

Influencia de las comorbilidades en la evolución de los pacientes con artritis reumatoide

Influence of Comorbidities on the Evolution of Patients with Rheumatoid Arthritis

Araceli Chico Capote^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7826-5848>

Miguel Hernán Estévez del Toro¹ <https://orcid.org/0000-0003-0574-8707>

Roberto Iván Vaca Riofrío¹ <https://orcid.org/0000-0002-4753-8209>

Orlando Antonio Cruz Cárcamo¹ <https://orcid.org/0000-0001-9014-2413>

Rolando Dayan Puente Carmona¹ <https://orcid.org/0000-0003-4021-5754>

Ana Lidia Moreira León¹ <https://orcid.org/0000-0003-0401-6336>

¹Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: achica1983@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica, de etiología desconocida, caracterizada por dolor, inflamación y daño articular, que se acompaña de manifestaciones extraarticulares y deterioro de la calidad de vida.

Objetivos: Evaluar la influencia de las comorbilidades en la evolución de los pacientes con artritis reumatoide y estimar los parámetros clínicos de la actividad de la enfermedad.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, de cohorte prospectivo, a una muestra de 399 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, según los criterios de ACR/EULAR 2010, protocolizados en el Servicio de Reumatología, en el período desde noviembre de 2013 hasta febrero de 2015.

Resultados: El grupo de edades más frecuente estuvo entre 45 y 65. Predominaron el color de la piel blanca y el sexo femenino. El 66 % de la muestra presentó alguna comorbilidad asociada y la más frecuente fue la hipertensión arterial. Los pacientes con mayor tiempo de evolución tuvieron menos mejoría. El número de comorbilidades y el *Clinical Disease Activity Index* inicial fueron predictores consistentes, con una respuesta estadística significativa. Se encontró incremento en la frecuencia de cáncer. Los pacientes con comorbilidades lograron menos remisión.

Conclusiones: Las enfermedades asociadas fueron la hipertensión arterial, la enfermedad úlcero péptica, el hipercolesterolemia y la diabetes mellitus.

Palabras clave: artritis reumatoide; comorbilidades; índice de actividad.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease of unknown etiology and characterized by pain, inflammation and joint damage, accompanied by extraarticular manifestations and impaired quality of life.

Objectives: To evaluate the influence of comorbidities on the evolution of patients with rheumatoid arthritis and to estimate the clinical parameters of such disease activity.

Methods: An observational and prospective cohort study was conducted on a sample of 399 patients with a diagnosis of rheumatoid arthritis –according to 2010 criterions by the American College of Rheumatology and the European League against Rheumatism 2010– protocolized in the rheumatology service, in the period from November 2013 to February 2015.

Results: The most frequent age group was between 45 and 65. The white skin color and the female sex predominated. 66 % of the sample presented some associated comorbidity, being arterial hypertension the most frequent. The patients with longer evolution time had less improvement. The number of comorbidities and the initial clinical disease activity index were consistent predictors, with a significant

statistical response. An increase in the frequency of cancer was found. Patients with comorbidities achieved less remission.

Conclusions: The associated diseases were arterial hypertension, peptic ulcer disease, hypercholesterolemia and diabetes mellitus.

Keywords: rheumatoid arthritis; comorbidities; activity index.

Recibido: 22/01/24

Aceptado: 15/05/24

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una de las enfermedades inflamatorias autoinmunes más frecuentes a nivel mundial y afecta entre 0,5 % y el 1 % de la población. Aunque la esperanza de vida de pacientes con AR ha aumentado en las últimas décadas, todavía tiene un mayor riesgo de desarrollar comorbilidades.⁽¹⁾

El control de la actividad clínica es el elemento de mayor importancia en el seguimiento de estos pacientes. El proceso inflamatorio resulta el principal exponente que genera daño articular y sistémico y, por ende, el primer factor importante en la aparición de complicaciones, discapacidad y disminución de la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud.

Hay diversos factores que pueden incidir en la falta de control de la actividad clínica, entre ellos se destacan la presencia de comorbilidades asociadas, la no adherencia terapéutica y el inadecuado esquema terapéutico.⁽²⁾

Las comorbilidades coexisten con una enfermedad específica. Se ha reconocido la importancia de determinarlas en la atención habitual de la AR, porque puede ayudar a predecir la discapacidad, el coste médico, el tiempo de supervivencia y la mortalidad. La comorbilidad en pacientes con AR puede ser compleja, y estar asociada con la disfunción inmunológica o, posiblemente, con su tratamiento.⁽³⁾

Las medidas clínicas estandarizadas facilitan la toma de decisiones terapéuticas, permiten una interpretación objetiva, ayudan a optimizar las decisiones terapéuticas y han sido parte de la mejoría del manejo de la AR, tanto el DAS₂₈ (*Disease Activity Score*), el SDAI (*Simplified Disease Activity Index*), como el CDAI (*Clinical Disease Activity Index*).⁽⁴⁾

Los pacientes deben ser evaluados en busca de factores de riesgo y comorbilidades. Las características genéticas y la inflamación desempeñan un papel relevante en el desarrollo de las comorbilidades.

El control de la enfermedad es crucial para prevenir, limitar su gravedad y la evolución hacia eventos graves. Comprender la relación entre la AR y las comorbilidades podría ayudar a dirigir las intervenciones para mejorar los resultados y proporcionar pistas sobre la patogénesis de la enfermedad.^(5,6)

En Cuba, resultan muy escasas las investigaciones con respecto a las comorbilidades en la AR, por lo que se trazó como objetivo evaluar la influencia de las comorbilidades en la evolución del paciente y estimar los parámetros clínicos de la actividad de la enfermedad.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, de cohorte prospectivo. El universo estuvo constituido primeramente por 915 pacientes, atendidos de manera consecutiva en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" con el diagnóstico de AR, en el período comprendido desde noviembre de 2013 hasta febrero de 2015.

Se presentaron los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes de 19 años y más.
- Pacientes que no tuvieron diagnóstico de enfermedades previo al de AR.

Los criterios de exclusión fueron realizados por las historias clínicas incompletas. Al final la muestra quedó constituida por 399 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Se constituyó un formulario que abarcaba todas las características sociodemográficas y de la AR, así como las comorbilidades asociadas.

Presencia de comorbilidades

Se evaluaron los siguientes aspectos:

- Se evaluó según el listado de comorbilidades que contempla el índice de Charlson,⁽⁷⁾ además de otras enfermedades comunes observadas en la práctica clínica.
- Se solicitó al paciente el consentimiento informado para participar en la investigación.

En la base datos se introdujo la información, que corresponde a la caracterización del paciente, las dos valoraciones de la actividad de la enfermedad y las comorbilidades presentes.

- Se utilizaron para las variables cualitativas los porcentajes y en las cuantitativas la media y desviación estándar, o la mediana con el rango intercuartílico cuando no se cumplió el valor de normalidad.
- Se estimó un modelo de regresión lineal múltiple que tuvo como variable dependiente el cambio del CDAI (CDAI inicial-CDAI final); y las independientes fueron los modelos de regresión logística múltiple, la edad, el sexo, el peso, el tiempo de enfermedad, el CDAI inicial y el número de comorbilidades.
- Se estimaron dos modelos de regresión logística para evaluar los factores pronósticos para la remisión y mejoría medidas al hacer uso del CDAI. Los

componentes del CDAI no fueron usados en los modelos debido a la existencia de colinealidad entre ellos.

La edad, la raza, las variables de tratamiento, el sexo, la duración de la enfermedad y el CDAI inicial fueron incluidos como variables independientes en cada modelo. En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de 0,05.

Resultados

La muestra estuvo constituida por 399 pacientes entre hombres y mujeres con diferentes edades cronológicas, tiempo de evolución y otras características demográficas que se muestran (tabla1).

Tabla 1 - Características sociodemográficas

Características	Pacientes n = 399	%
Edad (media +/- DE) 57,4 +/- 13,5		
<30	20	5,0
30-44	42	10,5
45-65	221	55,4
>65	116	29,1
Sexo		
Masculino	50	12,5
Femenino	349	87,5
Color de piel		
Blanca	252	63,2
Negra	68	17
Mestiza	79	19,8
Escolaridad		
Baja	35	8,8
Media	211	52,9
Alta	153	38,3

Estado nutricional		
Bajo peso	12	3
Normopeso	168	42,1
Sobrepeso	146	36,6
Obeso	73	18,3

Fuente: Historias clínicas.

Se obtuvo un promedio de edad de 57,4, en el que el grupo de edades más frecuente fue de 45 a 65 con 55,4 %. Predominaron el sexo femenino en 145 pacientes y el color de la piel blanca con 63,2 %. El nivel de escolaridad medio prevaleció con 52,9 % y el 42,1 % presentó el estado nutricional de normopeso.

En la tabla 2 se muestra una mediana inicial en 4,1 y una final en 8,7, lo que corresponde a una actividad leve. Los cambios demuestran que 63 pacientes mejoraron, 183 empeoraron y 153 no cambiaron su actividad de la enfermedad.

Tabla 2 - Distribución de los pacientes según el CDAI inicial y final en un año

	CDAI inicial		CDAI final	
Mediana/DE	4,1-9,0		8,7-10,0	
Categorías				
Remisión	148	37,1	79	19,8
Leve	168	42,1	178	44,6
Moderado	70	17,5	97	24,3
Severo	13	3,3	45	11,3
Cambios CDAI				
Mejoría	63		15,8	
Empeoramiento	183		45,9	
No cambió	153		38,3	

Fuente: Historias clínicas.

En la tabla 3 se indica la frecuencia de las comorbilidades donde el mayor porcentaje fue para la hipertensión arterial fue de 42,6 %, seguido por la enfermedad de úlcera péptica, el hipercolesterolemia y la diabetes mellitus.

Tabla 3 - Frecuencia de presentación de las comorbilidades

Comorbilidades	No.	%
HTA	170	42,6
Enfermedad ulcero péptica	56	14
Hipercolesterolemia	50	12,5
<i>Diabetes mellitus</i>	46	11,5
Cardiopatía isquémica	40	10
Osteoporosis	35	8,8
Fibromialgia	34	8,5
Enfermedad tiroidea	32	8
Síndrome de Sjögren	22	5,5
Enfermedad arterial periférica	20	5
EPOC	19	4,8
Tumor sólido	12	3
Depresión	9	2,3
Síndrome compresivo nervioso	8	2,1
IMA	5	1,3
ECV	5	1,3
Linfoma	4	1
Infección importante	3	0,8
Hepatopatía crónica	3	0,8
Neumonía intersticial	2	0,5
Enfermedad tejido conectivo	2	0,5
Hemiplejía	2	0,5
Enfermedad renal crónica	2	0,5

Nota: HTA: Hipertensión arterial; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMA: Infarto agudo al miocardio; ECV: enfermedad cerebrovascular.

Fuente: Historias clínicas.

La tabla 4 expone la media superior para el mayor tiempo de evolución de la enfermedad, o sea para un tiempo de evolución mayor a veinte años, y presenta

una media de 1,9 comorbilidades, lo cual es diferente para los otros grupos de tiempo de evolución.

Tabla 4 - Media de comorbilidades según el tiempo de evolución

Comorbilidades	Tiempo de evolución				p*
	<= 5 n = 185	6-10 n = 87	11-20 n = 77	>20 n = 48	
Media	1,4	1,4	1,4	1,9	0,031
Desviación estándar	1,2	1,2	1,2	1,2	
Mínimo	0,0	0,0	0,0	0,0	
Máximo	5,0	5,0	5,0	5,0	

Fuente: Historias clínicas.

Discusión

En este estudio proporciona una evaluación de cómo las comorbilidades influyen en la evolución clínica de pacientes con AR.

El promedio de edad en los pacientes evaluados fue de 57,4; y el grupo de edades más frecuente fue de 45 a 65 con 55,4 %. Predominaron el sexo femenino con 87,5 %, y el color de la piel blanca con 63,2 %. El nivel de escolaridad medio prevaleció con 52,9 % y 42,1 % de la muestra presentó el estado nutricional de normopeso. Datos menores reportaron *Jin* y otros⁽⁸⁾ en un estudio de más de 13 mil pacientes con AR, en que la edad promedio estuvo en 52,9 , y que de igual forma predominó el sexo femenino con 80,6 %. En el caso de *An J* y otros,⁽⁹⁾ en Estados Unidos de América, evaluaron por cinco años a pacientes con AR, en el cual el promedio de edad fue ligeramente mayor a este estudio, con 60,3, el grupo de edades más frecuente entre 45 y 64, y prevalecieron también el sexo femenino en 67,1 % y el color de piel blanca con 65,2 %; en cuanto a la escolaridad predominó la universitaria con un 42,7 %.

La mayoría de los pacientes, en esta investigación, tuvo un peso adecuado, contrario a lo observado en Argentina, donde *Valinotti y otros*⁽¹⁰⁾ evaluaron en dos centros hospitalarios a 330 pacientes, y solo el 25,9 % presentó peso normal; el resto se encontró en un rango de sobrepeso u obesidad, lo que fue un factor predictor de evolución y de una mala respuesta al tratamiento.

Los pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad tuvieron menor probabilidad de alcanzar los objetivos terapéuticos de remisión o baja actividad. El número de comorbilidades reportadas por el paciente y el CDAI inicial fueron predictores consistentes de una mala respuesta terapéutica con una significativa estadística.

La remisión se observó en 37,1 % y la baja actividad en 42,1 % de los pacientes al comienzo del estudio, evaluados mediante CDAI; sin embargo, cifras superiores se reportaron en un estudio multicéntrico en la región de Asia y Pacífico por *Sun y otros*,⁽¹¹⁾ el cual alcanzó hasta 54,9 % de pacientes en remisión. No obstante, no se realizó una evaluación final en el seguimiento de estos pacientes.

La asociación de las comorbilidades con la AR fue de 66 %; más de la mitad de la muestra presentó al menos una comorbilidad. Similar resultado se observó en el estudio de *Garip y otros*,⁽¹²⁾ en 160 pacientes turcos, en el cual 66,8 % de los pacientes tenía una comorbilidad asociada.

Menores resultados se obtuvieron en Australia, reportado por *Sinnathurai y otros*,⁽¹³⁾ en que al menos dos condiciones comórbidas fueron percibidas 57,8 % y también se informó con tres o más comorbilidades 41,8 %.

Otro estudio, realizado por *McQueenie y otros*,⁽¹⁴⁾ en Reino Unido, en pacientes en las edades comprendidas entre 37 y 73, el 75,7 % de los participantes con AR tenía multimorbilidad en un mayor número de pacientes.

De las comorbilidades encontradas, la de mayor frecuencia fue la HTA con 42,6 %. En Francia reportaron *Gossec y otros*,⁽¹⁵⁾ cifras similares en 30,9 % de los pacientes. De igual forma, *Lala y otros*⁽¹⁶⁾ observaron, en un estudio en Sudáfrica y en una revisión retrospectiva de pacientes de raza negra, que fue la comorbilidad más frecuente con un 70 %. Sin embargo, *Widdifield y otros*,⁽¹⁷⁾ en Canadá, informaron

que de 1405 pacientes, solo estuvo presente en 35,2 %, lo que representa una menor frecuencia que la de este estudio.

La enfermedad hipertensiva es infradiagnosticada en los pacientes con AR, según *Romano y otros*⁽¹⁸⁾ en un reciente estudio prospectivo, en el cual se investigó la aparición de nuevos eventos cardiovasculares y de aterosclerosis subclínica después de un año de seguimiento, y se observó un aumento significativo en estos pacientes de 42 % a 55 %. Queda claro, que es la HTA, la comorbilidad más frecuentemente encontrada en los estudios realizados alrededor del mundo, en distintas etnias y situaciones geográficas distintas.

La enfermedad de úlcera péptica fue la segunda comorbilidad más frecuente en 14 % de los casos, 24,5 % ligeramente superior en comparación con este estudio, según reportaron *Camaño y otros*.⁽¹⁹⁾

Se encontraron otros factores de riesgo cardiovasculares como la diabetes mellitus, el hipercolesterolemia, la enfermedad arterial periférica, según enunciaron *Mochizuki y otros*⁽²⁰⁾ en un grupo de población japonesa, en el cual estos factores se reportaron en similares frecuencias a las de esta investigación. Estas entidades podrían ser mejor observadas después de un período de varios años y no solo en un año, como fue el presente estudio.

La evidencia acumulada indica que los corticosteroides se asocian con la hipertensión y la dislipidemia, y que los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden tener un impacto adverso en los resultados cardiovasculares. Un estudio en serie de *Yu y otros*,⁽²¹⁾ reveló que los corticosteroides y los AINE son factores de riesgo importantes de enfermedades cardiovasculares.

Los estudios confirman que los pacientes con AR tienen una incidencia de malignidad más alta comparada con la población en general. La frecuencia de cáncer se correspondió con otras investigaciones como la de *Jin y otros*,⁽⁸⁾ en China, donde se observó esta incidencia en 0,6 %.

La fisiopatología que explica cómo las comorbilidades se asocian con la respuesta al tratamiento no está bien definida. Quizás, las condiciones comórbidas alteren

las medidas que se utilizan para valorar los resultados de la AR. Por ejemplo, se ha demostrado que una fibromialgia concomitante sobreestima la puntuación para la evaluación del dolor global del paciente, lo que se traduce en una mayor cuantificación del CDAI.^(7,22)

Esta observación sugiere que las guías de tratamiento encaminadas a un control más estricto de la actividad de la enfermedad, deben considerar estos aspectos y que las comorbilidades deben incluirse como parte del manejo terapéutico, a sabiendas que los pacientes con más comorbilidades consiguen menos la remisión.⁽²³⁾

Los índices de actividad de la enfermedad nos facilitan definiciones uniformes para la clasificación y seguimiento del paciente con AR. Estas escalas han ido evolucionando durante años, y son más confiables y sencillas de aplicar, y con un uso adecuado para tomar decisiones terapéuticas, lo que ha permitido un correcto control de la actividad.⁽²⁴⁾ El presente estudio así como otros, han descrito una relación transversal entre las comorbilidades y la probabilidad reducida para la remisión.⁽²⁴⁻²⁶⁾

Un estudio multinacional transversal de 5848 pacientes con AR demostró que el número de comorbilidades está asociado al CDAI [odds ratio (OR) 0,75, CI 0,68, 083].⁽²⁷⁾ Del mismo modo, *Ranganath* y otros⁽²⁸⁾ demostraron que a mayor número de comorbilidades, menor probabilidad de mejoría o remisión clínica. En adición, muchos estudios han examinado la relación entre comorbilidades y el pobre estado funcional.^(29,30)

Michaud y otros⁽³⁰⁾ reportaron que la edad y las comorbilidades estaban independientemente asociadas con la pérdida del estado funcional en la AR en un grupo de 18 485 pacientes.

El CDAI inicial fue una variable independiente de pronóstico, cuanto más alto sea el CDAI inicial, mayor será el OR para su cambio y mayor oportunidad para mejorar; lo que sugiere que los pacientes que se encuentren más activos tienen mayor oportunidad para cambiar de categoría y, por consiguiente, mejorar. Esto pudiera estar influenciado por el manejo enérgico que se tiene en el tratamiento, cuando se

está frente a las categorías más altas del CDAI, por lo que, a su vez, estos pacientes tienen menor oportunidad para llegar a la remisión.

La edad fue una variable independiente de pronóstico para la mejoría, los pacientes con mayor edad tienen menor oportunidad de mejorar, lo cual pudiera estar relacionado con el mayor número de comorbilidades que presenta este grupo etario. Estos datos apoyan los resultados hallados por *Santiago-Casas* y otros,⁽³¹⁾ así como los hallazgos similares reportados por *Huang* y otros,⁽³²⁾ en Taiwán, los que concluyen que la característica del envejecimiento hace que sea más fácil adquirir muchas enfermedades crónicas, por lo que hay una mayor probabilidad de comorbilidades, y los pacientes con AR tenían una puntuación más alta de índices de comorbilidad en comparación con el grupo de control. Esta razón puede deberse, a un mayor estado de inflamación en comparación con la población general, lo cual influenciará en su manejo.

Una fortaleza de este estudio es que todos los pacientes estudiados se encontraban con diferentes esquemas de tratamiento, con un modificador de la enfermedad (FAME) y algunos con combinaciones de ellos, lo cual hace que sea una muestra variada, similar a las que pueden existir en otros Servicios de Reumatología, y además que todas las comorbilidades reportadas se confirmaron con estudios y/o referencias en la historia clínica.

Sin embargo, a pesar de estas ventajas, este estudio tiene algunas limitaciones. Primero, no se ha considerado como comorbilidad a la gota y a la osteoartritis, ya que estas enfermedades en muchos casos están interrelacionadas con la AR y segundo, que el estudio se desarrolló en solo un año, período de tiempo muy corto para el desarrollo de algunas comorbilidades crónicas.

Conclusiones

Debe decirse que las entidades más frecuentes relacionadas con la AR fueron la hipertensión arterial, la enfermedad de úlcera péptica, el hipercolesterolemia y la diabetes mellitus; que el incremento de las comorbilidades disminuye la

probabilidad de alcanzar la baja actividad y la remisión, así como que la menor edad del paciente al debut de la enfermedad se asoció como factor predictor para alcanzar la mejoría. No se hallaron como predictores de respuesta al sexo, la raza, el peso, el índice de masa corporal y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Referencia bibliográfica

1. Kvien TK, Balsa A, Betteridge N, Buch MH, Durez P, Favalli EG, *et al.* Considerations for improving quality of care of patients with rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *RMD Open.* 2020 Jul;6(2):e001211. DOI: <http://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001211>
2. Hernández BSC, Villafuerte MJE, Chimbolema MSO, Pilamunga LCL. Relationship between nutritional status and clinical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Rev. Cubana de Reumatología.* 2020 [acceso 21/06/2024];22(2):1-16. Disponible en: https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES
3. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-López M, García-Manrique M, Ordóñez-Cañizares C, Pérez L, *et al.* Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: the spanish cohort of the COMORA study. *Reumatol Clin.* 2019 Mar-Apr;15(2):102-8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.06.002>
4. Castrejón I. Metrología de las enfermedades reumáticas. En: Tornero J (editor). Blanco FJ. *Tratado SER de enfermedades reumáticas.* 7 ed. España: Editorial Panamericana; 2018. p. 224-6.
5. Kapetanovic MC, Lindqvist E, Simonsson M, Geborek P, Saxne T, Eberhardt K. Prevalence and predictive factors of comorbidity in rheumatoid arthritis patients monitored prospectively from disease onset up to 20 years: lack of association between inflammation and cardiovascular disease. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(5):353-9. DOI: <http://doi.org/10.3109/03009741003674180>
6. Kronzer V, Crowson C, Sparks JA, Myasoedova E, Davis JM. 3rd. Comorbidities As Risk Factors for Rheumatoid Arthritis and Their Accrual After Diagnosis. *Mayo*

Clin Proc. 2019 Dec;94(12):2488-98. DOI:
<http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.08.010>

7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83. DOI: [http://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](http://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)

8. Jin S, Li M, Fang Y, Li Q, Liu J, Duan X, *et al.* Chinese Registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): II. prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2017 Nov 15;19(1):251. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13075-017-1457-z>

9. An J, Nyarko E, Hamad MA. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and healthcare expenditures in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2019 Oct;38(10):2717-26. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10067-019-04613-2>

10. Valinotti V, Román L, Paats A, Glizt R, Mallorquín A, Avila Pedretti G, Cabrera-Villalba S. Relationship between disease duration and clinical features in patients with Rheumatoid Arthritis in two reference centers. Rev. parag. reumatol. 2020 Jun. 24 [acceso 11/09/2023];6(1):11-6. Disponible en: <http://www.revista.spr.org.py/index.php/spr/article/view/113>

11. Sun X, Li R, Cai Y, Al-Herz A, Lahiri M, Choudhury MR, *et al.* Clinical remission of rheumatoid arthritis in a multicenter real-world study in Asia-Pacific region. Lancet Reg Health West Pac. 2021 Aug 12;15:100240. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100240>

12. Garip Y, Eser F, Bodur H. Comorbidities in Turkish patients with rheumatoid arthritis: association with the health-related quality of life in terms of disease activity, functional and radiological status, severity of pain, and social and emotional functioning. Acta Reumatol Port. 2016 [acceso 24/06/2024];41(4):344-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27926914/>

13. Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. Comorbidity in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Intern Med J*. 2018 Nov;48(11):1360-68. DOI: <http://doi.org/10.1111/imj.14046>
14. McQueenie R, Nicholl BI, Jani BD, Canning J, Macdonald S, McCowan C, *et al*. Patterns of multimorbidity and their effects on adverse outcomes in rheumatoid arthritis: a study of 5658 UK Biobank participants. *BMJ Open*. 2020 Nov 23;10(11):e038829. DOI: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038829>
15. Gossec L, Soubrier M, Foissac F, Molto A, Richette P, Beauvais C, *et al*. Screening for and management of comorbidities after a nurse-led program: results of a 3-year longitudinal study in 769 established rheumatoid arthritis patients. *RMD Open*. 2019 Jun 14;5(2):e000914. DOI: <http://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-000914>
16. Lala V, Tikly M, Musenge E, Govind N. Comorbidities in Black South Africans with established rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2022 Jun;25(6):699-704. DOI: <http://doi.org/10.1111/1756-185X.14328>
17. Widdifield J, Ivers NM, Bernatsky S, Jaakkimainen L, Bombardier C, Thorne JC, *et al*. Primary Care Screening and Comorbidity Management in Rheumatoid Arthritis in Ontario, Canada. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Oct;69(10):1495-503. DOI: <http://doi.org/10.1002/acr.23178>
18. Romano S, Salustri E, Ruscitti P, Carubbi F, Penco M, Giacomelli R. Cardiovascular and Metabolic Comorbidities in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Nov 5;20(12):81. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11926-018-0790-9>
19. Camaño L, Camaño CL, González V, Carcasés E, Tite ST, Pimienta CI, *et al* . Manifestaciones digestivas en el curso de enfermedades reumáticas. Estudio de 5 años. *Rev Cuba Reumatol*. 2022 Abr [acceso 11/09/2023];24(1):e258. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962022000100002&lng=es
20. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, Okazaki K. Five-year incidence of common comorbidities, such as hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, cardiovascular disease, cerebrovascular disease and cancer, in older Japanese

patients with rheumatoid arthritis. *Geriatr Gerontol Int.* 2019 Jul;19(7):577-81. DOI: <http://doi.org/10.1111/ggi.13664>

21. Yu KH, Chen HH, Cheng TT, Jan YJ, Weng MY, Lin YJ, *et al.* Consensus recommendations on managing the selected comorbidities including cardiovascular disease, osteoporosis, and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Medicine Baltimore.* 2022 Jan 7;101(1):e28501. DOI: <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000028501>

22. Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, Di Franco M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011 Apr;25(2):165-71. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.berh.2010.01.011>

23. Toms J, Soukup T, Bradna P, Hrnčir Z. Disease activity composite indices in patients with rheumatoid arthritis and concomitant fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2010 Feb;37(2):468. DOI: <http://doi.org/10.3899/jrheum.090805>

24. Schipper LG, van Hulst LT, Grol R, van Riel PL, Hulscher ME, Fransen J. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Rheumatology Oxford.* 2010 Nov;49(11):2154-64. DOI: <http://doi.org/10.1093/rheumatology/keq195>

25. Pineda-Tamayo R, Arcila G, Restrepo P, Anaya JM. Impacto de la enfermedad cardiovascular en los costos de hospitalización de pacientes con artritis reumatoidea. *Biomedica.* 2004 Dec;24(4):366-74. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v24i4.1286>

26. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315-24. DOI: <http://doi.org/10.1002/art.1780310302>

27. Sokka T, Hetland ML, Mäkinen H, Kautiainen H, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, *et al.* Questionnaires in Standard Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis Group. Remission and rheumatoid arthritis: data on patients receiving

usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep;58(9):2642-51. DOI: <http://doi.org/10.1002/art.23794>

28. Ranganath V, Maranian P, Elashoff D, Woodworth T, Khanna D, Hahn T, *et al.* Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Oxford.* 2013 Oct;52(10):1809-17. DOI: <http://doi.org/10.1093/rheumatology/ket224>

29. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Mar;69(3):536-41. DOI: <http://doi.org/10.1136/ard.2009.118430>

30. Michaud K, Wallenstein G, Wolfe F. Treatment and nontreatment predictors of health assessment questionnaire disability progression in rheumatoid arthritis: a longitudinal study of 18,485 patients. *Arthritis Care Res Hoboken.* 2011 Mar;63(3):366-72. DOI: <http://doi.org/10.1002/acr.20405>

31. Santiago-Casas Y, González-Rivera T, Castro-Santana L, Ríos G, Martínez D, Rodríguez V, *et al.* Impact of age on clinical manifestations and outcome in Puerto Ricans with rheumatoid arthritis. *Ethn Dis.* 2010 Winter [acceso 24/06/2024];20(1Suppl 1):S1-191-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20521413/>

32. Huang YJ, Chen JS, Luo SF, Kuo CF. Comparison of Indexes to Measure Comorbidity Burden and Predict All-Cause Mortality in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med.* 2021 Nov 22;10(22):5460. DOI: <http://doi.org/10.3390/jcm10225460>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Redacción-revisión y edición: Araceli Chico Capote.

Investigación: Ana Lidia Moreira León.

Análisis formal: Miguel Hernán Estévez del Toro.

Metodología: Roberto Iván Vaca Riofrío.

Supervisión: Orlando Antonio Cruz Cárcamo.

Conceptualización: Rolando Dayan Puente Carmona.