

Original

# Manifestaciones extraarticulares en pacientes con artritis reumatoide

Maximar Josefina Vallée-Vásquez<sup>1</sup>, Gerson Jhair Méndez Pérez<sup>1</sup>, Yurilís J. Fuentes-Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Oriente, Departamento de Medicina. Ciudad Bolívar, Venezuela.

## RESUMEN

### Fecha de envío

07/03/2024

### Fecha de aprobación

21/05/2024

### Palabras clave

artritis reumatoide, manifestaciones extraarticulares, factor reumatoide

### Autor para correspondencia

#### Correo electrónico:

maximarvallee@gmail.com  
(M. Vallée-Vásquez)

**Introducción:** La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, caracterizada por poliartritis crónica, aditiva, simétrica, que puede cursar con manifestaciones extraarticulares (MExA) asociadas a una mayor morbimortalidad.

**Objetivo:** de describir las MExA más frecuentes en AR.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados con AR, durante el periodo diciembre 2011-enero 2022.

**Resultados:** Participaron 150 pacientes con AR, con una edad promedio de  $53,7 \pm 12,5$  años, el sexo predominante fue el femenino con 84,6%, el tiempo de evolución de la AR fue de  $7,2 \pm 8,9$  años; en cuanto a las características serológicas, 91,1% tenía Factor reumatoideo positivo y 76,9% tenía anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados positivo. Tanto al ingreso, como en la última consulta los pacientes presentaron alguna manifestación extraarticular (MExA), 61,3% y 70%, respectivamente, siendo las más frecuentes la anemia de los trastornos crónicos (al ingreso 44,6% y en última consulta 50,6%), seguida de nódulos reumatoideos (al ingreso con 8% y en la última consulta 9,3%).

**Conclusiones:** Las MExA se presentaron en 70% de los pacientes, siendo las más frecuentes la anemia y los nódulos reumatoideos. Estos datos muestran los cambios que han tenido la frecuencia de estas MExA en esta enfermedad a través del tiempo.

## Extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis

## ABSTRACT

**Introduction:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory, autoimmune disease, characterized by chronic, additive, symmetrical polyarthritis, which can present with extra-articular manifestations (ExAM), associated with greater morbidity and mortality.

**Objective:** to describe the most frequent ExAM in RA.

**Methods:** a descriptive, cross-sectional and retrospective study was carried out to review the medical records of patients diagnosed with RA, during the period December 2011-January 2022.

**Results:** 150 patients with RA participated, with an average age of  $53.7 \pm 12.5$  years, the predominant sex was female with 84.6%, the evolution time of RA was  $7.2 \pm 8.9$  years; Regarding serological characteristics, 91.1% had positive Rheumatoid Factor and 76.9% had positive antibodies against cyclic citrullinated peptides. Both upon admission and at the last consultation, patients presented some extra-articular manifestation (ExAM), 61.3% and 70%, respectively, with the most frequent being chronic anemia (at admission 44.6% and at last consultation 50.6%), followed by rheumatoid nodules (at admission with 8% and at the last consultation 9.3%).

**Conclusions:** ExAM occurred in 70% of patients, the most frequent being anemia and rheumatoid nodules. These data show the changes in the frequency of ExAM in the disease over time.

### Keywords

Rheumatoid arthritis, extra-articular manifestations, rheumatoid factor

### Corresponding author

Email:

maximarvallee@gmail.com  
(M. Vallée-Vásquez)

**Editor Responsible:** Zoilo Morel<sup>1</sup>

Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Reumatología Pediátrica, San Lorenzo, Paraguay.  
Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Reumatología Pediátrica, Asunción, Paraguay.



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, de etiología autoinmune y causa desconocida, caracterizada por poliartritis crónica que puede llegar a ser discapacitante<sup>1</sup>, pero también puede cursar con manifestaciones extraarticulares<sup>2</sup>.

La AR es la artritis más común, con una prevalencia de 1-2% de la población en todo el mundo, siendo las mujeres las más afectadas. La AR generalmente cursa con poliartritis aditiva, simétrica, con compromiso fundamentalmente de articulaciones interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, carpos y metatarsofalángicas. Además, también puede afectar estructuras musculares no articulares como tendones, ligamentos y fascias, pudiendo comprometer también a otros órganos y tejidos<sup>3</sup>. Aunque la AR es una enfermedad principalmente articular, existen una serie de manifestaciones extraarticulares (MExA) asociadas, como las manifestaciones cardiovasculares, hematológicas, cutáneas, oculares, pleuropulmonares, renales, del sistema neurológico y de los ganglios linfáticos. Estas MExA son en algunos casos, complicaciones graves o resultados de la inflamación sistémica a largo plazo asociada con una mayor morbimortalidad<sup>4</sup>. Casi el 40-50% de los pacientes con AR pueden sufrir algún tipo de MExA al inicio de la enfermedad o durante el curso de esta y la morbilidad varía según los diferentes diseños de estudio y criterios de inclusión<sup>5</sup>. Los nuevos criterios de clasificación de la AR, según ACR/EULAR 2010, *The American College of Rheumatology* y *European League Against Rheumatism*, respectivamente, fueron creados con el objetivo de hacer la detección en una fase precoz de la enfermedad y tratamiento oportuno, se toman en consideración tres dominios: dominio clínico articular, dominio serológico y duración; desde el punto de vista clínico solo se toma en cuenta el sistema musculoesquelético, no se toman en cuenta la afectación de otros sistemas para su clasificación<sup>4,6</sup>. Tradicionalmente las MExA de la AR han sido enumeradas de acuerdo con los sistemas afectados y la frecuencia con que suelen presentarse. Debido a las dificultades para realizar su clasificación, especialmente por el desconocimiento de la etiología de la AR, se propuso distribuir las MExA en cinco clases: 1. Enfermedad reumática sistémica esencial (serositis, vasculitis, nódulos), 2. Relacionadas con la estimulación inmune crónica (anemia, linfadenopatía, síndrome de Felty), 3. Síndromes asociados (Síndrome sicca, alveolitis fibrosante), 4. Complicaciones de la AR (amiloidosis, osteopenia) y 5. Complicaciones inducidas por drogas (éstas pueden ocasionar manifestaciones clínicas especiales o contribuir a las manifestaciones de las clases 2, 3 y 4)<sup>7</sup>. Los factores de riesgo para el desarrollo

de MExA incluyeron edad avanzada, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal (IMC), positividad del factor reumatoideo (FR) y/o anticuerpos antinucleares (ANA) en cualquier momento durante el seguimiento, VSG elevada en forma persistente y presencia de erosiones articulares<sup>8</sup>. Un grupo de pacientes con AR presentan incremento de masa grasa corporal por encima de los valores normales, 65% tienen sobrepeso u obesidad y hasta 50% presenta factores de riesgo tradicionales de sufrir una enfermedad cardiovascular<sup>9</sup>. Se ha descrito que más de la mitad de los pacientes con AR presentan caquexia reumatoide, caracterizada principalmente por pérdida de masa muscular esquelética y de su función muscular, es decir, menor fuerza y rendimiento físico<sup>10</sup>. En las últimas décadas, con el advenimiento de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) como tratamiento de la AR, el pronóstico de los pacientes con AR fue mejorando, encontrándose una menor incidencia de MExA graves en pacientes cuando los pacientes comenzaron a recibir ciclofosfamida, metotrexate (MTX) y corticoides a altas dosis<sup>11</sup>, sin embargo, actualmente se conoce que los corticoides tienen efectos deletéreos a largo plazo, y a tener en cuenta los probables efectos adversos de los FARMEs<sup>12-13</sup>.

Con el pasar del tiempo, las manifestaciones extraarticulares se han visto modificadas por el uso de estas nuevas terapias con FARMEs, por lo cual el objetivo de este estudio fue identificar las diferentes MExA de la AR por aparatos y sistemas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, de corte transversal y retrospectivo. Se revisaron 2.229 historias médicas de pacientes que asistieron a consulta de reumatología del Centro Clínico Universitario de Oriente en Ciudad Bolívar, estado Bolívar, durante el periodo de diciembre 2011 a enero 2022, de éstas, se seleccionaron 182 con diagnóstico de artritis reumatoide, de las cuales se excluyeron 32, debido a que no presentaban exámenes de laboratorios como FR o anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA). De este modo, quedaron para análisis, un total de 150 historias médicas con diagnóstico confirmado de AR según criterios ACR/EULAR 2010.

La recolección de datos se realizó a través de un formulario de Google que incluía datos sociodemográficos (edad, sexo, IMC, etc.) y MExA a estudiar, tanto las evidenciadas en la primera consulta como durante todo el periodo de seguimiento, de allí se generó una

base de datos en el programa *Microsoft Excel*® 2019 para procesamiento y posterior análisis. Las técnicas descriptivas que se usaron fueron: media, desviación estándar, además de distribución de frecuencias. Para los cálculos estadísticos se utilizó el test exacto de Fisher. Se consideró con significancia estadística cuando la p fue menos a 0,05. En este estudio se cumplió con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por la Comisión de Trabajo de Grado de la Universidad de Oriente bajo el número TGM-2023-04-11.

## RESULTADOS

**Tabla 1** Características demográficas.

Características demográficas	n= 150
Edad, años ( $\bar{X} \pm DS$ )	53,7 $\pm$ 12,5
<b>Sexo n (%)</b>	
Femenino	127 (84,6)
Masculino	23 (15,3)
Índice de masa corporal ( $\bar{X} \pm DS$ )	26,1 $\pm$ 4,8
Edad al inicio de la AR* ( $\bar{X} \pm DS$ )	46,7 $\pm$ 13,3
Edad en el diagnóstico de AR ( $\bar{X} \pm DS$ )	47,6 $\pm$ 13,4
Tiempo de evolución en años ( $\bar{X} \pm DS$ )	7,2 $\pm$ 8,9
Hábito tabáquico en algún momento n (%)	67 (44,6)
Fumador actual n (%)	20 (13,3)
Índice paquete/año ( $\bar{X} \pm DS$ )	20,1 $\pm$ 22,5
Positividad para factor reumatoide** n (%)	134 (91,1)
Positividad para ACPA*** n (%)	80 (76,9)
Positividad para ANA <sup>β</sup> n (%)	8 (5,3)

Fuente: Hoja de recolección de datos.

\*AR: artritis reumatoide. \*\*El cálculo se basó en 147 pacientes que se realizaron el FR de los cuales solo 134 resultaron positivos; \*\*\*ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados. El cálculo se basó en 104 pacientes que se realizaron el ACPA; <sup>β</sup>ANA: anticuerpos antinucleares. El cálculo se basó en 32 pacientes que se realizaron el ANA.

**Tabla 2** Características demográficas.

Características demográficas	n= 150
<b>Positividad de PCR*, n (%)</b>	
Al ingreso1	66/86 (76,4)
En última consulta2	36/58 (62,1)
<b>Elevación de VSG**, n (%)</b>	
Al ingreso3	78/102 (76,4)
En última consulta4	59/84 (70,2)
DAS-28*** al ingreso ( $\bar{X} \pm DS$ )	5,6 $\pm$ 1,3
DAS-28 en última consulta5 ( $\bar{X} \pm DS$ )	4,1 $\pm$ 1,8
FARMES <sup>β</sup> sintéticos, n (%)	150 (100)
Metotrexate	145 (96,7)
Leflunomida	33 (22)
Sulfasalazina	10 (6,6)
<b>Antimaláricos</b>	
Cloroquina	30 (20)
Hidrocloroquina	9 (6)
FARMES <sup>β</sup> biológicos, n (%)	22 (14,7)
Anti-TNF- $\alpha$ , n (%)	21 (14)
Rituximab, n (%)	2 (1,3)

Fuente: Hoja de recolección de datos.

\*PCR: proteína C reactiva; \*\*VSG: velocidad de sedimentación globular; \*\*\*DAS-28: *Disease Activity Score* – 28 articulaciones). <sup>β</sup>FARMES: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad;  $\alpha$ Anti TNF- $\alpha$ : *inhibitor tumor necrosis factor*  $\alpha$  (inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa). 1El cálculo se basó en los 86 pacientes que se realizaron el PCR en la primera consulta; 2El cálculo se basó en los 58 pacientes que se realizaron PCR en la última consulta; 3El cálculo se basó en 102 pacientes que se realizaron VSG en la primera consulta; 4El cálculo se basó en los 84 pacientes que se realizaron la VSG en la última consulta. 5El cálculo se basó en los 66 pacientes que tenían DAS-28 en la última consulta.

**Tabla 3** Manifestaciones extraarticulares al momento de la primera consulta.

MExA* al ingreso n (%)	Total n= 150
<b>Hematológicas</b>	
Anemia	67 (44,6)
Leucocitosis	25 (16,6)
Leucopenia	3 (2)
Trombocitosis	15 (10)
Trombocitopenia	1 (0,6)
Neutrofilia	3 (2)
Linfopenia	1 (0,6)
<b>Cardiovasculares</b>	
Pericarditis	1 (0,6)
<b>Piel</b>	
Nódulos reumatoideos	12 (8)
Vasculitis	1 (0,6)
<b>Oculares</b>	
Ojo seco**	4 (2,6)
<b>Pleuropulmonares</b>	
EPID***	1 (0,6)

Fuente: Hoja de recolección de datos.

\*MExA: Manifestaciones extraarticulares de la AR; \*\*Ojo seco asociado con Síndrome de Sjögren; \*\*\*EPID: Enfermedad intersticial pulmonar difusa.

**Tabla 4** Manifestaciones extraarticulares acumuladas para la última consulta.

MExA* al ingreso n (%)	n=150
<b>Hematológicas</b>	
Anemia	76 (50,6)
Leucocitosis	28 (18,6)
Leucopenia	5 (3,3)
Trombocitosis	20 (13,3)
Trombocitopenia	1 (0,6)
Neutrofilia	4 (2,6)
Linfopenia	1 (0,6)
<b>Cardiovasculares</b>	
Pericarditis	1 (0,6)
<b>Piel</b>	
Nódulos reumatoideos	14 (9,3)
Vasculitis	1 (0,6)
<b>Oculares</b>	
Ojo seco**	4 (2,6)
Quieste conjuntival	1 (0,6)
<b>Pleuropulmonares</b>	
EPID***	1 (0,6)
<b>Neurológicas</b>	
Neuralgia del occipital	1 (0,6)

Fuente: Hoja de recolección de datos.

\*MExA: Manifestaciones extraarticulares de la AR; \*\*asociado con Síndrome de Sjögren, \*\*\*EPID: Enfermedad intersticial pulmonar difusa.

La muestra estudiada estuvo representada por 150 pacientes con diagnóstico de AR, la edad promedio de los pacientes al momento del estudio fue 53,7 $\pm$ 12,5 años, el sexo más afectado fue el femenino con 84,6%. La edad al inicio de la enfermedad tuvo un promedio de 46,7 $\pm$ 13,3 años, y el tiempo de evolución de la AR fue de 7,2 $\pm$ 8,9 años. De la población estudiada, 44,6% tuvo antecedentes de hábitos tabáquicos en algún momento, sin embargo, 13,3% eran fumadores actualmente. En cuanto a la serología, presentaron positividad de FR, ACPA y ANA en 91,1%, 76,9% y 5,3%, respectivamente (Tabla 1).

**Tabla 5** Manifestaciones extraarticulares acumuladas para la última consulta y la positividad de factor reumatoide.

MExA* acumuladas n (%)	n=103**	FR Positivo n=96	FR negativo n=7	FR (Títulos altos) <sup>∞</sup> n=27	p <sup>β</sup>
<b>Hematológicas</b>					
Anemia	75 (72,8)	71 (73,9)	4 (57,1)	22 (81,4)	0,3862
Leucocitosis	28 (27,1)	26 (27,1)	2 (28,5)	9 (33,3)	1
Leucopenia	5 (4,8)	4 (4,1)	1 (14,2)	1 (3,7)	0,3018
Trombocitosis	20 (19,4)	19 (19,7)	1 (14,2)	10 (37)	1
Trombocitopenia	1 (0,9)	1 (1,04)	0	0	1
Neutrofilia	4 (3,8)	4 (4,1)	0	1 (3,7)	1
Linfopenia	1 (0,9)	1 (1,04)	0	0	1
<b>Cardiovasculares</b>					
Pericarditis	1 (0,9)	0	1 (14,2)	0	0,068
<b>Piel</b>					
Nódulos reumatoideos	14 (13,5)	13 (13,5)	1 (14,2)	1 (3,7)	1
Vasculitis	1 (0,9)	1 (1,04)	0	0	1
<b>Oculares</b>					
Ojo seco***	3 (2,9)	3 (3,1)	0	0	1
Quiste conjuntival	1 (0,9)	1 (1,04)	0	1 (3,7)	1
<b>Neurológicas</b>					
Neuralgia del occipital	1 (0,9)	26 (27,1)	0	1 (3,7)	1
<b>Pleuropulmonares</b>					
EPID****	1 (0,9)	19 (19,7)	0	0	1

Fuente: Hoja de recolección de datos.

\*MExA: Manifestaciones extraarticulares de la AR.; \*\*De los 105 pacientes que presentaron MExAs acumuladas para la última consulta, solo 103 presentaban resultados de FR.; \*\*\*asociado con Síndrome de Sjögren; \*\*\*\*EPID: Enfermedad intersticial pulmonar difusa; ∞ Títulos altos de FR: 4 veces el valor normal establecido por el laboratorio; βTest exacto de Fisher.

**Tabla 6** Manifestaciones extraarticulares acumuladas para la última consulta y la positividad de ACPA. Centro Clínico Universitario de Oriente, diciembre 2011 a enero 2022.

MExA* acumuladas n (%)	n=79**	ACPA Positivo n=59	ACPA negativo n=20	ACPA (Títulos altos) <sup>∞</sup> n=20	p <sup>β</sup>
<b>Hematológicas</b>					
Anemia	57 (72,1)	44 (74,5)	13 (65)	16 (80)	0,4047
Leucocitosis	24 (30,3)	17 (28,8)	7 (35)	5 (25)	0,5882
Leucopenia	4 (5)	3 (5,1)	1 (5)	3 (15)	1
Trombocitosis	15 (18,9)	11 (18,6)	4 (20)	6 (30)	1
Trombocitopenia	1 (1,2)	1 (1,7)	0	0	1
Neutrofilia	4 (5)	1 (1,7)	3 (15)	0	1
Linfopenia	1 (1,2)	1 (1,7)	0	0	1
<b>Cardiovasculares</b>					
Pericarditis	1 (1,2)	1 (1,7)	0	0	1
<b>Piel</b>					
Nódulos reumatoideos	7 (8,8)	6 (10,1)	1 (5)	2 (10)	0,6719
Vasculitis	1 (1,2)	1 (1,7)	0	1 (5)	1
<b>Oculares</b>					
Ojo seco***	3 (3,7)	3 (5,1)	0	2 (10)	0,5673
Quiste conjuntival	1 (1,2)	1 (1,7)	0	1 (5)	1
<b>Neurológicas</b>					
Neuralgia del occipital	1 (1,2)	1 (1,7)	0	1 (5)	1
<b>Pleuropulmonares</b>					
EPID****	1 (1,2)	0	1 (5)	0	0,2532

Fuente: Hoja de recolección de datos.

\*MExA: Manifestaciones extraarticulares de la AR.; \*\*De los 105 pacientes que presentaron MExA acumuladas para la última consulta, solo 79 presentaron resultados de ACPA; \*\*\*Asociado con Síndrome de Sjögren; \*\*\*\*EPID: Enfermedad intersticial pulmonar difusa; ∞ Títulos altos de FR: 4 veces el valor normal establecido por el laboratorio; βTest exacto de Fisher.

Al momento del ingreso, 76,4% presentó positividad de proteína C reactiva (PCR) y elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en la primera consulta, con DAS-28 promedio de 5,6±1,3, mientras que para la última consulta el DAS-28 fue en promedio de 4,1±1,8. Todos los pacientes fueron tratados con FARMES sintéticos, 96,7% había usado MTX y 14,7% recibió tratamiento con FARMES biológicos (Tabla 2).

Del total, 92 pacientes (61,3%) presentó MExA al ingreso, siendo la anemia la más frecuente 44,6%. Las

otras MExA más frecuentes fueron la leucocitosis con 16,6%, trombocitosis con 10% y los nódulos reumatoideos con 8% (Tabla 3); 70% de los pacientes presentaron al menos una MExA para la última consulta, las manifestaciones hematológicas fueron las más frecuentes con anemia en 50,6%, leucocitosis con 18,6% y trombocitosis con 13,3%. Por otra parte, los nódulos reumatoideos representaron el cuarto lugar con 9,3% de los pacientes (Tabla 4).

Al comparar las MExA hematológicas, cardiovascu-

lares, cutáneas, oculares, neurológicas y pleuropulmonares de acuerdo con la positividad del FR y/o ACPA al momento de la última consulta entre los pacientes, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5 y Tabla 6).

Tabla 6.: Manifestaciones extraarticulares acumuladas para la última consulta y la positividad de ACPA. Centro Clínico Universitario de Oriente, diciembre 2011 a enero 2022.

## DISCUSIÓN

El presente estudio investiga la frecuencia de MExA en pacientes con AR en Ciudad Bolívar, estado Bolívar, con un área de influencia de cerca de 400.000 habitantes, ubicada en la región suroriental de Venezuela. De un total de 150 pacientes, 84,6% correspondía al sexo femenino, principalmente entre la quinta y la séptima década de vida, consistente con estudios previos<sup>8</sup>, notándose como dato indirecto el retraso diagnóstico de casi un año en promedio al contrastar la edad de inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico, la evolución de esta población era por encima de los cinco años, datos importantes para analizar los resultados obtenidos.

En este estudio, el índice de masa corporal (IMC) fue de  $26,1 \pm 4,8$  (Tabla 1), ubicándose en rangos de sobrepeso según el Centro para el Control y Prevención de enfermedades (CDC), datos semejantes a los descritos en una revisión sueca por Ajeganova et al., con 1.596 pacientes donde se demostró un IMC  $26,0 \pm 4,5$  luego de 14 años de seguimiento, asociándose con peor pronóstico de la enfermedad<sup>14</sup>.

Se conoce ampliamente el papel del hábito tabáquico en el desarrollo o predisposición a MExA, en el presente trabajo se obtuvo que 44,6% de personas manifestaron hábito tabáquico alguna vez, mientras que 13,3% eran fumadores actuales, es conocido que este es un factor de riesgo para peor pronóstico de la AR<sup>15</sup> y escasa respuesta al tratamiento en AR.

En cuanto a los marcadores serológicos de AR en este estudio, 91,1% presentó positividad para el FR, coincidiendo de esta forma con otros estudios como el de Quintero et al., en Cuba donde el 90,9% de los pacientes tenían FR positivo<sup>16</sup>. Los ACPA estuvieron positivos en 76,9% de los pacientes, contrastando por lo descrito en un estudio peruano por Flores en donde solo 34,2% tenían positividad del ACPA(17). Por otro lado, la positividad para ANA se obtuvo en un 5,3%, una cifra que contrasta con lo reportado por Turesson

et al.<sup>15</sup>, donde se evidenció su positividad en 52,4%, esto probablemente se explica porque estaban estudiando solo pacientes con MExA en donde estos anticuerpos son más frecuentes, en ese mismo estudio, como se conocía, la positividad del FR y ANA estuvieron asociados con un incremento de riesgo para presentar MExA.

Es conocido que los reactantes de fase aguda se encuentran elevados cuando hay actividad en AR, los hallazgos del presente estudio muestran positividad de la PCR y elevación de la VSG en más de 2 tercios de los pacientes, como se ve en casi todas las cohortes de AR y también el estudio peruano de Bonifacio y Cantorín<sup>18</sup>, en donde 85% de los pacientes evaluados presentó elevación de la PCR y la VSG.

Es importante señalar que las estrategias de *treat-to-target*<sup>19</sup>, guías de manejo de AR<sup>20</sup> y otros estudios regionales como el de Martire et al.<sup>21</sup>, apoyan que el DAS-28  $< 2.6$  está relacionado con mejoría clínica evidente y se traduce en remisión de la enfermedad. En un trabajo presentado por Salinas et al.<sup>22</sup>, el puntaje de DAS-28 promedio fue de 4,03 para una actividad moderada, mientras que en el presente estudio, el DAS-28 inicial fue en promedio de  $5,6 \pm 1,3$  al ingreso para una actividad alta y  $4,1 \pm 1,8$  para la última consulta para una actividad moderada, un control no óptimo en términos generales, sin embargo, están incluidos todos los pacientes con AR sin discriminar por variables como adherencia terapéutica.

Todos los pacientes con AR deben estar tratados con FARMES, sin embargo, en algunos estudios como el realizado en una cohorte colombiana por Piñeros et al.<sup>23</sup>, se obtuvo que 73,1% de los pacientes recibieron FARMES sintéticos, un porcentaje más bajo que nuestro trabajo en donde 100% de los pacientes usaba estos fármacos, siendo el MTX el pilar del tratamiento en ambos estudios, como recomiendan las guías de tratamiento de AR<sup>20</sup>.

Es variable la frecuencia de MExA de acuerdo con diversas literaturas, por la falta de estandarización y varias escalas para describirlas o clasificarlas. Tras la revisión de las historias clínicas, se encontró que 70% de los pacientes presentaron al menos alguna MExA a lo largo de la evolución de su enfermedad, cifra más elevada que la reportada por Hochberg et al.<sup>(24)</sup>, en donde las MExA estuvieron presentes en 47,5% de los 16.752 pacientes evaluados. Igualmente Chen et al.<sup>11</sup>, reportaron que las MExA estuvieron presentes en 44,7% de 519 pacientes analizados.

En este estudio, las manifestaciones hematológicas

fueron las MExA más comunes, destacando la anemia de los trastornos crónicos con 44,6% en la primera consulta y 50,6% como manifestación acumulada. Esto contrasta con lo descrito por Hochberg et al., que solo la encontraron en 11,6% recalcando que, de igual manera se encuentra entre sus MExA más comunes<sup>24</sup>. Según Van Doornum et al.<sup>25</sup>, la mitad de los pacientes con AR presentaron manifestaciones cardiovasculares entre las que destacaron en orden de frecuencia, la pericarditis, la miocarditis e insuficiencia cardíaca congestiva. En nuestro estudio, solo un paciente presentó pericarditis como MExA.

En relación con las manifestaciones cutáneas, específicamente los nódulos reumatoideos, se encontraron al ingreso en 8% y para la última consulta en 9,3%, una cifra un poco más elevada que los resultados mostrados en el seguimiento de 46 años de Turesson et al.<sup>15</sup>, donde solo se observaron en 3,4%, mientras que en el trabajo de Quintero et al., se manifestaron en 51,5%<sup>16</sup>. Por otra parte, en el presente estudio, la vasculitis fue de las MExA menos comunes con 0,6%, concordante con lo encontrado por Turesson et al., con 1,5%<sup>15</sup>.

En la literatura, la queratoconjuntivitis seca junto con la xerostomía se presenta en un 10% de los pacientes en forma de Síndrome de Sjögren, el cual se encontró en nuestro trabajo expresado como manifestación ocular de ojo seco asociado a Síndrome de Sjögren, representando 5,1%, siendo la MExA más frecuente en este sistema<sup>5</sup>.

La EPID fue la única manifestación del sistema pleuropulmonar presente en los pacientes que conformaron el presente estudio, ubicándose entre los porcentajes más bajos con 0,6%, resultado similar al obtenido por Quintero et al., donde solo encontraron dos pacientes con fibrosis pulmonar y bronquiectasias que representaron 6,1%<sup>16</sup> y contrastante con lo encontrado por Liotté, en donde la EPID estuvo presente en 20% de los pacientes estudiados<sup>26</sup>. En el estudio de Morales, et al. donde se evaluaron 73 pacientes con diagnóstico de AR, 34,2% presentó neuropatía periférica como principal MExA del sistema neurológico, en nuestro estudio por el contrario, solamente se encontró un caso de neuralgia de occipital, 0,9%, el cual clínicamente no se atribuyó a otras causas por lo que se clasificó como una MexA<sup>27</sup>, sin embargo la falta de unificación de criterios es especialmente inherente a este sistema.

Está demostrado en estudios y observaciones previas, que la positividad de FR, ACPA y/o ANA están asociados a un incremento en el riesgo de padecer MexA<sup>11,28</sup>. En este estudio, el predominio de las MExA

frecuentes como la anemia de los trastornos crónicos fue más frecuente en los pacientes con FR positivo y/o ACPA positivo. Y aunque en general en algunas MExA se encontró la presencia de positividad de FR y/o ACPA, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, tal vez por el tamaño muestral.

Ciertas limitaciones se presentaron en este estudio, las cuales deberían ser conocidas y evaluadas para futuras investigaciones. La mayor de ellas, ser un estudio de tipo retrospectivo, de revisión de historias clínicas en donde no hay necesariamente estandarización de la información y algunos datos pueden estar incompletos, sin embargo, esto permitió evaluar el historial de los pacientes en un periodo de 11 años en una consulta externa de Reumatología. El alto costo de paraclínicos como ACPA y ANA, dificultaron su disponibilidad a la hora de realizar el análisis de estos parámetros con la presencia o no de MExA.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con diagnóstico de AR evaluados en este estudio son mayoritariamente del sexo femenino y con una edad comprendida entre la sexta y la séptima década de vida. Las MExA son comunes en la población estudiada, presentándose en 70% de los pacientes estudiados, siendo las más frecuentes las hematológicas y las cutáneas, donde la anemia normocítica normocrómica y los nódulos reumatoideos, respectivamente, representaron el mayor porcentaje. Las MExA observadas con mayor frecuencia no fueron de gravedad como se observaba una década atrás, resultados probablemente atribuible al reciente uso de FARMES y un mejor tratamiento de la enfermedad en general.

## EDITOR RESPONSABLE

Dr. Zoilo Morel.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

MJVV y GJMP: redacción del manuscrito, recolección y análisis de datos. YJFS: diseño metodológico y revisión del manuscrito.

## FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No se recibió financiación en la elaboración de este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hernández García C, Martínez-Prada C. Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. *Inf Ter Nac Salud.* 2009;33:99-109.
- Lagrutta M, Alle G, Parodi RL, Greca AA. Manifestaciones extra-articulares graves de artritis reumatoide en ausencia de artritis activa, tras remisión espontánea sostenida. Presentación de un caso. *Reumatol Clínica [Internet].* 1 de julio de 2016;12(4):223-5. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-manifestaciones-extraarticulares-graves-artritis-reumatoide-articulo-S1699258X15001369>.
- Cojocarú M, Cojocarú IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Bucur).* 2010 Dec;5(4):286-91.
- Turesson C, Matteson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 May;16(3):206-11. doi: <https://doi.org/10.1097/00002281-200405000-00007>.
- Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, Matteson EL. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):54-8. doi: <https://doi.org/10.1002/art.10705>.
- Toro-Gutiérrez CE, Arbeláez-Cortés A, Fernández-Aldana AR, Mejía-Romero RA, Méndez Patarroyo P, Quintana L. G, et al. Guía de práctica clínica para la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide. Asociación Colombiana de Reumatología, 2022. abril-junio 2024;31(2):205-222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.02.001>.
- Bacon PA. Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Allied Cond.* 1989;19(2):49-51.
- Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol.* 2011 Jun;38(6):983-9. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.101133>.
- Puente Torres L, Hurtado Torres GF, Abud Mendoza C, Bravo Ramírez A. Evaluación del estado nutricional en una población mexicana de pacientes adultos con artritis reumatoide [Assessment of nutritional status in a Mexican population of adult patients with rheumatoid arthritis]. *Nutr Hosp.* 2009 Mar-Apr;24(2):233-8.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul;39(4):412-23. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>.
- Chen X, Zhang M, Wang T, Li Y, Wei M. Influence factors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Open Med (Wars).* 2020 Aug 26;15(1):787-795. doi: <https://doi.org/10.1515/med-2020-0217>.
- Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther.* 2017 Nov;39(11):2216-2229. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.09.011>.
- McKendry RJ. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997 Nov;23(4):939-54. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70367-7](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70367-7).
- Ajeganova S, Andersson ML, Hafström I; BARFOT Study Group. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Jan;65(1):78-87. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.21710>.
- Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003 Aug;62(8):722-7. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.62.8.722>.
- Quintero Rodríguez HJ, Pila Pérez R, Pila Peláez R, Hernández Benedicto R. Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide. *AMC [Internet].* 2008 Feb [citado 2024 Jun 19];12(1): . Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci-arttext&pid=S1025-02552008000100008&lng=es>.
- Flores, A. Manifestaciones extraarticulares asociados a la artritis reumatoidea en el Hospital Regional de Ica, 2020. Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano, Escuela Académico Profesional de Medicina Humana, Universidad Continental, Huancayo, Perú. 2022. Disponible en: [https://repositorio.continental.edu.pe/bitstream/20.500.12394/11546/2/IV\\_FCS\\_502\\_TE\\_Flores\\_Huamani\\_2022.pdf](https://repositorio.continental.edu.pe/bitstream/20.500.12394/11546/2/IV_FCS_502_TE_Flores_Huamani_2022.pdf)
- Bonifacio Briceño M, Cantorín Alvarado R. Manifestaciones extra-articulares en pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Regional Docente "Daniel Alcides Carrión" - Huancayo de enero del 2005 a diciembre del 2012. Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano. Univ Nac del Centro del Perú. 2013. Disponible en: [https://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12894/513/TMH\\_71.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12894/513/TMH_71.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis - are we there yet? *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Mar;15(3):180-186. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0170-5>.
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Jul;73(7):924-939. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.24596>.
- Martire MV, Marino Claverie L, Duarte V, Secco A, Mammani M. Factores asociados a remisión sostenida en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol clínica,* 2015;11(4):237-241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.09.001>.
- Haye Salinas MJ, Retamozo S, Vitorazzi L, Peano N, Díaz Cuiza PE, Castañón Menescardi MS, et al. Anticuerpo anticitrulina y manifestaciones extra articulares en artritis reumatoidea. *Medicina (B. Aires) [Internet].* 2013 Feb [citado 2024 Jun 19]; 73(1):21-25. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci-arttext&pid=S0025-76802013000100004&lng=es>.
- Piñeros Castillo JA, Arévalo Roa HO, Muñoz-Galindo IM. Resultados de gestión en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide en una institución de atención integral especializada en Colombia. *Rev Colomb Reumatol.* 2022;29(2):93-100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.01.009>.
- Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr Med Res Opin.* 2008 Feb;24(2):469-80. doi: <https://doi.org/10.1185/030079908x261177>.
- Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):862-73. doi: <https://doi.org/10.1002/art.10089>.
- Lioté H. Manifestations respiratoires spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde: "le poumon rhumatoïde" [Pulmonary manifestation of rheumatoid arthritis]. *Rev Mal Respir.* 2008 Oct;25(8):973-88. French. doi: [https://doi.org/10.1016/s0761-8425\(08\)74414-0](https://doi.org/10.1016/s0761-8425(08)74414-0).
- Morales VCE, Santos MR, García BV, et al. Neuropatía periférica en pacientes con artritis reumatoide. *Arch Neurocién.* 2009;14(1):22-26.
- Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford).* 1999 Jul;38(7):668-74. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.7.668>.