



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

*Análisis de las causas de mortalidad en
pacientes con enfermedades articulares
inflamatorias crónicas y autoinmunes
sistémicas en un hospital terciario entre
2011 y 2020*

Presentado por: Lidia Serra Serra

Tutor: Dr. José Ivorra Cortés

Cotutora: Dra. Elvira Vicens Bernabeu

*A mi tutor, el Dr. Ivorra, a mi cotutora, la Dra. Vicens y a la Dra. Grau; por su ayuda,
dedicación, paciencia y disposición.*

Índice

Índice de acrónimos	4
Índice de tablas	5
Índice de figuras	6
1. Resumen	7
2. Introducción	9
2.1 Artritis Reumatoide	9
2.2 Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome Antifosfolípido	12
2.3 Espondilitis Anquilosante	13
2.4 Artritis Psoriásica	14
2.5 Vasculitis	15
2.6 Síndrome de Sjögren	17
2.7 Polimialgia reumática	19
2.8 Síndrome RS3PE	20
3. Objetivos	22
4. Material y método	23
4.1 Diseño del estudio	23
4.2 Contexto	23
4.3 Participantes	23
4.3.1 Muestra	23
4.3.2 Criterios de inclusión	23
4.3.3 Criterios de exclusión	23
4.4 Variables de estudio	24
4.5 Fuente de datos	24
4.6 Sesgos	24
4.7 Análisis estadístico	25
4.8 Consideraciones éticas	25
5. Resultados	26
5.1 Estudio descriptivo	26
5.1.1 Descriptivo general	26
5.1.2 Descriptivo por sexo y grupos de edad	27
5.1.3 Descriptivo por diagnóstico	31
5.1.4 Descriptivo por causa de muerte	36
5.2 Estudio multivariante	39
6. Discusión	41

7. Conclusiones	47
8. Referencias bibliográficas	48
9. ANEXO I: Autorización CEIC	54
10. ANEXO II: Póster	55

Índice de acrónimos

- AINE: antiinflamatorio no esteroideo
- AR: artritis reumatoide
- APs: artritis psoriásica
- EA: espondilitis anquilosante
- ECV: enfermedad cardiovascular
- FAME: fármaco modificador de la enfermedad
- IFD: interfalángica distal (articulación)
- IFP: interfalángica proximal (articulación)
- LES: lupus eritematoso sistémico
- MCF: metacarpofalángica (articulación)
- MTX: metotrexato
- NIRMD: non inflammatory rheumatic and muskuloskeletal diseases
- PAN: poliarteritis nodosa
- PCR: proteína C reactiva
- RS3PE: sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema con fovea
- SAF: síndrome antifosfolípido
- SNC: sistema nervioso central
- VSG: velocidad de sedimentación globular

Índice de tablas

- Tabla 1: Estudio general de las variables cuantitativas
- Tabla 2: Distribución de la muestra por grupos de edad y sexo
- Tabla 3: Presencia de evento cardiovascular en función del sexo.
- Tabla 4: Estudio descriptivo de las variables cuantitativas en función del sexo
- Tabla 5: Estudio descriptivo de la causa de *exitus* en función del sexo
- Tabla 6: Hábito tabáquico analizado por sexo.
- Tabla 7: Estudio descriptivo de las variables cuantitativas en función del diagnóstico.
- Tabla 8: Estudio descriptivo del sexo en función del diagnóstico
- Tabla 9: Estudio descriptivo de la causa de *exitus* en función del diagnóstico χ^2 $p=0,004$
- Tabla 10: Análisis descriptivo de las variables cuantitativas en función de la causa de *exitus*.
- Tabla 11: Análisis descriptivo del sexo en función de la causa de *exitus* χ^2 $p=0,047$.
- Tabla 12: Análisis del hábito tabáquico en función de la causa de *exitus*.
- Tabla 13: Regresión logística
- Tabla 14: Principales causas de muerte en España en 2018 (*Ministerio de Sanidad. Patrones de mortalidad en España, 2018. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2021*)
- Tabla 15: Tasa de mortalidad por 100.000 habitantes según la edad en España en 2018 (*Ministerio de Sanidad. Patrones de mortalidad en España, 2018. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2021*)

Índice de figuras

- Figura 1: Distribución de la mortalidad según sexo y grupo de edad
- Figura 2: Distribución de la mortalidad en función de la causa de *exitus*
- Figura 3: Distribución de la mortalidad en función del diagnóstico
- Figura 4: Figura 4: Desglose de “Otros diagnósticos”, n=10.

1. Resumen

- **Fundamento y objetivo:** los pacientes con enfermedades articulares inflamatorias crónicas y autoinmunes sistémicas tienen una esperanza de vida disminuida con respecto a la población general, con la que comparten la mayoría de las causas de muerte: enfermedad cardiovascular o cáncer. El objetivo es analizar cuáles son las causas de muerte en las diferentes enfermedades reumáticas en nuestra cohorte y, secundariamente, explorar los factores asociados a las mismas.
- **Material y método:** se ha realizado un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de una muestra de 73 pacientes fallecidos, de los que se disponía de diagnóstico, comorbilidades e información sobre tratamientos administrados.
- **Resultados:** la edad media al momento del *exitus* de los 73 pacientes era 72'51 (+/-11'04) años. De ellos, un 56'2% padecía artritis reumatoide, un 16'4%, espondiloartritis, un 8'2%, LES y un 5'5% artritis psoriásica. La causa del *exitus* fue en el 28'8% de pacientes el cáncer, en el 24'7% la infección, y en el 24'7% la enfermedad cardiovascular (ECV). En un análisis con regresión logística, se observó que la causa de la muerte se asociaba con el tipo de enfermedad y con la edad. Los pacientes con espondilitis presentaban una mayor frecuencia de neoplasia como causa del *exitus*.
- **Conclusiones:** los pacientes en nuestra cohorte fallecen principalmente por neoplasias, ECV e infecciones, teniendo esta última causa mayor protagonismo que en la población general. La muerte por neoplasias se produjo a edades más tempranas (66'1 +/-9'57) que por ECV e infecciones. En los pacientes con espondilitis, la principal causa de la muerte han sido las neoplasias.

Palabras clave: mortalidad, causa de muerte, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, neoplasia

Abstract

- **Objectives:** Patients suffering from rheumatic diseases have a significantly decreased life expectancy, even though they share the same causes of death as the general population, such as heart disease or cancer. Our aim is to determine the causes of death in our sample and what factors may have been associated with it.
- **Method:** We conducted a descriptive, observational and retrospective study based on a group of 73 deceased patients, of whom we knew diagnosis, comorbidity and treatment.
- **Results:** Our patients died at an average age of 72'51 (+/-11'04) years. 56.2% of them suffered from rheumatoid arthritis, 16.4%, were diagnosed with spondyloarthritis, 8.2% with systemic lupus erythematosus and 5.5% of them with psoriatic arthritis. The main causes of death were: cancer (28.8%), sepsis (24.7%) and heart disease (24.7%). Logistic regression models were subsequently used to determine that the cause of death was associated with age and diagnosis. Patients suffering from ankylosing spondylitis died predominantly from cancer.
- **Conclusions:** The patients in our sample died mainly of cancer, heart disease and infection, the latter playing a more determining role than with the general population. Patients who died of cancer were, on average, the youngest (66'1 +/-9'57 years). The main cause of death in patients with ankylosing spondylitis was cancer.

Key words: mortality, cause of death, rheumatoid arthritis, lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, malignancy

2. Introducción

Las enfermedades articulares inflamatorias crónicas y autoinmunes sistémicas constituyen un grupo heterogéneo de patologías que se caracterizan por una alteración del sistema inmune y la consiguiente inflamación sistémica y afectación multiorgánica. Suponen una pérdida de la capacidad funcional para el paciente y una mayor tasa de mortalidad con respecto a la población general. [\(1\)](#)

2.1 Artritis Reumatoide

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica sistémica, predominantemente articular, cuyo signo característico es la sinovitis persistente, generalmente en articulaciones periféricas y de forma simétrica, capaz de producir la destrucción del cartílago articular y deformidades óseas [\(2\)](#). Afecta a alrededor del 1% de la población, su máxima incidencia se sitúa entre los 40 y 60 años (aunque puede aparecer a cualquier edad) y predomina en la mujer en una proporción 3:1 con respecto al varón. La lesión microvascular y el aumento de las células de revestimiento sinovial parecen ser las lesiones más precoces. La sinovial reumatoide va engrosando y forma vellosidades que hacen relieve en la cavidad articular (hipertrofia vellosa de la sinovial). El tejido sinovial se adhiere a los bordes del cartílago hialino y se transforma en un tejido de granulación o *pannus*, que progresivamente destruye y reemplaza el cartílago. [\(3\)](#) [\(2\)](#)

La clínica típica es de poliartritis inflamatoria simétrica y bilateral con afectación de pequeñas y grandes articulaciones. Los síntomas específicos aparecen generalmente de forma gradual en varias articulaciones, especialmente muñecas, manos, rodillas y pies y de forma simétrica [\(2\)](#). Se trata de una poliartritis crónica, simétrica, aditiva, erosiva, deformante y anquilosante. Las muñecas se afectan en casi todos los casos, al igual que la articulación metacarpofalángica (MCF) o interfalángica proximal (IFP). La afectación de las articulaciones interfalángicas distales (IFD) y del esqueleto axial (excepto región cervical) suele ser infrecuente [\(2\)](#). El diagnóstico precoz y tratamiento efectivo es clave para frenar la progresión y mejorar el pronóstico de la enfermedad.

En cuanto a las manifestaciones extraarticulares, la más frecuente son los nódulos reumatoides (20% de los pacientes). La vasculitis reumatoide [\(4\)](#) puede ser variada, aunque la más frecuente es la vasculitis necrosante, similar a la PAN y sus manifestaciones isquémicas pueden localizarse en órganos como la piel (necrosis o ulceración), el tejido nervioso periférico o el mesenterio, en forma de infarto visceral. Aunque su incidencia ha disminuido, su mortalidad sigue siendo elevada [\(4\)](#).

Las manifestaciones pulmonares se observan sobre todo en el varón, incluyendo: enfermedad pulmonar intersticial difusa (la más frecuente), la pleuritis, la bronquiolitis obliterante, los nódulos pulmonares, que pueden cavitarse y producir neumotórax o fístulas broncopleurales y la hipertensión pulmonar, infrecuente, pero grave [\(5\)](#). Las alteraciones cardíacas incluyen la pericarditis, que puede evolucionar hasta una pericarditis constrictiva o bloqueos por granulomas en el sistema de conducción. Es importante destacar, por su papel en el riesgo de infecciones y, en consecuencia, en la mortalidad, el Síndrome de Felty [\(6\)](#), que consiste en la asociación de AR, esplenomegalia y neutropenia. Se asocia a títulos elevados de Factor Reumatoide (FR) y a HLA-DR4. En la mayoría de pacientes, se suele acompañar de adelgazamiento, fiebre, pigmentación cutánea, neuropatía, adenopatías, pleuritis, anemia y trombocitopenia. El riesgo de infecciones es considerable. La nefropatía es relativamente frecuente y se relaciona con amiloidosis, vasculitis o toxicidad farmacológica. Si atendemos a las manifestaciones hematológicas, la anemia es la más frecuente y es preciso reseñar el riesgo aumentado de trastornos proliferativos, como el linfoma o la leucemia de linfocitos grandes granulares, por su repercusión en la mortalidad de nuestros pacientes [\(7\)](#).

El tratamiento farmacológico incluye los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cuyo efecto puede empezar a apreciarse desde el primer día, aunque no interfieren en la evolución a largo plazo de la enfermedad. Son necesarios en casi todos los casos para conseguir un alivio rápido del dolor, reducir la inflamación y mejorar la calidad de vida. En cuanto a los glucocorticoides, se ha comprobado que dosis bajas ayudan al control sintomático, pero su uso se ve limitado por los efectos secundarios. Se pueden practicar infiltraciones intraarticulares, con intervalos mayores de 3 meses [\(8\)](#).

En tercer lugar, disponemos de los Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), existen convencionales (metotrexato (MTX) -de elección-, leflunomida,

sulfasalazina, cloroquina e hidroxicloroquina) e inhibidores de diana específica. Mientras los pacientes estén en tratamiento con FAME, deben realizarse controles analíticos periódicos cada 4-6 semanas para controlar toxicidad hepática, renal y hematológica [\(9\)](#). Con respecto a los inhibidores de diana específica, son fármacos que intervienen sobre las JAK-STAT, enzimas involucradas en la señalización intracelular de citoquinas. Los inhibidores de JAK kinasas (iJAK) [\(10\)](#) son fármacos con un perfil de seguridad y eficacia similar a los biológicos, pero con la ventaja de la administración oral. En la actualidad, en España, los iJAK aprobados para el tratamiento de la AR son tofacitinib (inhibidor JAK 1-3) [\(10\)](#), baricitinib (inhibidor JAK 1-2) y upadacitinib (inhibidor selectivo de JAK 1) [\(11\)](#). Por último, la terapia biológica ha modificado la evolución de estos enfermos, por su eficacia clínica y por haber permitido una mayor optimización de los FAME clásicos. Sus principales efectos adversos son las infecciones oportunistas, hipertransaminasemia, citopenias e hipercolesterolemias [\(12\)](#). Previo al inicio de esta terapia, se recomienda despistaje de tuberculosis latente y activa, serología de VHB y VHC, actualización del calendario vacunal y electrocardiograma. Mencionar el riesgo bajo de tocilizumab de diverticulitis y perforación intestinal -en el contexto de un paciente no inmunocompetente- [\(13\)](#).

La esperanza de vida se reduce entre 5-7 años en los pacientes de mal pronóstico (hasta 15 en los pacientes de peor pronóstico) [\(14\)](#). Las causas más frecuentes de mortalidad son: infecciones, aumento del riesgo cardiovascular, afectación pulmonar [\(15\)](#) y efectos secundarios de fármacos [\(16\)](#). En los últimos años se ha dado mucha importancia al aumento del riesgo cardiovascular que contribuye a esa pérdida de años de vida, causado por el estado de inflamación sistémica mantenida y que se reduce con tratamiento que controle la inflamación de forma eficaz [\(17\)](#) [\(18\)](#). No obstante, no se puede obviar el papel del tratamiento inmunosupresor en la incidencia de las infecciones, que sigue siendo una causa importante de mortalidad en estos pacientes [\(19\)](#).

2.2 Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome Antifosfolípido

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune en la que existe un daño crónico mediado por autoanticuerpos y depósito de inmunocomplejos, que puede dañar prácticamente cualquier órgano o sistema. Afecta particularmente a mujeres (9:1), en edad fértil (90%), aunque se puede dar en todos los rangos de edad. Su distribución es global y afecta a todas las etnias, aunque es más frecuente y agresiva en la afroamericana [\(20\)](#).

Las manifestaciones clínicas del LES son muy variadas, incluyendo manifestaciones cutáneas, musculoesqueléticas en forma de poliartritis no erosiva, gastrointestinales, cardíacas o neurológicas [\(20\)](#). Nos centraremos en las que típicamente comprometen la vida de la paciente: las manifestaciones hematológicas, pleuropulmonares y renales. Sobre las primeras, a pesar de que la anemia de trastornos crónicos suele ser la más frecuente, es necesario destacar la anemia hemolítica y su asociación a trombocitopenia o neutropenia autoinmune, que recibe el nombre de síndrome de Evans [\(21\)](#). Más frecuentes que los episodios de diátesis hemorrágica, la alteración de la coagulación más común en los pacientes con Lupus es la detección de anticuerpos antifosfolípido, que pueden provocar trombosis de repetición [\(22\)](#). Las manifestaciones pulmonares más frecuentes incluyen la serositis o la pleuritis, pero existen otras entidades más infrecuentes y de mayor gravedad, como la neumonitis aguda lúpica o, especialmente la hemorragia alveolar masiva, la que mayor mortalidad asocia [\(23\)](#). De especial relevancia para la morbimortalidad y el pronóstico de estos pacientes es la afectación renal, necesitando tratamiento sustitutivo el 25% de ellos.

El tratamiento del LES incluye AINE, antipalúdicos (Hidroxicloroquina) en todos los pacientes [\(24\)](#) [\(25\)](#), glucocorticoides restringidos, a ser posible, a los brotes y reservando las dosis altas para afecciones del SNC, glomerulonefritis proliferativa, neumonitis, anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia grave. En cuanto a los inmunosupresores, el MTX puede ser de utilidad en la afectación articular persistente y en pacientes con nefritis lúpica clase III o IV se recomienda Ciclofosfamida en pulsos o Micofenolato mofetilo [\(25\)](#). El Belimumab es un biológico que se utiliza como adyuvante en altos grados de actividad a pesar del tratamiento estándar y requiere

de control de inmunoglobulinas a los 3 meses [\(26\)](#). Por último, los fármacos anti-CD20 (Rituximab), se utilizan en casos refractarios [\(25\)](#).

La mortalidad de los pacientes en la primera década se sitúa entre un 10 y un 25% y el principal factor que la condiciona es la afectación renal y las complicaciones infecciosas [\(27\)](#) [\(28\)](#); aunque éstas se distribuyen a lo largo de todo el curso de la enfermedad. Con el paso de los años, aumenta el riesgo cardiovascular derivado de la arteriosclerosis secundaria al tratamiento corticoideo continuado y a la inflamación crónica [\(29\)](#). Al igual que en la AR, el tratamiento inmunosupresor es fundamental para mejorar la evolución de estos pacientes y, a su vez, condiciona la aparición de las infecciones que contribuyen a que su esperanza de vida sea menor que la de la población general [\(27\)](#) [\(30\)](#), aunque revisiones han encontrado una ligera disminución de la mortalidad atribuible a infecciones [\(31\)](#).

2.3 Espondilitis Anquilosante

La Espondilitis Anquilosante (EA) es una inflamación crónica del raquis, que afecta en todos los casos a las articulaciones sacroilíacas y, con menor frecuencia, a las articulaciones periféricas y que evoluciona con una marcada tendencia a la anquilosis. Se desconoce su etiología, aunque se presuponen factores genéticos (HLA-B27 y agregación familiar) y ambientales, como la influencia de la microbiota y el estrés biomecánico. [\(32\)](#)

Con respecto a la clínica, es más frecuente en varones, iniciando entre los 15 y 30 años. En la mayoría de pacientes, el comienzo es insidioso, de manera que pueden transcurrir de 1 a 3 años hasta que son diagnosticados. Entre las manifestaciones articulares, podemos encontrar, en primer lugar: dolor lumbar. Es el síntoma inicial en el 75% de los pacientes, acompañado de sensación de rigidez en nalgas y cara posterior de los muslos, que corresponden a la inflamación de la región lumbar y de las articulaciones sacroilíacas. En segundo lugar, Artritis periférica oligoarticular asimétrica no erosiva [\(33\)](#). El 30% tienen artritis de caderas (articulación no axial más frecuentemente afecta) y hombros. La artritis de caderas es crónica, generalmente bilateral y determina una importante incapacidad. La afectación de otras

articulaciones periféricas es más rara, suele producir síntomas leves y transitorios y es excepcional que sea erosiva. Por último, la osteoporosis es temprana y frecuente en el raquis y puede favorecer la aparición de fracturas. En lo relativo a las manifestaciones extraarticulares, encontramos la uveítis anterior aguda no granulomatosa (la más frecuente). Afectación cardiovascular en forma de insuficiencia aórtica por inflamación de la propia válvula, lesiones del SNC (generalmente subluxación atloaxoidea) y de las raíces, afectaciones pulmonares tardías; lo más característico es una fibrosis apical bilateral con patrón quístico que puede ser colonizado por *Aspergillus* o *Mycobacterium tuberculosis*. Asimismo, también puede aparecer, de manera poco frecuente, amiloidosis en las formas de larga evolución y alteraciones genitourinarias, fundamentalmente, prostatitis y la nefropatía IgA. [\(33\)](#)

El tratamiento incluye corrección postural y ejercicio físico, pero especialmente AINEs, que son el tratamiento médico fundamental y permiten aliviar el dolor. El tratamiento esteroideo se limita a corticoides locales intraarticulares de la artritis periférica e incluso sacroilíaca. Los corticoides orales no han demostrado beneficios y, por tanto, no están recomendados. Los FAME (sulfasalazina y metotrexato) son útiles para las manifestaciones periféricas persistentes, pero no tienen repercusión sobre la clínica axial [\(34\)](#) [\(35\)](#). Con respecto al tratamiento biológico, en aquellas formas refractarias a los tratamientos anteriores, está indicado pautar anti-TNF (infiximab, adalimumab, etanercept, certolizumab y golimumab) y anti-IL-17 (secukinumab) [\(36\)](#).

2.4 Artritis Psoriásica

La Artritis Psoriásica es una artropatía inflamatoria y seronegativa que afecta hasta al 30% de pacientes afectados de psoriasis y la prevalencia de psoriasis en pacientes con artritis seronegativa es del 20%. No tiene preferencia por sexos y el comienzo ocurre en la edad media de la vida. Encontramos varios patrones artropáticos, aunque en todos ellos es muy frecuente la afectación de la IFD y dactilitis de manos y pies [\(37\)](#). En las formas de larga evolución puede desarrollarse amiloidosis. La oligoartritis asimétrica suele asociar onicopatía y es la forma con complicaciones oculares más frecuente. La poliartritis simétrica es el patrón más frecuente (40%), parecida a la AR,

pero sin nódulos. La espondilitis psoriásica asocia un HLA-B27 positivo en el 30-60% de los casos. Finalmente, existen formas menos comunes, como la artritis exclusiva de IFD o la forma mutilante, que se caracteriza por una lisis y reabsorción de los huesos y articulaciones de los dedos de las manos y de los pies, de manera aislada o como la evolución de las otras formas [\(38\)](#).

El tratamiento de la artritis psoriásica incluye: tratamiento sintomático: AINEs y/o corticoides intraarticulares; FAME sintéticos: convencionales (Metotrexato, sulfasalazina o leflunamida) e inhibidores de la diana específica (apremilast) [\(39\)](#). Están indicados los biológicos, como anti TNF, anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab) y anti-IL12/23 (ustekinumab) [\(40\)](#). Por último, existen inhibidores de diana específica: tofacitinib (inhibidor de YAK 1 y 3), aprobado recientemente [\(41\)](#).

La mortalidad de la Artritis psoriásica y la Espondilitis anquilosante asociada a la enfermedad cardiovascular está asimismo aumentada con respecto a la población general [\(42\)](#).

2.5 Vasculitis

El término vasculitis engloba un grupo de enfermedades cuyo denominador común es la inflamación de la pared vascular. La localización de la inflamación en vasos de diverso calibre y el tropismo por uno u otro órgano dan lugar a enfermedades de variada expresión clínica y diferente gravedad. [\(43\)](#)

Aunque existen varias clasificaciones, la más aceptada es la que ordena las vasculitis en función del calibre del vaso afectado. Según esta clasificación las vasculitis se dividen en: gran, mediano y pequeño vaso. Se consideran vasos grandes la aorta y sus ramas; vasos medianos, las principales arterias y venas viscerales y sus ramas iniciales; y vasos pequeños, las arterias, arteriolas, capilares y vénulas intraparenquimatosas.

Aunque su conocimiento es incompleto, se asume que en la patogenia de las vasculitis intervienen diversos mecanismos inmunopatogénicos:

- El endotelio vascular interviene como regulador de la inmunidad, y existe una relación directa entre la expresión de moléculas de adhesión y la vasculitis.
- El depósito de inmunocomplejos en la pared vascular activaría los factores del complemento y desencadenaría una reacción inflamatoria: vasculitis de mediano vaso y vasculitis de pequeño vaso ANCA negativas.
- La presencia de anticuerpos dirigidos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) es un hallazgo frecuente en algunas vasculitis: vasculitis de pequeño vaso ANCA positivas.
- La hipersensibilidad retardada e inmunidad celular también podrían estar implicadas como responsables de los granulomas que aparecen en algunas formas de vasculitis: vasculitis de gran vaso y granulomatosis con poliangeítis y eosinofílica.
- Cada vez hay más información sobre la importancia del patrón genético en el desarrollo de las vasculitis.

Pueden ser primarias (poliarteritis nodosa o granulomatosis de Wegener) o asociarse a otra entidad y considerarse secundarias (AR, LES, etc.) En líneas generales, el tratamiento de estas enfermedades se basa en los corticoides a diferentes dosis, asociando, según el tipo de vasculitis, inmunosupresores (metotrexato, azatioprina, micofenolato) en el caso, por ejemplo, de la arteritis de Takayasu, o biológicos, como el tocilizumab, que también se emplea en los casos refractarios de arteritis de células gigantes. [\(44\)](#)

2.6 Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una exocrinopatía autoinmunitaria, en la que se produce una insuficiencia de las glándulas exocrinas originada por la infiltración de éstas por linfocitos CD4. Las glándulas más comúnmente afectadas son las salivales y las lacrimales, por lo que las manifestaciones características de la enfermedad son la xerostomía y xeroftalmia. Puede presentarse de forma aislada (síndrome de Sjögren primario) o asociado a otras enfermedades autoinmunitarias como la AR, el LES o la ES (síndrome de Sjögren secundario). Afecta fundamentalmente a mujeres de mediana edad (9:1). La prevalencia del síndrome de Sjögren primario es del 0,5-4%, mientras que un 20% aproximadamente de los pacientes con enfermedad autoinmune sistémica presentan un síndrome de Sjögren secundario. ⁽⁴⁵⁾

Se desconoce la etiología de la enfermedad. Se cree que un agente ambiental, probablemente una infección viral, desencadena la enfermedad en un individuo genéticamente predispuesto. La alteración de la respuesta inmunitaria, innata y adaptativa conlleva autoinmunidad e inflamación crónica, ambas determinantes de la enfermedad. Histológicamente, la alteración fundamental es el infiltrado de las glándulas por una población de linfocitos T con fenotipo CD4 que secretan citoquinas proinflamatorias como interleucina 2 e interferón γ . También existe una hiperreactividad de las células B que se traduce en la presencia de autoanticuerpos. Las propias células del epitelio glandular parecen jugar un papel importante en el origen del proceso inmunológico, demostrándose un aumento de la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo II y de otras moléculas de coestimulación por parte de las mismas, que contribuirían a la activación de los linfocitos.

El cuadro clínico está dominado por la afectación glandular. La xerostomía o sequedad bucal está causada por la hipofunción de las glándulas salivares, produciendo dificultad para masticar alimentos secos, sensación urente, alteración en la percepción del sabor de los alimentos e incluso dificultad para hablar de forma prolongada. Se trata de la manifestación más frecuente. El aumento de tamaño de las glándulas salivares (sobre todo las parótidas) se produce hasta en el 60% de

los casos de Sjögren primario y, sin embargo, no es frecuente en las formas secundarias. La xeroftalmia o sequedad ocular produce la queratoconjuntivitis seca. Se manifiesta por la sensación de “arenilla” en los ojos, enrojecimiento, ardor y picor conjuntival, fatiga ocular y fotosensibilidad. ⁽⁴⁵⁾

Las manifestaciones extraglandulares (o sistémicas) son propias del síndrome de Sjögren primario y no suelen aparecer en las formas secundarias. Son las que marcan el pronóstico. Las manifestaciones más frecuentes son astenia, artralgias, mialgia y fenómeno de Raynaud. En caso de presentar artritis, ésta es característicamente no erosiva (excepto en las formas de Sjögren secundario a artritis reumatoide, en las que puede ser erosiva y deformante). De forma menos frecuente, puede producirse afectación pulmonar (con enfermedad pulmonar intersticial difusa), renal (con nefritis intersticial o acidosis tubular), neurológica (típicamente neuropatía periférica aunque también se puede afectar el sistema nervioso central) o vasculitis de pequeño o mediano vaso.

En los individuos con síndrome de Sjögren se produce una mayor incidencia de linfomas (más frecuentemente linfomas no Hodgkin de células B de tipo MALT, seguido del linfoma difuso de células B grandes). La incidencia acumulada es de hasta el 10% a los 15 años. La presencia de un linfoma debe sospecharse específicamente cuando un paciente con síndrome de Sjögren presente tumefacción parotídea de forma prolongada. Asimismo, la presencia de adenopatías periféricas, nódulos pulmonares y adenopatías hiliares o mediastínicas, obliga a descartar esta complicación. Desde el punto de vista analítico, la negativización del FR previamente positivo, de los autoanticuerpos o de la hipergammaglobulinemia, así como la elevación de la b2 microglobulina o de la LDH, o el desarrollo de crioglobulinemia, linfopenia o hipocomplementemia C4 deben hacer pensar en el desarrollo de un linfoma. ⁽⁴⁵⁾

El tratamiento depende de las manifestaciones clínicas que aparezcan. La xeroftalmia se trata con lágrimas artificiales. El tratamiento de la xerostomía se basa principalmente en la hidratación oral abundante y en estímulos mecánicos que promuevan la secreción salival (chupar o masticar caramelos o chicles de sabores ácidos no azucarados), además del uso de enjuagues con clorhexidina o

bicarbonato para evitar las infecciones bucodentales favorecidas por la hiposialia. En caso de sequedad ocular o bucal muy invalidante, pueden utilizarse fármacos procolinérgicos por vía oral estimulantes de la secreción, como la pilocarpina.

Las manifestaciones articulares pueden responder a la hidroxicloroquina o el metotrexato. El empleo de corticoides se debe reservar para la afectación visceral grave, como son la vasculitis sistémica, la afectación pulmonar con repercusión clínica o la afectación renal. En casos de afectación visceral refractaria a corticoides, pueden utilizarse inmunosupresores como la ciclofosfamida o el rituximab (fuera de ficha técnica).⁽⁴⁵⁾

Como se ha comentado, estos pacientes tienen un riesgo aumentado de padecer linfomas y su esperanza de vida se ve mermada en consecuencia.⁽⁴⁵⁾

2.7 Polimialgia reumática

Es una patología caracterizada por dolor, rigidez e impotencia funcional en la cintura escapular y pelviana de predominio matutino, acompañada en ocasiones de síntomas generales como astenia, anorexia o fiebre. Puede aparecer asociada a la arteritis de la temporal y con frecuencia afecta a mujeres mayores de 50 años.⁽⁴⁵⁾

Se caracteriza por elevación de VSG, aumento de fosfatasa alcalina y anemia de trastornos crónicos y no cursa con la elevación de enzimas musculares.

El tratamiento se basa en el uso de AINE y corticoides a dosis bajas (10-20 mg de prednisona al día) junto con medidas preventivas de osteoporosis (calcio, vitamina D, bifosfonatos). En pacientes seleccionados, el uso de fármacos como el metotrexato o la azatioprina puede ayudar a reducir las necesidades de esteroides. Conviene descartar siempre su asociación con la arteritis de la temporal, vigilando la aparición de nuevos síntomas (como cefalea, alteraciones visuales o claudicación mandibular) así como un posible inicio de artritis reumatoide.⁽⁴⁵⁾

2.8 Síndrome RS3PE

El RS3PE o sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema con fovea es una poliartritis simétrica asociada a una sinovitis de los tendones extensores y flexores de los dedos con edema severo con fovea del dorso de las manos. Es un proceso de inicio abrupto, escasa frecuencia (incidencia de un 0,09%), que afecta predominantemente a varones mayores de 50 años (2-3:1) de raza blanca, factor reumatoide negativo, buen pronóstico y ausencia de lesiones erosivas óseas radiológicas. ⁽⁴⁵⁾

El RS3PE se puede presentar como un síndrome paraneoplásico concomitante o precediendo en meses al diagnóstico de la neoplasia, asociado sobre todo a carcinomas y tumores hematológicos. También puede asociarse a enfermedades sistémicas e infecciones. ⁽⁴⁶⁾

Existe controversia sobre si el RS3PE es un síndrome con una entidad propia o por el contrario es una forma inicial dentro de otro proceso reumático, fundamentalmente la artritis reumatoide seronegativa del anciano, la polimialgia reumática o la poliartritis seronegativa. ⁽⁴⁷⁾

La etiopatogenia del RS3PE es desconocida, se ha sugerido la influencia de factores séricos (interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa, metaloproteinasas de la matriz extracelular, factor de crecimiento endotelial vascular, entre otros, en los casos asociados a las neoplasias), genéticos (antígenos de histocompatibilidad, en concreto, el HLA B7 en los países occidentales y también con el subtipo A2 en los pacientes con más probabilidades de ser diagnosticados de cáncer) y agentes infecciosos. ⁽⁴⁵⁾

La principal lesión anatomopatológica del RS3PE es la tenosinovitis, que provocaría edema por la presencia de líquido en las vainas tenosinoviales con pocos signos de artritis. ⁽⁴⁵⁾

Se ha implicado al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), como responsable de la sinovitis y a la metaloproteinasa de matriz 3 (MMP-3 o

estromelina-1), como enzima implicada en el desarrollo de artritis y metástasis, al facilitar la proliferación y la motilidad de las células tumorales, que se ha hallado elevada en los casos asociados a tumores sólidos ocultos. El VEGF y la MMP-3 son los posibles marcadores serológicos diagnósticos y pronósticos del síndrome RS3PE. [\(48\)](#)

Su tratamiento consiste en dosis bajas de corticoides. [\(48\)](#)

3. Objetivos

El objetivo de este estudio es analizar las causas de mortalidad de los pacientes con enfermedades articulares inflamatorias crónicas o enfermedades autoinmunes sistémicas; seguidos por el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario La Fe, que fallecieron entre los años 2011 y 2020.

Como objetivos secundarios, exploraremos los posibles factores asociados a las diferentes causas de mortalidad.

4. Material y método

4.1 Diseño del estudio

Descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

4.2 Contexto

Se estudian los *exitus* entre los pacientes con enfermedades articulares inflamatorias crónicas o enfermedades autoinmunes sistémicas atendidos por el Hospital Universitario La Fe, diagnosticados hasta el año 2017 y que fallecieron entre 2011 y 2020.

4.3 Participantes

4.3.1 Muestra

La población está conformada por 73 pacientes: 32 hombres (43'84%) y 41 mujeres (56'16%), con una edad comprendida entre los 40 y los 94 años.

4.3.2 Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico de enfermedad articular inflamatoria crónica y/o enfermedad autoinmune sistémica.
- Fecha de *exitus* entre el 29/11/2011 y el 26/04/2020.

4.3.3 Criterios de exclusión

- Muerte violenta o accidental.

4.4 Variables de estudio

- Variables cuantitativas
 - Edad al diagnóstico
 - Años de evolución hasta el *exitus*
 - Edad *exitus*
 - Edad neoplasia
 - Años desde la neoplasia hasta el *exitus*
 - Edad evento cardiovascular
- Variables cualitativas
 - Sexo
 - Diagnóstico
 - Causa *exitus*
 - Biológicos administrados
 - Tabaquismo

4.5 Fuente de datos

Los datos se obtuvieron a partir de los registros del Servicio de Reumatología del Hospital La Fe y de la Unidad de Documentación Clínica, que informa de los *exitus* de los pacientes seguidos por Consultas Externas. La privacidad de los pacientes fue preservada codificando el nombre y el número de historia clínica; garantizando su anonimato.

4.6 Sesgos

Es posible que tengamos un sesgo de selección, porque la muestra es relativamente pequeña y todos los pacientes son procedentes del mismo hospital y, por tanto, de la misma área geográfica. Asimismo, aquellos pacientes reumatológicos que eran seguidos por Atención Primaria y fallecieron, no quedarían registrados en nuestra base de datos.

4.7 Análisis estadístico

Los análisis se realizaron mediante el software R y el SPSS. Los datos son descritos mediante la media, la mediana, la desviación típica y el primer y tercer cuartil en el caso de variables cuantitativas y mediante frecuencias relativas y absolutas en el caso de variables cualitativas.

De todas las determinaciones realizadas se estimaron intervalos de confianza al 95% incluyendo también intervalos de confianza para las varianzas. Al analizar la relación de una variable respuesta frente a diferentes variables predictoras se utilizarán modelos de regresión lineal multivariante en el caso de variables cuantitativas, o regresión logística multivariante en el caso de variables categóricas. Los porcentajes entre variables categóricas se compararon mediante el test χ^2 (chi-cuadrado) y las variables cuantitativas, al tratarse de muestras que no tenían una distribución normal, se analizaron mediante test no paramétricos (Kruskal-Wallis). Los p valores inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

4.8 Consideraciones éticas

Para realizar este estudio se han seguido las directrices de la Declaración de Helsinki, promulgada por la Asociación Médica Mundial, como documento más importante en la ética de la investigación con seres humanos. Esta misma organización completó los requerimientos éticos en la investigación sobre las bases de datos, datos masivos y biobancos con la Declaración de Taipei.

Asimismo, de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, la base datos estaba anonimizada y codificada.

Antes de llevar a cabo el estudio, se solicitó la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital La Fe (Anexo I) y se solicitó la exención de la solicitud del consentimiento informado, debido al carácter retrospectivo del estudio y a la naturaleza de este, al tratarse de una base de datos de pacientes fallecidos.

5. Resultados

5.1 Estudio descriptivo

5.1.1 Descriptivo general

De nuestra muestra, la edad media al diagnóstico fue 55'68 (+/- 14'47) años y, al *exitus*, 72'51 (+- 11'04) años. El resto de las variables epidemiológicas se pueden ver en la Tabla 1.

Variable	n=73
Media (SD)/ n% Mediana (1º, 3º Q)	
Edad al diagnóstico (años)	55'68 (14'47) 55 (47, 66)
Años de evolución hasta <i>exitus</i> (años)	16'86 (11'36) 13 (9, 23'5)
Edad <i>exitus</i> (años)	72'51 (11'04) 73 (65, 81)
Edad Neoplasia (años)	65'73 (10'13) 65 (59, 75)
Años desde neoplasia hasta <i>exitus</i>	4'88 (7'84) 2 (0, 7'25)
Edad evento cardiovascular (años)	69'33 (11'23) 71 (61'5, 78'25)

Edad infección previa	70'1 (12'29) 71 (62, 80)
Hábito tabáquico	No fumadores: 33 (45'20%) Exfumadores: 18 (24'65%) Fumadores: 12 (16'43%) Desconocido: 10 (13'69%)
Evento cardiovascular	Sí: 40 (54'79%) No: 33 (45'21%)

Tabla 1: Estudio general de las variables cuantitativas

5.1.2 Descriptivo por sexo y grupos de edad

De los 73 pacientes, 32 eran hombres (43'84%) y 41, mujeres (56'16%).

De estos 73 pacientes, conocíamos la edad de exitus de 71 de ellos y su distribución en grupos de edad de 10 años se puede ver en la Tabla 2 y Figura 1. El grupo mayoritario es el rango entre los 70 y los 79 años (34'24%) y el que menos aporta a la muestra son los mayores de 90 años (4'1%).

Edad	Mujeres	Hombres	Total	Porcentaje
<60 años	2	5	7	9'58%
69-69 años	8	10	18	24'66%
70-79 años	13	12	25	34'24%
80-89 años	14	4	18	24'66%
>90 años	2	1	3	4'1%
Desconocido	2	0	2	2'73%

Tabla 2: Distribución de la muestra por grupos de edad y sexo.

Mortalidad según sexo y grupo de edad

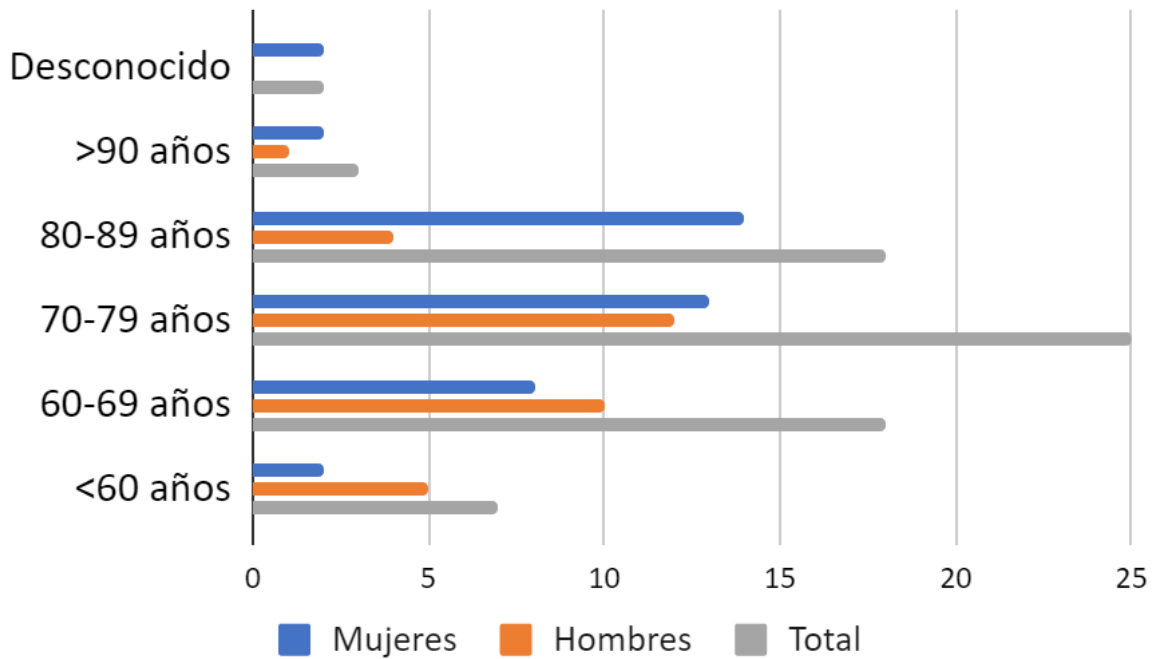


Figura 1: Distribución de la Mortalidad según sexo y grupo de edad

La distribución de la presencia de un evento cardiovascular según el sexo la podemos ver en la Tabla 3, donde más de la mitad de ambos grupos sí que ha sufrido uno.

Evento cardiovascular	Sexo mujer n=41	Sexo hombre n=32
No	18 (43'90%)	15 (46'87%)
Sí	23 (56'09%)	17 (53'12%)

Tabla 3: Presencia de evento cardiovascular en función del sexo.

La Tabla 4 nos muestra que la edad media de diagnóstico de la enfermedad reumatológica es la misma entre hombres y mujeres: 55 años. En los años desde neoplasia hasta exitus, las mujeres viven 7'69 años de media y los hombres, 2'95 (X^2 $p=0'019$).

Variable	Sexo mujer n=41	Sexo hombre n=32
Media (SD)/ n% Mediana (1º, 3º Q)		
Edad al diagnóstico	55'78 (15'4) 57 (47, 63)	55'56 (13'41) 53'5 (45'75, 66)
Años de evolución hasta exitus	18'67 (12'52) 16 (9, 24)	14'66 (9'49) 12 (9'25, 22)
Edad exitus	74'33 (11'41) 75 (66'5, 83'5)	70'28 (10'32) 70 (62'75, 77)
Edad Neoplasia	67'21 (10'21) 65 (61'25, 76'5)	64'63 (10'2) 65 (59, 69'5)
Años desde neoplasia hasta exitus	7'69 (11'2) 4 (0, 10)	2'95 (3'55) 1 (0, 4'5)*
Edad ECV (n.s)	72'13 (11'18) 76 (67, 79'5)	65'53 (10'45) 64 (60, 71)

Tabla 4: Estudio de las variables cuantitativas en función del sexo. * Test Chi-cuadrado, p=0'019

En la Tabla 5, vemos la causa de *exitus* dividida en función del sexo. Dentro del grupo de los hombres, la causa mayoritaria de muerte es la neoplasia, siendo responsable de la muerte de cerca de uno de cada dos hombres de nuestra muestra. En el caso de las mujeres, esta causa se sitúa en la tercera posición, por debajo de la ECV (34'14%) y la infección (21'95%). X^2 p=0'040.

Causa de exitus	Sexo mujer n=41	Sexo hombre n=32
ECV	14 (34'14%)	4 (12'5%)
Infección	9 (21'95%)	9 (28'12%)
Neoplasia	7 (17'07%)	14 (43%)
Otros	5 (12'19%)	1 (3'12%)
Desconocido	6 (14'63%)	4 (12'5%)

Tabla 5: Estudio de la causa de *exitus* en función del sexo χ^2 p= 0'040

La Tabla 6 nos muestra los índices de tabaquismo de nuestra cohorte. La mayoría de las mujeres (77'78%) fueron no fumadoras y, entre los hombres, la suma de fumadores y exfumadores supone más del 80% de su grupo (χ^2 p<0'001).

n=73	Mujer n=41	Hombre n= 32
Exfumador	4 (11'11%)	14 (51'85%)
Fumador	4 (11'11%)	8 (29'63%)
No fumador	28 (77'78%)	5 (18'52%)
Desconocido	5 (12'19%)	5 (15'62%)

Tabla 6: Hábito tabáquico analizado por sexo. χ^2 p< 0'001

5.1.3 Descriptivo por diagnóstico

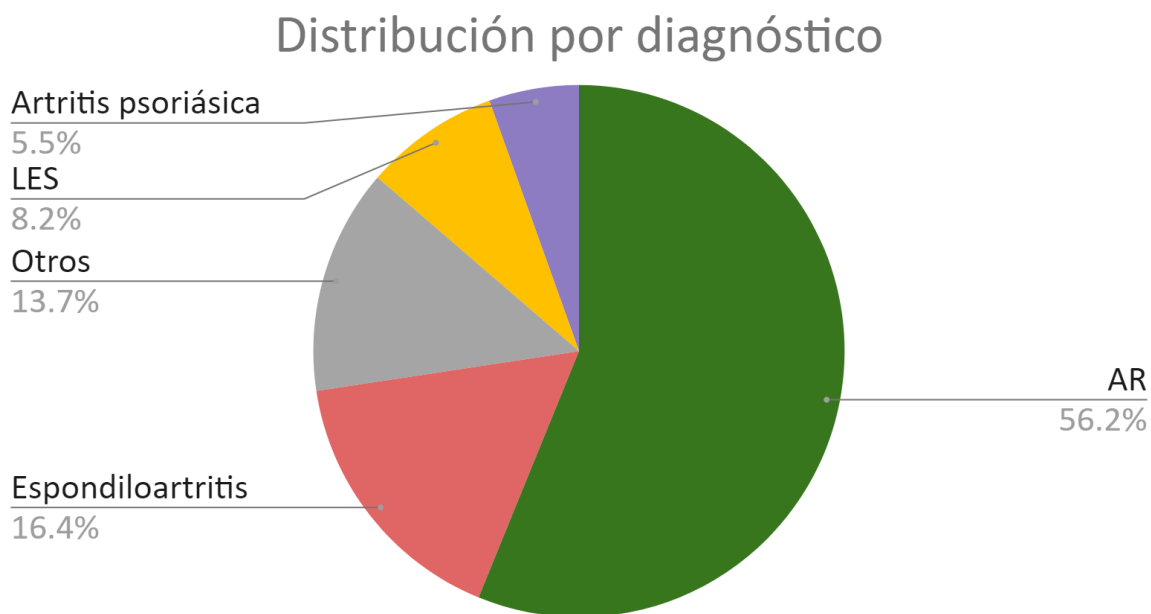


Figura 2: Distribución de la mortalidad en función del diagnóstico

Más de la mitad de los *exitus* en nuestra base de datos: 41 pacientes (56'2%), está formada por pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, 12 pacientes (16'4%) de ellos sufrían alguna espondiloartritis, 6 de ellos (8'2%) tenían LES y un 5'5% (4 pacientes), artritis psoriásica.

Un 13'7%, es decir, diez de ellos, tenían otros diagnósticos (Figura 4):

- Polimialgia reumática: 3 pacientes
- Síndrome de Sjögren: 2 pacientes
- Síndrome RS3PE: 1 paciente
- Fenómeno de Raynaud: 1 paciente

- Gota: 1 paciente
- Reumatismo palindrómico: 1 paciente
- Vasculitis: 1 paciente

Otros diagnósticos

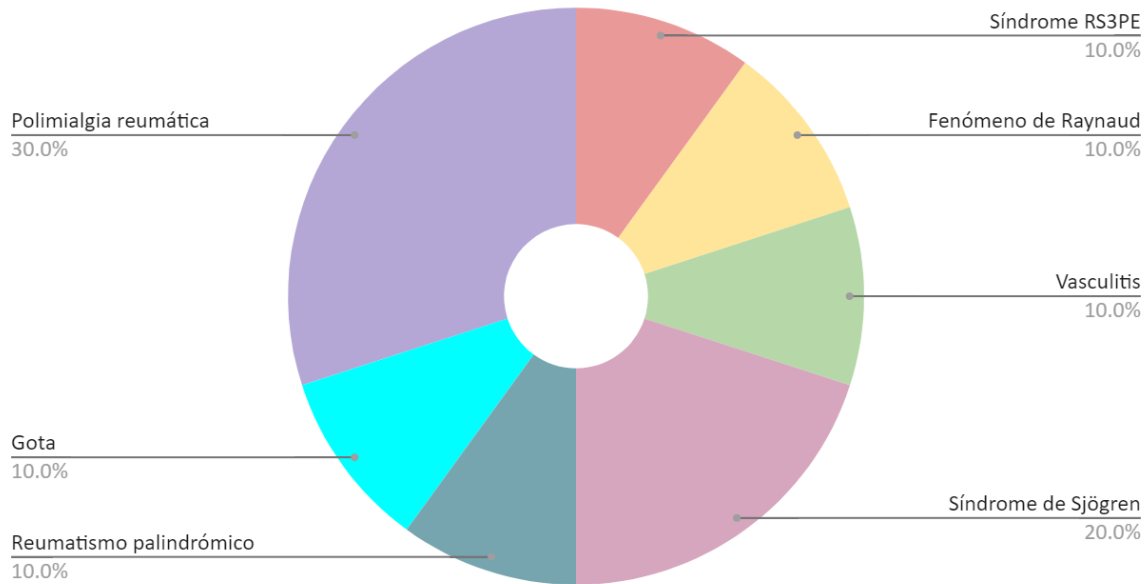


Figura 3: Desglose de “Otros diagnósticos”, n=10.

La Tabla 7 nos muestra el estudio de las variables cuantitativas según el diagnóstico. Los pacientes con EA fueron diagnosticados a una edad menor (49'33 años), mientras que los de la categoría de “Otros” (desglosados en la figura 3) tienen la edad media al diagnóstico mayor: 72'3 años. Este último grupo es el que vivió considerablemente menos años desde su diagnóstico reumatológico (5'5 años). $P < 0'001$, test de Kruskal-Wallis.

Los pacientes con EA son el grupo que menos años vivió tras el diagnóstico de neoplasia (0'9), $p < 0'05$, test de Kruskal-Wallis.

Variable	Artritis reumatoide n=41	EA n=12	Otros n=10	LES n=6	Artritis psoriásica n=4
Media (SD) / n(%) Mediana (1º, 3º Q)					
Edad al diagnóstico	53'15 (12'75) 55 (46, 60)	49'33 (9'58) 50'5 (42'75, 55'5)	72'3 (11'52) 76'5 (69'5, 79'75)	58'83 (22'7) 66 (49'25)	54'5 (8'5) 56 (51'25, 59'25)*
Años de evolución hasta <i>exitus</i>	20'03 (11'36) 16 (12, 25'5)	18'25 (8'44) 17 (11, 24'5)	5'5 (4'48) 4 (2'5, 8'25)	16 (13'95) 10'5 (8'25, 18'75)	11'5 (11'15) 8'5 (4'25, 15'75)*
Edad <i>exitus</i>	73'03 (10'03) 74 (68, 80)	67'58 (10'75) 67 (60'5, 75'5)	77'7 (13'04) 82'5 (72'5, 85)	74'67 (14'95) 79 (64'25, 84'75)	66 (2'94) 65'5 (64'5, 67)
Edad neoplasia	67'42 (8'31) 66 (60'75, 75'5)	64 (9'72) 62 (59, 70'5)	63'83 (15'63) 67 (50'5, 76)	73 (15'56) 73 (67'5, 78'5)	63'67 (2'08) 63 (62'5, 64'5)
Años de neoplasia hasta <i>exitus</i>	5'09 (5'75) 4 (0'5, 8'5)	0'9 (1'2) 0'5 (0, 1)	11'83 (14'01) 6'5 (4'25, 9'5)	6 (8'49) 6 (3, 9)	2'67 (4'62) 0 (0, 4)**

Tabla 7: Estudio de las variables cuantitativas en función del diagnóstico. Test de Kruskal-Wallis. * p<0'001. **p<0'05

La Tabla 8 ilustra las conocidas preponderancias de sexo según la enfermedad. Confirmamos que el 68'29% de los pacientes con AR son mujeres, así como el 83'33% de quienes padecen LES. Por el contrario, el sexo masculino predomina en la EA y en la Artritis psoriásica, siendo el 75% de la población de ambos grupos.

La Tabla 9 analiza las distintas causas de muerte según la enfermedad. Destacamos la neoplasia en el 50% de *exitus* en la artritis psoriásica y, especialmente, en el 75% de los casos con espondilitis anquilosante. X^2 $p=0,004$.

	Artritis reumatoide n=41	Espondiloartritis axial n=12	Otros n=10	LES n=6	Artritis psoriásica n=4
Sexo hombre	13 (31'71%)	9 (75%)	6 (60%)	1 (16'67%)	3 (75%)
Sexo mujer	28 (68'29%)	3 (25%)	4 (40%)	5 (83'33%)	1 (25%)

Tabla 8: Estudio descriptivo del sexo en función del diagnóstico

	Artritis reumatoide n=41	Espondiloartritis axial n=12	Otros n=10	LES n=6	Artritis psoriásica n=4
ECV	13 (31'71%)	0	2 (20%)	2 (33'33%)	1 (25%)
Infección	13 (31'71%)	1 (8'33%)	3 (30%)	0	1 (25%)
Neoplasia	4 (9'75%)	9 (75%)*	4 (40%)	2 (33'33%)	2 (50%)*
Otros	11 (26'82%)	2 (16'66%)	1 (10%)	2 (33'33%)	0

Tabla 9: Estudio de la causa de exitus en función del diagnóstico. * χ^2 $p=0,004$

5.1.4 Descriptivo por causa de muerte

En la Figura 4, podemos ver cómo la neoplasia es la principal causa de muerte, siendo responsable del 28'8 % del total. En segundo lugar, tanto la ECV como las infecciones suponen cada una el 24'7% de la causa de exitus. En el apartado de "Otros" se recogen 6 pacientes, que representan el 8'2% del total y que incluyen: fibrosis pulmonar, fascitis necrotizante, fractura de cadera, perforación intestinal, probable neumonitis intersticial y shock hipovolémico. Desconocemos la causa de la muerte de 10 de nuestros pacientes (13'7%).

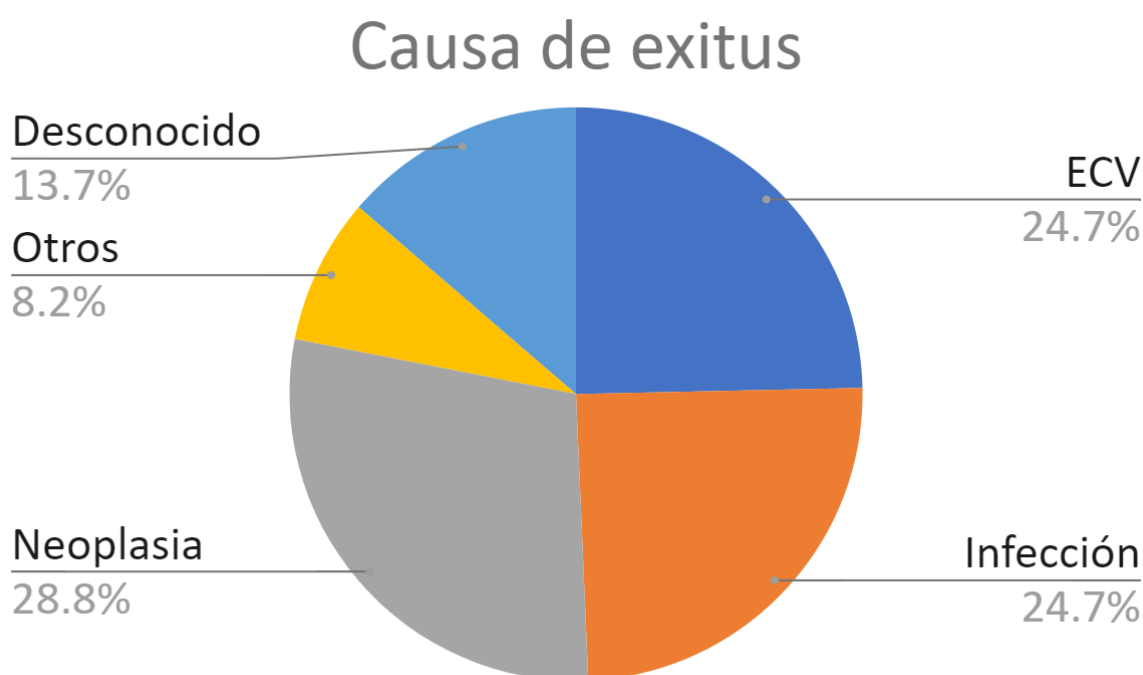


Figura 4: Distribución de la mortalidad en función de la causa de *exitus*

A continuación, en la Tabla 10, vemos el análisis de las variables cuantitativas subcategorizadas por la causa de *exitus*. El grupo de Neoplasias es el que cuenta con una edad de *exitus* significativamente más joven que las otras categorías (66'1 años $X^2 p < 0'05$), lo que posiblemente condicione que los años vividos desde su diagnóstico reumatológico sean menores (11'95); aunque en este caso, esta variable no alcanza significación estadística.

Variable	Neoplasia n=21	ECV n=18	Infección n=18	Otros n=6
Media (SD) / n (%) Mediana (1º, 3º Q)				
Edad al diagnóstico	54'24 (12'27) 54 (45, 62)	55'78 (19'9) 60'5 (45'75, 70'5)	56'72 (15'32) 55 (46'25, 61'5)	60'67 (10'46) 63 (57'57, 68'25)
Años de evolución hasta <i>exitus</i>	11'95 (8'37) 11 (6, 13)	19'76 (15'73) 16 (9, 27)	19'22 (10'89) 17'5 (13, 26'25)	16'5 (8'71) 13 (12, 19'25)
Edad <i>exitus</i>	66'1 (9'57) 65 (59, 74)	75'18 (8'87) 76 (70, 85)	76 (12'69) 76'5 (70, 84'25)	76'83 (8'98) 77 (71'75, 80) *

Tabla 10: Análisis de las variables cuantitativas *exitus* en función de la causa de *exitus*. *X² p<0'05

Si atendemos a la información de la Tabla 11, vemos cómo las muertes por infección se distribuyen equitativamente entre ambos sexos, cómo las mujeres predominan en las muertes atribuibles a ECV y los hombres en los fallecidos por cáncer. X² p=0'047

Variable	Neoplasia n=21	ECV n=18	Infección n=18	Otros n=6
Sexo hombre	14 (66'67%)	4 (22'22%)	9 (50%)	1 (16'87%)
Sexo mujer	7 (33'33%)	14 (77'78%)	9 (50%)	5 (83'33%)

Tabla 11: Análisis del sexo en función de la causa de exitus χ^2 $p= 0'047$

En el análisis del tabaquismo ilustrado en la Tabla 12, podemos ver que la categoría de “No fumador” es superior o igual al 50% en todas las causas de exitus, exceptuando en los fallecidos por cáncer, en la que la suma de fumadores y exfumadores suponen el 66'66% del total. X^2 $p> 0,05$, no significativo.

	Neoplasia n=21	ECV n=18	Infección n=18	Otros n=6
Exfumador	8 (38'09%)	2 (11'11%)	5 (27'77%)	1 (16'66%)
Fumador	6 (28'57%)	3 (16'66%)	0	1 (16'66%)
No fumador	6 (28'57%)	12 (66'66%)	10 (55'55%)	3 (50%)
Desconocido	1 (4'76%)	1 (5'55%)	3 (16'66%)	1(16'66%)

Tabla 12: Análisis descriptivo del hábito tabáquico en función de la causa de exitus.

5.2 Estudio multivariante

El modelo regresión logística multivariante muestra que la causa del *exitus* se asocia significativamente de forma independiente a la enfermedad de base y a la edad del paciente. Es decir, las neoplasias son la causa más frecuente de *exitus* en pacientes con espondilitis anquilosante y la edad del *exitus* es menor cuando la causa es la neoplasia (Tabla 13).

Se aprecia una tendencia no significativa con el tabaquismo ($p=0.067$).

Efecto	Criterios de ajuste de modelo	Pruebas de razón de verosimilitud		
	Logaritmo de la verosimilitud -2 de modelo reducido	Chi cuadrado	Grado de Libertad	P
Intersección	85,417 ^a	0	0	
Años de evolución hasta <i>exitus</i>	91,713	6,296	3	0'098
Edad <i>exitus</i>	94,003	8,586	3	0'035
Sexo	89,317	3,901	3	0'272
Diagnóstico	113,746	28,329	9	0'001
Biológicos Sí/ No	91,899	6,483	3	0'090
AINES	88,035	2,619	3	0'454
Corticoides	90,319	4,903	3	0'179
Fumador	101,427	16,010	9	0'067

Tabla 13: Pruebas de razón de verosimilitud

6. Discusión

Según los datos de mortalidad proporcionados por el Ministerio de Sanidad [\(49\)](#), el cáncer y las enfermedades cardiovasculares lideran las principales causas de muerte en España en 2018. Estos datos concuerdan con los nuestros: neoplasia (28'8% y ECV, 24'7%). En nuestra muestra, la infección es la segunda causa de muerte, igualada con la ECV, responsable del 24'7% de las defunciones. Sin embargo, si atendemos a la tabla del Ministerio (Tabla 14), la primera causa infecciosa que encontramos está situada en sexto lugar (neumonía e influenza).

Rango ¹	Causa de muerte (basada en la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión)	Número de defunciones	Porcentaje del total de defunciones	Tasa de mortalidad bruta
...	Todas las causas	427.721	100,0	915,3
1	Cáncer C00-C97	108.526	25,4	232,2
2	Enfermedades del corazón I00-I09,I11, I13, I20-I51	83.744	19,6	179,2
3	Enfermedades cerebrovasculares I60-I69	26.420	6,2	56,5
4	Enfermedad de Alzheimer G30	14.929	3,5	31,9
5	Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores J40-J47	14.607	3,4	31,3
6	Neumonía e influenza J10-J18	12.267	2,9	26,3
7	Accidentes no intencionales V01-X59,Y85-Y86	11.530	2,7	24,7
8	Diabetes mellitus E10-E14	9.921	2,3	21,2
9	Nefritis, nefrosis y síndrome nefrótico N00-N07, N17-N19, N25-N27	7.269	1,7	15,6
10	Enfermedad hipertensiva I10, I12, I15	4.998	1,2	10,7
11	Enfermedad de Parkinson G20-G21	4.583	1,1	9,8
12	Enfermedad crónica del hígado y cirrosis K70, K73-K74	4.001	0,9	8,6
13	Suicidio X60-X84+Y87.0	3.541	0,8	7,6
14	Septicemia A40-A41	3.040	0,7	6,5
15	Enfermedad vascular intestinal K55	2.846	0,7	6,1
...	Resto de causas	115.499	27,0	247,1

1. Rango basado en el número de defunciones

Tabla 14: Principales causas de muerte en España en 2018 (*Ministerio de Sanidad. Patrones de mortalidad en España, 2018. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2021*)

Este hecho se podría explicar porque los pacientes con artritis reumatoide y LES tienen más riesgo de infecciones. En un estudio de cohortes, *Bertha et al* [\(50\)](#) compararon el riesgo de infección grave entre pacientes con AR y aquellos con enfermedades reumatológicas no inflamatorias y musculoesqueléticas (NIRMD). Los resultados concluyeron que el riesgo de infección grave era mayor para los pacientes con AR en todas las siguientes: infección respiratoria, dérmica, ósea, articular, bacteriemia y sepsis; independientemente del uso de corticoides (HR 1'3 95% IC 1'2 a 1'5). Comparado con NIRMD, el riesgo de sufrir infecciones graves era extremadamente superior en aquellos con un grado moderado o elevado de inflamación, pero era similar en aquellos con baja actividad o remisión ($p < 0'001$).

También es necesario considerar el uso de los fármacos inmunomoduladores. En una revisión bibliográfica llevada a cabo por Colum Downey [\(19\)](#) sobre el riesgo de infecciones graves en pacientes con AR tratados con infliximab, adalimumab y etanercept, se concluyó que el riesgo de infección grave era 1'2-2'78 veces superior que aquellos tratados con metotrexato. Este estudio también determinó que las infecciones más habituales que sufrían estos pacientes eran causadas por *Mycobacteria spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, virus de la Varicela Zóster y *Leishmania spp.*

Por otro lado, podemos comprobar en la Tabla 15, de nuevo según los datos del Ministerio de Sanidad [\(49\)](#), que la razón entre las tasas de mortalidad entre hombres y mujeres evidencian una mayor mortalidad en el sexo masculino, especialmente destacable en las franjas etarias que forman parte de este estudio (mayores de 45 años), con razones que alcanzan hasta el 2'31 entre los 65 y los 74 años. No obstante, como nuestra base de datos está constituida por pacientes reumatológicos fallecidos y tanto la artritis reumatoide como en el LES son más prevalentes en el sexo femenino, las mujeres son protagonistas en los fallecimientos de todas las franjas de edad, excepto en los menores de 69 años (ver Figura 1).

Edad	Tasa de mortalidad			Razón entre las tasas de mortalidad en hombres y mujeres
	Ambos sexos	Hombres	Mujeres	
Todas edades				
Cruda	915,3	944,7	887,1	1,06
Ajustada por edad	440,6	569,8	333,5	1,71
Menos de 1 año ¹	271,7	290,4	251,8	1,15
1-4 años	14,1	16,5	11,5	1,44
5-14 años	7,8	8,4	7,0	1,19
15-24 años	22,7	30,3	14,8	2,05
25-34 años	37,0	51,4	22,6	2,28
35-44 años	72,5	92,7	52,0	1,78
45-54 años	214,7	282,0	147,0	1,92
55-64 años	562,9	783,2	352,0	2,22
65-74 años	1273,0	1819,7	788,2	2,31
75-84 años	3750,4	4927,4	2881,0	1,71
85 años y más	13367,8	14978,3	12543,5	1,19

Tabla 15: Tasa de mortalidad por 100.000 habitantes según la edad en España en 2018 (*Ministerio de Sanidad. Patrones de mortalidad en España, 2018. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2021*)

En lo referente a la AR, nuestro estudio tiene algunas diferencias con otros, como *Pedersen et al*⁽¹⁶⁾, en el que la ECV y el cáncer lideran las causas de mortalidad, pero no se destaca el papel de las infecciones, que sí ha sido relevante en nuestra muestra de pacientes. Según *Widdifield et al*⁽⁵¹⁾, los pacientes con AR menores de 45 años tienen hasta tres veces mayor riesgo de morir por ECV que los controles, no estando completamente esclarecida la causa en la literatura, aunque se especula que es más atribuible a la inflamación crónica que a los factores clásicos de riesgo cardiovascular. Sin embargo, nuestro estudio sólo contaba con un participante en este rango de edad, por lo que carecemos de la potencia suficiente para contrastar estos datos.

De los 12 pacientes que fueron diagnosticados de espondilitis axial, 9 de ellos (75%) fallecieron de cáncer. *Bora et al* (52) lideraron un estudio en Corea del Sur sobre el riesgo de malignidad en pacientes varones con espondilitis anquilosante que contaba con una muestra de 21.780 pacientes. Se llegó a la conclusión de que la incidencia global de cáncer era superior en esta muestra que en la población general; en particular, se veía aumentado el riesgo de cáncer de páncreas y los tumores del aparato reproductor masculino, fundamentalmente, el de próstata. Las razones que explican el aumento de la incidencia de cáncer en las enfermedades reumatológicas no están del todo esclarecidas, pero se especula que la inflamación crónica estimula citoquinas y quimioquinas que dañan el ADN, inactivando genes supresores de tumores y estimulando el crecimiento celular y la angiogénesis(52).

Otro estudio español, liderado por *Llorca et al* (53) encontró asociación entre niveles de VSG y PCR por encima de la normalidad y riesgo aumentado de padecer cáncer y de mortalidad por cáncer en artritis reumatoide. Otros estudios han demostrado que la actividad y la duración de la enfermedad eran predictoras del riesgo de linfoma no Hodgkin en pacientes con síndrome de Sjögren primario (54) (55).

Además de la actividad inflamatoria, las características genéticas también influyen en la carcinogénesis: desde mediados de los años 80, es conocida la asociación de HLA-B27, considerablemente vinculado a la espondilitis anquilosante, con riesgo aumentado de linfoma o cáncer colorrectal (56). Con respecto a la influencia hormonal, dado que la EA afecta particularmente a los varones, se ha investigado el papel de los andrógenos como potencial contribuidor al riesgo incrementado de cáncer de próstata (57). No obstante, por el momento, no existe bibliografía que apoye la relación entre hormonas endógenas y el riesgo de cáncer de próstata. De igual modo, *Straub et al* (58) determinó que los niveles séricos de hormonas adrenales y gonadales de los pacientes con EA parecen ser normales y, paradójicamente, se ha propuesto que el uso de AINE, que forma parte del tratamiento de la EA, pueda contribuir al riesgo de cáncer prostático; aunque se requieren más investigaciones(52).

Sin embargo, en un estudio australiano llevado a cabo por *Kelty et al* (59) con 2.152 pacientes, concluyeron que, al ajustar por tabaquismo y comorbilidades, la asociación entre espondilitis anquilosante y el riesgo de padecer cáncer, se atenuaba y no era estadísticamente significativa (HR: 1.08, 95% CI: 0.95-1.22, P = 0.238); pero, una vez

diagnosticado de la neoplasia, tener la enfermedad empeoraba un 37% el pronóstico a los 5 años. En particular, el riesgo de mortalidad de los diagnosticados de cáncer de próstata era un 90% superior en los pacientes con EA, con respecto a los que no tenían la enfermedad. En nuestro estudio, fueron los pacientes que menos años vivieron desde el diagnóstico de la neoplasia, con una media de 0'9 años (Tabla 7).

Es llamativo que la edad media de diagnóstico de los pacientes con EA de nuestra muestra sea 49 años, cuando es una patología que suele presentarse en varones jóvenes. Una posible explicación es que nuestra muestra recoge *exitus* desde 2011 y, como se puede ver en la Tabla 7, tuvieron 18'5 años de media de evolución desde el diagnóstico hasta el fallecimiento, es decir, algunos de ellos serían diagnosticados en la década de los 90. Aunque en la actualidad hay retrasos en el diagnóstico, en aquella época eran mayores.

En lo relativo al tabaquismo, no hemos encontrado asociación en el estudio multivariante, pero sí una tendencia ($p= 0'067$), que posiblemente hubiera sido estadísticamente significativa si nuestra muestra fuera mayor.

Las limitaciones de nuestro estudio han sido las siguientes:

- Posible sesgo de selección. Como nuestra base de datos se actualiza con la Unidad de Documentación Clínica que proporciona información sobre los pacientes que fallecieron siendo atendidos por Consultas Externas de Reumatología; existe la posibilidad de que en aquellos pacientes que hayan cambiado de departamento sanitario o sean seguidos por atención primaria, no se haya detectado el *exitus*. Esto puede suceder especialmente en los pacientes de mayor edad.
- En línea con lo anterior, un hospital terciario puede no ser representativo de la población, porque posiblemente esté en contacto con la patología más grave.
- Un tamaño muestral pequeño. Como hemos dicho, con una muestra mayor, posiblemente habríamos hallado una relación estadísticamente significativa entre el tabaco y la mortalidad y no sólo una tendencia.

- Pérdida de algunos datos, como la edad de fallecimiento de dos de nuestros pacientes o de la causa de la muerte de diez de ellos.

7. Conclusiones

- Las principales causas de muerte en nuestros pacientes son las neoplasias, eventos cardiovasculares e infecciones.
- La infección como causa de muerte es mucho más relevante en nuestra muestra que en la población general.
- En nuestra serie, las causas de muerte parecen relacionarse con el tipo de enfermedad, predominando las neoplasias en los pacientes con espondilitis anquilosante.
- Los pacientes con neoplasias fallecen a una edad inferior que los pacientes cuya causa de muerte son las infecciones o los eventos cardiovasculares.
- Los varones tienen una supervivencia menor que las mujeres tras el diagnóstico de neoplasia.

8. Referencias bibliográficas

1. Scherlinger M, Mertz P, Sagez F, Meyer A, Felten R, Chatelus E, et al. Worldwide trends in all-cause mortality of auto-immune systemic diseases between 2001 and 2014. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102531.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023–38.
3. Croia C, Bursi R, Sutera D, Petrelli F, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(3):347–57.
4. Kishore S, Maher L, Majithia V. Rheumatoid vasculitis: A diminishing yet devastating menace. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(7):39.
5. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The lung in rheumatoid arthritis: Focus on interstitial lung disease. *Arthritis rheumatol.* 2018;70(10):1544–54.
6. Wu P, Sun W, Li J. Rheumatoid arthritis patients with peripheral blood cell reduction should be evaluated for latent Felty syndrome: A case report: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(51):e23608.
7. Klein A, Polliack A, Gafter-Gvili A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: Incidence, pathogenesis, biology, and outcome. *Hematol Oncol.* 2018;36(5):733–9.
8. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA.* 2018;320(13):1360.
9. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem.* 2018;158:502–16.
10. Dhillon S. Tofacitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2017;77(18):1987–2001.
11. Serhal L, Edwards CJ. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(1):13–25.
12. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):529–35.
13. Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Santiago Ortiz AJ, Gale S, Bao M, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(4):456–64.

14. Abhishek A, Nakafero G, Kuo C-F, Mallen C, Zhang W, Grainge MJ, et al. Rheumatoid arthritis and excess mortality: down but not out. A primary care cohort study using data from Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):977–81.
15. Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Predictors of mortality in RA-ILD. *Respirology*. 2014;19(4):493–500.
16. Pedersen JK, Holst R, Primdahl J, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Mortality and its predictors in patients with rheumatoid arthritis: a Danish population-based inception cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(5):371–7.
17. Meyer PW, Anderson R, Ker JA, Ally MT. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr*. 2018;29(5):317–21.
18. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018;361:k1036.
19. Downey C. Serious infection during etanercept, infliximab and adalimumab therapy for rheumatoid arthritis: A literature review. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(6):536–50.
20. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):ITC81–96.
21. Shaikh H, Mewawalla P. Evans Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
22. Kokosi M, Lams B, Agarwal S. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):519–29.
23. Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage. *Reumatol Clin*. 2018;14(5):294–300.
24. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(3):411–9.
25. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736–45.
26. Blair HA, Duggan ST. Belimumab: A review in systemic lupus erythematosus. *Drugs*. 2018;78(3):355–66.
27. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(12):1043–53.

28. Mu L, Hao Y, Fan Y, Huang H, Yang X, Xie A, et al. Mortality and prognostic factors in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 2018 Sep;27(10):1742–52.
29. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):441–8.
30. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Davenport G, Zhang W. Mortality in systemic lupus erythematosus in the United Kingdom 1999-2012. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):854–60.
31. Anver H, Dubey S, Fox J. Changing trends in mortality in systemic lupus erythematosus? An analysis of SLE inpatient mortality at University Hospital Coventry and Warwickshire NHS Trust from 2007 to 2016. *Rheumatol Int*. 2019;39(12):2069–75.
32. Smith JA. Update on ankylosing spondylitis: current concepts in pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(1):489.
33. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2563–74.
34. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978–91.
35. Son SM, Choi SH, Shin JK, Goh TS, Lee JS. Radiologic parameters of ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF- α versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs and sulfasalazine. *Eur Spine J*. 2019;28(4):649–57.
36. Blair HA. Secukinumab: A review in ankylosing spondylitis. *Drugs*. 2019;79(4):433–43.
37. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273–84.
38. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res* [Internet]. 2019;8. Available from: <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.19144.1>
39. Keating GM. Apremilast: A review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs*. 2017;77(4):459–72.
40. Dobbin-Sears I, Roberts J, O’Rielly DD, Rahman P. Ustekinumab in psoriatic arthritis and related phenotypes. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(10):191–8.
41. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(9):719–30.

42. Liew JW, Ramiro S, Gensler LS. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(3):369–89.
43. Bajocchi G, Cavazza A. Histopathology of vasculitis. *Reumatismo.* 2018;70(3):155–64.
44. Muratore F, Pipitone N, Salvarani C. Standard and biological treatment in large vessel vasculitis: guidelines and current approaches. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(4):345–60.
45. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley and firestein's textbook of rheumatology, 2-volume set. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2016.
46. Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(11):662–70.
47. Kawashiri S-Y, Suzuki T, Okada A, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, et al. Differences in musculoskeletal ultrasound findings between RS3PE syndrome and elderly-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(6):1981–8.
48. Li H, Altman RD, Yao Q. RS3PE: Clinical and research development. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(8):49.
49. Ministerio de Sanidad. Patrones de mortalidad en España, 2018. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2021.
50. Mehta B, Pedro S, Ozen G, Kalil A, Wolfe F, Mikuls T, et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a US national cohort study. *RMD Open.* 2019;5(1):e000935.
51. Widdifield J, Paterson JM, Huang A, Bernatsky S. Causes of death in rheumatoid arthritis: How do they compare to the general population? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(12):1748–55.
52. Nam B, Kim H, Jang EJ, Cho S-K, Sung Y-K, Kim T-H. Malignancy risk in Korean male patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2019;39(10):1741–8.
53. Llorca J, Lopez-Diaz MJ, Gonzalez-Juanatey C, Ollier WER, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Persistent chronic inflammation contributes to the development of cancer in patients with rheumatoid arthritis from a defined population of northwestern Spain. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37(1):31–8.
54. Baldini C, Pepe P, Luciano N, Ferro F, Talarico R, Grossi S, et al. A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2012;39(4):804–8.

55. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: Clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(5):284–93.
56. Alcalay M, Bontoux D, Maire P, Matuchansky C, Alcalay D, Tanzer J. HLA-B27 and colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1982;307(7):443–4.
57. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(3):170–83.
58. Straub RH, Struhárová S, Schölmerich J, Härle P. No alterations of serum levels of adrenal and gonadal hormones in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S52-9.
59. Kelty E, Raymond W, Inderjeeth C, Keen H, Nossent J, Preen DB. Cancer diagnosis and mortality in patients with ankylosing spondylitis: A Western Australian retrospective cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(2):216–22.



Dr. D. José Ivorra Cortés

Informa:

Que el Trabajo Fin de Grado titulado: *“Análisis de las causas de mortalidad en pacientes con enfermedades articulares inflamatorias crónicas y autoinmunes sistémicas en un hospital terciario entre 2011 y 2020”*, ha obtenido un informe favorable por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Valencia, 05 de Mayo de 2021

Fdo.: Dr. D. José Ivorra Cortés

Análisis de las causas de mortalidad en pacientes con enfermedades articulares inflamatorias crónicas y autoinmunes sistémicas en un hospital terciario entre 2011 y 2020

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE GRADO EN MEDICINA

Presentado por: Lidia Serra Serra; Tutor: Dr. José Ivorra Cortés; Cotutora: Dra. Elvira Vicens Bernabeu

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas tienen una esperanza de vida disminuida con respecto a la población general, con la que comparten la mayoría de causas de muerte: enfermedad cardiovascular (ECV) o cáncer. El objetivo principal es analizar cuáles son las causas de muerte en las diferentes enfermedades reumáticas en nuestra cohorte y, secundariamente, explorar los factores asociados a las mismas.

MATERIAL Y MÉTODO

Con los datos de *exitus* proporcionados por la unidad de Documentación Clínica de un hospital terciario, se ha realizado un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de una muestra de 73 pacientes fallecidos. Se disponía de diagnóstico, comorbilidades e información sobre tratamientos administrados.

RESULTADOS

La edad media al momento del *exitus* era 72'51 (+/-11'04) años, la mayoría de ellos estaban diagnosticados de artritis reumatoide (AR) (Figura 1). La causa de muerte más frecuente fueron las neoplasias (Figura 2). En un análisis con regresión logística, se observó que la causa de la muerte se asociaba con el tipo de enfermedad ($p < 0,001$) y con la edad ($p < 0,05$). Los pacientes con espondilitis anquilosante (EA) presentaban una mayor frecuencia de neoplasia como causa del *exitus*. (Tabla 1) y tenían un menor tiempo de supervivencia tras el diagnóstico (Tabla 2).

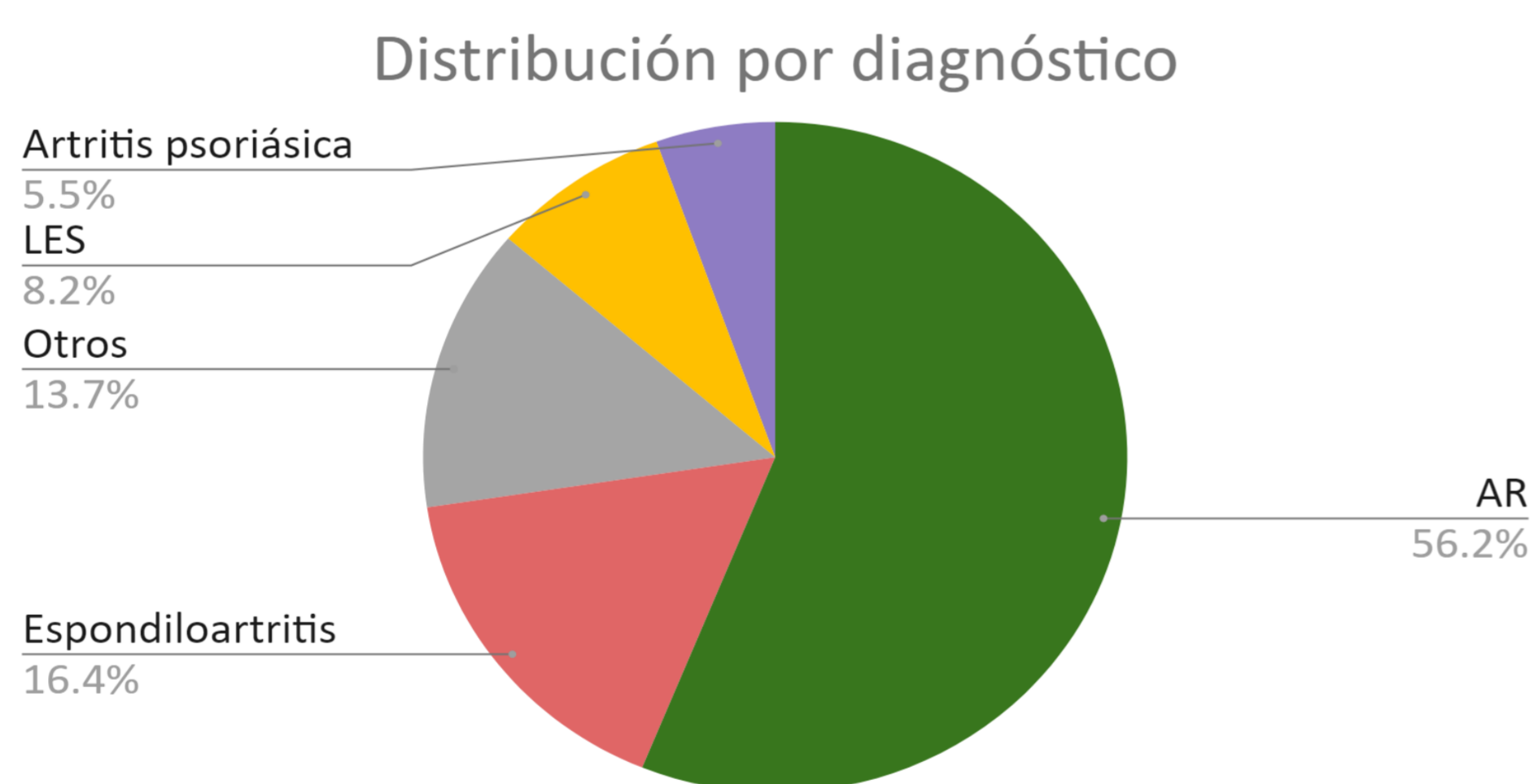


Figura 1: Distribución de la mortalidad en función del diagnóstico

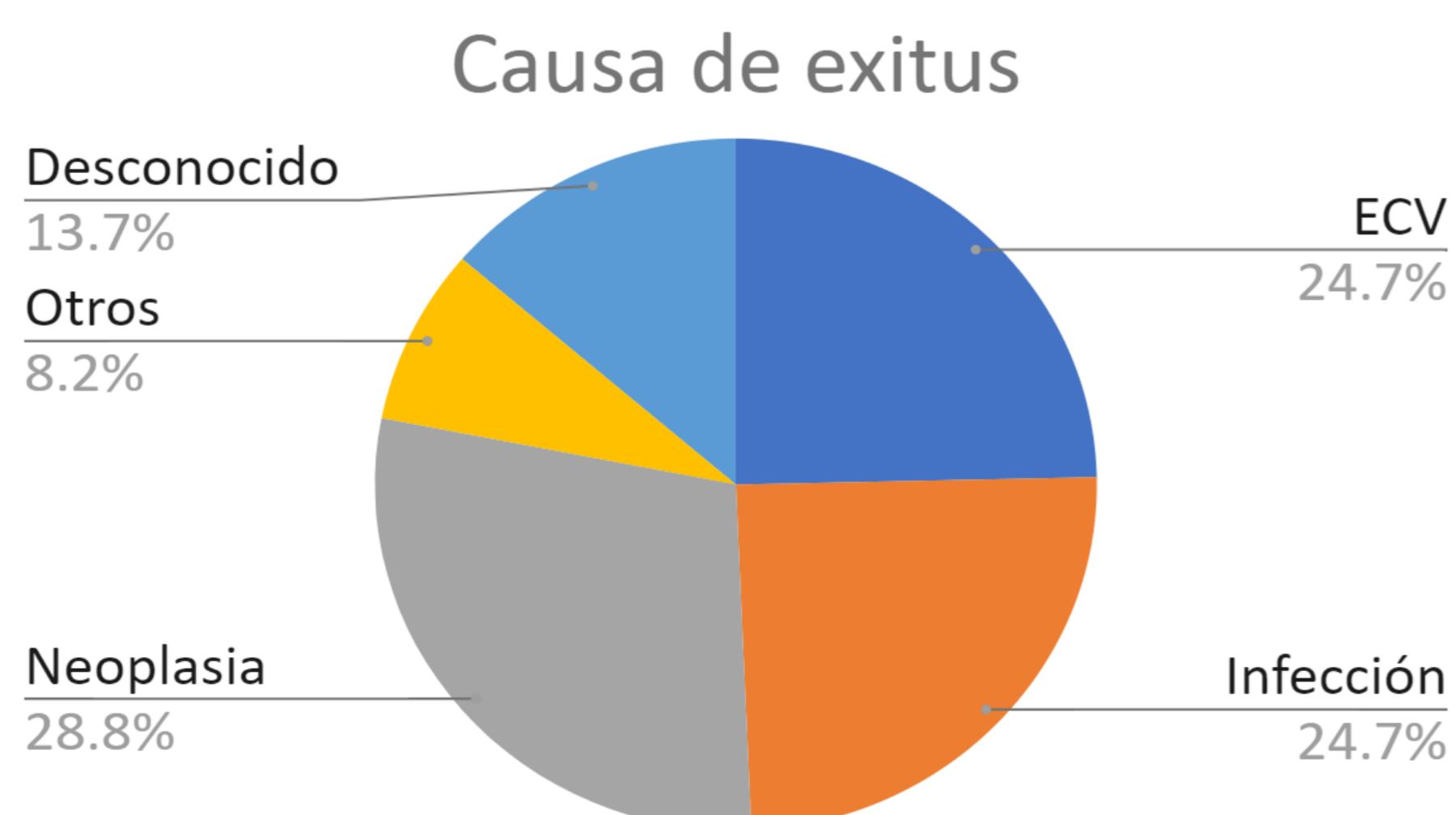


Figura 2: Distribución de la mortalidad en función de la causa de *exitus*

	AR n=41	EA n=12	Otros n=10	LES n=6	Artritis psoriásica n=4
ECV	13 (31'71%)	0	2 (20%)	2 (33'33%)	1 (25%)
Infección	13 (31'71%)	1 (8'33%)	3 (30%)	0	1 (25%)
Neoplasia	4 (9'75%)	9 (75%)	4 (40%)	2 (33'33)	2 (50%)
Otros	11 (26'82%)	2 (16'66)	1 (10%)	2 (33'33%)	0

Tabla 1: Distribución de las causas de mortalidad según diagnóstico

Variable	AR	EA	Otros	LES	Artritis psoriásica
Edad al diagnóstico	53'15 (12'75)	49'33 (9'58)	72'3 (11'52)	58'83 (22'7)	54'5 (8'5)*
Años de evolución hasta <i>exitus</i>	20'03 (11'36)	18'25 (8'44)	5'5 (4'48)	16 (13'95)	11'55 (11'15)*
Años desde neoplasia hasta <i>exitus</i>	5'09 (5'75)	0'9 (1'2)	11'83 (14'01)	6 (8'49)	2'67 (4'62)**

Tabla 2: Variables cuantitativas significativas según diagnóstico, expresadas mediante media y desviación típica. Significación con test de Kruskal-Wallis * $P < 0'001$. ** $P < 0'05$

CONCLUSIONES

- Los pacientes en nuestra cohorte fallecen principalmente por neoplasias, ECV e infecciones, teniendo esta última causa mayor protagonismo que en la población general.
- En los pacientes con espondilitis, la principal causa de la muerte han sido las neoplasias, con menor tiempo de supervivencia que en otras enfermedades.
- La muerte por neoplasias se produjo a edades más tempranas que por ECV e infecciones.

BIBLIOGRAFÍA REDUCIDA

- Nam B, Kim H, Jang EJ, Cho S-K, Sung Y-K, Kim T-H. Malignancy risk in Korean male patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2019;39(10):1741-8
- Downey C. Serious infection during etanercept, infliximab and adalimumab therapy for rheumatoid arthritis: A literature review. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(6):536-50.