concéntrica exclusivamente. Las hipertrofias ventriculares en 19% en su totalidad de tipo concéntricas. Un 13% presento < 4 segmentos de hipocinesias y un 10% <4 segmentos de acinesia.

## **6.2 RECOMENDACIONES**

- 6.2.1** El estudio podría brindar datos más interesantes si se realizara con casos y controles como pacientes sanos o con poblaciones con riesgos cardiovasculares para desarrollar cambios ecocardiográficos como Diabetes Mellitus o Hipertensos.
- 6.2.2** Realizar un estudio de extensión analítico a este grupo de pacientes a largo plazo para darle validez interna como externa y valorar si la Artritis Reumatoide es la causa de los hallazgos ecocardiográficos patológicos en este grupo de estudio.



## VII. BIBLIOGRAFÍAS:

1. Motta C. Determinación de los anticuerpos anti-proteína citrulinadas en suero de pacientes con sospecha o con diagnóstico establecido de Artritis Reumatoide. [Tesis] Universidad de San Carlos de Guatemala: Facultad de Ciencias Química y Farmacia; 2007.
2. González MA, González C. Enfermedad Cardiovascular en artritis reumatoide. Importancia y tratamiento clínico (ECAR). *Reumatol Clin* 2009;5(3):7-95.
3. Ruiz V, Sanmartí R. Tabaco y otros factores ambientales en artritis reumatoide (TFAR). *Reumatol Clin* 2012;8(6): 50-342.
4. Elsevier.es, Artritis Reumatoidea (I) (sede Web). España: elsevier.es:2001, acceso el 06 de octubre de 2016. Disponible en: <http://www.elsevier.es>.
5. Fisterra.com, Artritis reumatoide (sede Web). La Coruña: fisterra.com; 2004, acceso el 06 de octubre de 2016. Disponible en: <http://www.fisterra.com>.
6. L. Carmona. Epidemiología de la Artritis Reumatoide (sede Web). Madrid: Revista española de reumatología; 2002, acceso el 06 de octubre de 2016. Disponible en <http://www.elsevier.es>.
7. Ana Bolena Chacón S. Estudio Descriptivo "Hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide en la consulta externa de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios y el instituto guatemalteco de Seguridad Social (Tesis Doctoral) Guatemala, 2011.
8. CIMED. Artritis Reumatoide Fisiología y Tratamiento. (Sede Web). Costa Rica: CIMED: 2004, acceso el 06 de octubre de 2016. Disponible: [cimeducr@cariari.ucr.ac.cr](mailto:cimeducr@cariari.ucr.ac.cr)
9. Mirian Noa Rug, Fisiopatología, tratamiento y modelos experimentales de artritis reumatoide. *Revista Cubana de Farmacia*, 2011; 45 (2): 297-308.
10. Garcia S, Karim S, Vinicki J. Evaluación de la función Cardíaca mediante ecocardiograma Doppler Tisular en pacientes ambulatorios con Artritis Reumatoide. *Revista CONAREC*. 2015;31(132):322-325.
11. Moreira V, Zambrano H. Alteraciones ecocardiográficas en pacientes con Artritis Reumatoide Seropositivas y su relación con el tiempo de evolución y actividad de la enfermedad en pacientes del área de consulta externa del hospital Dr. Verdi Cevallos. [Tesis] Universidad Técnica de Manabí: Facultad de ciencias de la Salud;2014.
12. J. Salvatierra, J. Cantero, E. Royo. Valoración Ecocardiográfica de la disfunción Diastólica en la Artritis Reumatoide. Factores clínicos y biológicos relacionados. *Rev Esp Reumatol*. 1999;26(9):341.
13. A. Villa-Forte, B. Mandell. Trastornos Cardiovasculares y Enfermedad Reumática. *Revista Española de Cardiología*. 2011;64(9):809.
14. G. Zamora, S. Ak, V. Blanco. Alteraciones Miocárdicas Subclínicas en los Pacientes con Artritis Reumatoide. *Revista CONAREC*. 2013;31(132):322.

15. Eber Oliva Gutierrez. Artritis Reumatoide: Prevalencia, inmunopatogenia y antígenos relevantes para su diagnóstico. Med Pub Journal, 2012; 18, No. 13. 1-7.
16. Ariana Morales López. Artritis Reumatoide, Revista Médica de Costa Rica y Centroamericana LXX, 2013 (607) 523-528.
17. Elsevier.com. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide (sede Web). Barcelona, España: Elsevier.com; 2010, acceso el 06 de octubre de 2016. Disponible en [www.reumatologíaclinica.org](http://www.reumatologíaclinica.org)
18. SAR.com Actualización de la Guía Práctica clínica en el tratamiento de Artritis Reumatoide. (sede Web) Argentina: SAR.com.2013, acceso el 06 de octubre de 2016. Disponible en: [www.sar.com](http://www.sar.com)
19. Battle E, Bernabeu P, Santos G, Pascual E. Métodos de evaluación clínica en artritis reumatoide. Rev clin Esp.2000; 200(1):8-32.
20. Quinceno, J. Margarita. Artritis Reumatoide: Consideraciones Psicobiológicas. Revista Perspectivas en Psicología. 2011;7(1):30-31.
21. Jorge Alberto Barragán. Artritis Reumatoide en el paciente mayor. Medigraphic. 2010 Vol 9. No. 1, 20-25.
22. Guadalupe Mendoza Vásquez. Artritis Reumatoide y dislipidemias. Medigraphic. 2013 Vol 8, No. 1 p. 12-22.
23. Armando Maccagno. Guía Argentina de Reumatología, Revista Argentina de Reumatología, 2008; 32, 1-88.
24. CENETEC.com, Diagnóstico y tratamiento de Artritis Reumatoide en Adultos (sede Web) México: CENETEC 2010. Acceso el 06 de octubre de 2016. Disponible: [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html).
25. P. Novo, F. Gonzalez, R. Llerena. Enfoque Rehabilitador en la Artritis Reumatoide. Revista Cubana de Reumatología. 2007;9(9):1-4.

**VIII. Anexos:**  
**ANEXO No.1**

**PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

No. REGISTRO: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_ P/A: \_\_\_\_\_  
COMORBILIDADES ASOCIADAS: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_  
EVOLUCION DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: \_\_\_\_\_  
SINTOMATICA: SI: \_\_\_\_ NO: \_\_\_\_ ???  
TRATAMIENTO CON MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD:  
\_\_\_\_\_  
NUMERO DE ARTICULACIONES AFECTADAS: \_\_\_\_\_  
Interfalangicas proximales: \_\_\_\_ Muñeca: \_\_\_\_ Codos: \_\_\_\_ Rodillas \_\_\_\_  
Tobillos: \_\_\_\_ Metacarpofalangicas: \_\_\_\_ Metatarsofalangicas: \_\_\_\_  
Hombro: \_\_\_\_ Columna Cervical: \_\_\_\_

**ECOCARDIOGRAMA PACIENTES CON Y SIN ARTRITIS REUMATOIDE**

VALVULOPATIA: Insuficiencia mitral: \_\_\_\_ Insuficiencia Tricuspidea: \_\_\_\_  
Insuficiencia Aortica: \_\_\_\_ Insuficiencia Pulmonar: \_\_\_\_ Estenosis Mitral \_\_\_\_  
Estenosis Tricuspidea: \_\_\_\_ Estenosis Aortica: \_\_\_\_  
DISFUNCIONES:  
SISTOLICA: \_\_\_\_\_ DIASTOLICA: \_\_\_\_\_  
HIPERTROFIAS VENTRICULARES: CONCENTRICA: \_\_\_\_ EXCENTRICA: \_\_\_\_  
AREAS DE HIPOCINESIA: \_\_\_\_\_ SEGMENTOS.  
AREAS DE ACINESIA: \_\_\_\_\_ SEGMENTOS

## ANEXO No.2

### Consentimiento Informado para Participantes de Investigación

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes. La presente investigación es conducida por el Doctor Gerson Berganza, de la Universidad San Carlos de Guatemala. La meta de este estudio es saber cuáles son las características de los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide con hallazgos patológicos en ecocardiografía que no tienen ninguna comorbilidad asociada.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas. Esto tomará aproximadamente 5 minutos de su tiempo. Lo que conversemos quedara escrito en una hoja de recopilación de datos. La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas a la entrevista serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas. Luego de la entrevista se le asignara una fecha para realizarse un ecocardiograma en las instalaciones de la clínica de ecocardiografía del hospital Regional de Cuilapa.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parece incómodas, tiene usted el derecho de no responderlas.

Desde ya le agradecemos su participación.

Acepto participar voluntariamente en esta investigación, conducida por \_\_\_\_\_. He sido informado (a) de que la meta de este estudio es \_\_\_\_\_. Me han indicado también que tendré que responder unas preguntas en una entrevista, lo cual tomará aproximadamente \_\_\_\_\_ minutos.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona. De tener preguntas sobre mi participación en este estudio, puedo contactar a al Doctor Gerson Berganza al teléfono 4215 1914.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando éste haya concluido. Para esto, puedo contactar al Doctor Gerson Berganza al teléfono anteriormente mencionado.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

### **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA Y ECOCARDIOGRAFÍA PATOLÓGICA**”, para propósitos de consulta académica. Sin embargo quedan reservados los derechos del autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.