



Facultad de Medicina y Enfermería
Departamento Pediatría

MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS (ERAS).

TESIS DOCTORAL
Olaia Begoña Fernandez Berrizbeitia
Julio, 2018

**A mis padres, Luis y Mila.
Por toda una vida dedicada a querernos,
sin vosotros no sería quien soy.**

**En especial a mi aita, por ser la estrella
que nos une y que siempre ilumina mi
camino.**

Eskerrik asko

AGRADECIMIENTOS

A todos los pacientes que confían en nosotros y ponen sus vidas en nuestras manos, a ellos nos debemos, solo a ellos.

Al Dr. Aranburu, mi profesor y jefe, que me descubrió un mundo fascinante desde 4º curso y me metió el gusanillo de la reumatología en el cuerpo. Me enseñó a querer volar alto y me ayudó a construir mis alas en la ciencia y en la vida. Eskerrik asko Nagusi.

A mis compañeros del Hospital Universitario de Basurto, por haberme formado en esta difícil tarea de mejorar la vida de nuestros pacientes. Gracias por contar conmigo para formar equipo y poder dedicarme con pasión a mi trabajo.

A mis dos Directores de tesis.

Al Dr. Carlos González, por todo tu interés, por animarme y sacarme una sonrisa hasta cuando tengo ganas de llorar y por hacerme sentir especial y apasionada.

Al Dr. López Longo, por atreverse a dirigir mis caóticas ideas y darme la oportunidad de trabajar con sus pacientes a los que les ha dedicado toda una vida. Nunca olvidaré nuestras tertulias científicas acompañadas de helado de violeta en Viena o la primera vez que vi el Beso de Klimt con vosotros.

A todo el equipo del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por brindarme la oportunidad de crecer como reumatóloga y hacerme sentir parte del equipo.

A Amaia Bilbao, por su ayuda con los números y su paciencia.

Al Dr. Ovalles (MD), por tu inestimable ayuda con la tesis, por las horas y horas que has pasado conmigo frente al ordenador con una copa de vino. Sin ti no habría podido terminarla.

A la Dra. Cegla, mi amiga incondicional, por todas las horas dedicadas a animarme, a hacerme reír, a sentirme escuchada y querida. Que lo que esta tesis ha unido, no lo separe nadie.

A mis amigos, los de verdad, sois mi familia elegida. Por las horas de guardias compartidas, por todos los momentos inolvidables, por las sonrisas y lágrimas. Hemos vivido pérdidas, ataques, nacimientos, enlaces y desenlaces y siempre juntos. Gracias por estimularme la neurona, por soportar mis momentos “Grinch”, por decirme las cosas tal cual, por contar conmigo y por hacer que me sienta viva.

A mis padres Luis y Mila, a mis hermanos Ibai y Baba y a Naroa, por quererme tanto, por tener paciencia con todos mis “uys” y por hacerme tan feliz. Gracias por hacerme el mejor regalo que se le puede hacer a una tía, Izadi me ha descubierto el amor verdadero. Y a los que puedan unirse a nuestra familia en el futuro, seréis afortunados de tener una familia como la mía.

En todos estos años, he aprendido a rodearme de la gente que me quiere, que me hace sentir viva. Ellos, mi pequeño ejército, me ayudan a levantarme cuando tropiezo y celebran las victorias conmigo. Me han enseñado que junto a ellos, soy imparable.

ESKERRIK ASKO, GRACIAS

**Acuérdate siempre que no se pierde otra vida que la que se vive
y que solo se vive la que se pierde.**

Marco Aurelio (Emperador romano y filósofo, 121-180 d.C.)

**La sabiduría es el arte de aceptar aquello que no puede ser cambiado,
de cambiar aquello que puede ser cambiado y,
sobre todo, de conocer la diferencia.**

Marco Aurelio (Emperador romano y filósofo, 121-180 d.C.)

ÍNDICE

	Página
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	1
1. LABURPENA	3
2. RESUMEN	4
3. ABSTRACT	5
4. INTRODUCCIÓN	4
4.1.ERAS	6
4.1.1.Patogenia	6
4.1.2.Expresión clínica	9
4.1.3.Nuevas terapias	11
4.2.Mortalidad	13
4.2.1.Eventos cardiovasculares	15
4.2.1.1.Mortalidad cardiovascular en AR	22
4.2.1.2.Mortalidad cardiovascular en LES	25
4.2.1.3.Mortalidad cardiovascular en otras ERAS	28
4.2.1.4.Marcadores de riesgo cardiovascular	30
4.2.2.Neoplasias	31
4.2.3.Infecciones	38
4.2.4.Actividad de la enfermedad	40
4.2.4.1.Actividad clínica y mortalidad en AR	40
4.2.4.2.Actividad clínica y mortalidad en LES	42
4.2.4.3.Actividad clínica y mortalidad en ESC	43
4.2.4.4.Actividad clínica mortalidad en MIIC	46
4.2.4.5.Actividad clínica y mortalidad en VNS	47
5. JUSTIFICACIÓN	49
6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	50
7. MATERIAL Y MÉTODOS	51
7.1.Diseño del estudio	51
7.2.Metodología del registro ERAS-HGUGM	51
7.3.Análisis estadístico	55
8. RESULTADOS	56
8.1.Análisis descriptivo	56
8.1.1.Datos epidemiológicos	56
8.1.2.Manifestaciones clínicas acumuladas	57
8.2.Estudio de mortalidad	63
8.2.1.Causas de muerte	63
8.2.2.Factores pronósticos de mortalidad (estudio univariante)	67
8.2.3.Factores independientes pronósticos de mortalidad (estudio multivariantes)	72
9. DISCUSIÓN	74
10. CONCLUSIONES	82
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- **ACPA:** anticuerpos anti-proteínas citrulinadas (*anti-citrulinated proteins antibodies*)
- **ACVA:** accidente cerebrovascular agudo
- **ADN:** ácido desoxirribonucleico
- **AINE:** antiinflamatorio no esteroideo
- **ANA:** anticuerpo antinuclear
- **ANCA:** anticuerpos contra citoplasma de neutrófilo humano
- **Anti-CCP:** antipéptico cíclico citrulinado
- **AR:** artritis reumatoide
- **ATACC-RA:** Consorcio Cardiovascular Transatlántico para la AR
- **BIOBADASER:** Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas
- **cIMT:** grosor íntima-media (*intima-media thickness*)
- **CISQ:** cardiopatía isquémica
- **CMH:** complejo mayor de histocompatibilidad
- **CVF:** capacidad vital forzada
- **DLCO:** capacidad de difusión de monóxido de carbono (*diffusing capacity for carbón monoxide*)
- **EITC:** enfermedad incompleta del tejido conectivo
- **EMTC:** enfermedad mixta del tejido conectivo
- **EPID:** enfermedad pulmonar intersticial difusa
- **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- **ERAS:** enfermedad reumática autoinmune sistémica
- **ERASi:** enfermedad reumática autoinmune sistémica incompleta
- **ESC:** esclerosis sistémica cutánea
- **G-CFS:** Factor estimulante de colonias de granulocitos
- **FAME:** fármaco modificador de la enfermedad
- **FR:** factor reumatoide
- **HAQ:** cuestionario de evaluación de la salud (*health assessment questionnaire*)
- **HDL:** lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoproteins*)
- **HLA:** antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*)
- **HR:** Hazard ratio
- **HTA:** hipertensión arterial
- **IAM:** infarto agudo de miocardio

- **IC:** intervalo de confianza; insuficiencia cardíaca
- **IECA:** enzima convertidora de angiotensina
- **IFN:** interferón
- **IL:** interleuquina
- **IRC:** insuficiencia renal crónica
- **LCS:** lupus cutáneo subagudo
- **LDL:** lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoproteins*)
- **LES:** lupus eritematoso sistémico
- **MBL:** lectina de unión a manosa
- **MHC:** complejo mayor de histocompatibilidad
- **MHC:** miopatía idiopática inflamatoria crónica
- **NK:** *natural-killer*
- **OPG:** osteoprotegerina
- **OPN:** osteopontina
- **OR:** odds ratio
- **PAR:** riesgo atribuible poblacional
- **PCR:** proteína C reactiva
- **PM:** polimiositis
- **PM-Scl:** solapamiento polimiositis/esclerodermia
- **RCV:** riesgo cardiovascular
- **RELESSER:** Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología
- **RNP:** ribonucleoproteína
- **RR:** riesgo relativo
- **SAF:** síndrome antifosfolípido
- **SNC:** sistema nervioso central
- **SOC:** síndrome orgánico cerebral
- **soERAS:** síndrome de solapamiento
- **sPTX-3:** pentraxina 3 sérica
- **SS:** síndrome de Sjögren
- **TME:** tasa de mortalidad estandarizada
- **TNF:** factor de necrosis tumoral
- **VAS:** vasculitis
- **VNS:** vasculitis necrotizante sistémica
- **VSG:** velocidad de sedimentación globular

1. LABURPENA

SARRERA: Gaixotasun erreumatiko autoinmune sistemikoak (GEAS) autoantigorputzak sortzen dituzten gaixotasun multzo homogeneo baten barne daude. Autotantigorputzen sintesiaren bitartez ehunak suntsitu egiten dituzte eta horrela adierazpen kliniko desberbinak sortzen dituzte. Talde honen barne artritis erreumatoidea, lupus eritematoso sistemikoa, azaleko esklerosi sistemikoa, miopatia idiopatikoa, inflamatorio kronikoa, ehun konektiboaren gaixotasun mistoa, Sjögren sindromea, sindrome antifosfolipidoa eta baskulitis nekrosatzaile sistemikoak ditugu. Guztiek konplikazio sistemiko larriak sor ditzakete eta mortalak izan daitezke. Hortaz, GEAS dituzten pazienteek heriotza-tasa altua dute poblazioa orokorrarekin konparatuz baina konplikazio horiek ez dira elkarrekin aztertu orain arte.

HELBURUA: GEAS guztien ezaugarri kliniko, biologiko eta immunologikoak aztertu. Heriotza sortzen duten kausak, heriotza-tasa eta hilkortasunari loturiko faktoreak zehaztu.

METODOAK: 30 urtez zentru bakar baten eginiko azterketa prospektibo obserbazionala (GEAS-HGUGM erregistro longitudinala).

EMAITZAK: GEAS-HGUGM erregistroan 11 GEAS mota zituzten 2348 gaixo aztertu ziren (lehen azalduko 9ak, erreumatismo palindromiakoak, osatugabeko kasuak eta GEAS desberdinen ezaugarriak betetzen zituztenak). Emakumezkoak (%81a) nagusi izan ziren. Denbora tarte horretan %24 paziente hil ziren. Harreman esanguratsua ikusi zen hilkortasuna eta ezaugarri hauen artean: gizonezkoa, gaixotasunaren agerpen berantiarra, biriketako adierazpena, bihotzeko klinika, giltzurrun arazoak, nerbio sistemaren kaltea, amiloidosiaren garapena, diabetesa, neoplasiak, infekzioak eta esteroideen erabilera. Hilkortasunerako ezaugarri independentiak honako hauek aurkeztu ziren: gizonezkoa, gaixotasunaren agerpen berantiarra, amiloidosia, miokarditisa, bihotzeko infartu akutua, tronbosi periferikoa, neumonitisa, birika hipertentsioa, birika fibrosia, infekzio larriak, globulu gorrien jalkitze-abiadura >50mm/1.go orduan, kortikoideen erabilera eta neoplasien agerrera. Faktore babesleak ondorengo hauek izan ziren: hiperkolesterolemia zutenen artean farmako hipolipemianteen erabilera, Sjögren sindromearen aurkezpena eta gaixotasuna tratatzeko farmako espezifikoaren erabilera (leflunomida, anti-TNFak eta Rituximab).

2. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) son un grupo homogéneo de enfermedades mediadas por la producción de autoanticuerpos con destrucción de tejidos por el sistema inmune y una expresión clínica heterogénea para cada una de ellas. Forman parte de este grupo la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica cutánea, miopatías idiopáticas inflamatorias crónicas, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolípido y vasculitis necrotizantes sistémicas. Estas patologías producen complicaciones sistémicas graves potencialmente mortales por lo que los pacientes con ERAS presentan una tasa de mortalidad mayor que la de la población general pero no han sido estudiadas comparativamente en una cohorte homogénea.

OBJETIVO: Estudiar las características clínicas, biológicas e inmunológicas de los pacientes con ERAS y determinar las causas y el índice de mortalidad y los factores asociados con la mortalidad del conjunto de todas las ERAS.

MÉTODOS: Estudio observacional prospectivo en un solo centro (registro longitudinal ERAS-HGUGM) de pacientes con ERAS durante 30 años.

RESULTADOS: En el registro ERAS-HGUGM se analizaron un total de 2348 pacientes incluyendo 11 enfermedades diferentes (los casos de reumatismo palindrómico, ERAS incompletas y aquellas que se solapaban también se analizaron) con predominio femenino (81%). El 24% de los pacientes fallecieron a lo largo del seguimiento. Se encontró una asociación estadísticamente significativa para mortalidad y el sexo masculino, edad de inicio de la enfermedad más tardía, las manifestaciones pulmonares, cardíacas, renales y del sistema nervioso, desarrollo de amiloidosis y diabetes, las neoplasias, las infecciones y el uso de corticoides. Las siguientes variables se identificaron como factores independientes de riesgo para mortalidad en pacientes con ERAS: sexo masculino, edad de inicio más tardía, amiloidosis, presencia de miocarditis, infarto agudo de miocardio, trombosis periférica, neumonitis, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, infecciones severas, VSG >50mm/1^ah, uso de corticoides y aparición de neoplasias. Fueron factores independientes protectores de mortalidad el uso de fármacos hipolipemiantes en pacientes con hipercolesterolemia, la presencia de síndrome de Sjögren y el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad (leflunomida, anti-TNF y Rituximab).

3. ABSTRACT

INTRODUCTION: Systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD) are a homogeneous group of diseases mediated by autoantibodies production and destruction of tissues by the immune system. This causes a heterogeneous clinical expression for each of them. The group includes rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, progressive systemic sclerosis, chronic idiopathic inflammatory myopathies, mixed connective tissue disease, Sjögren's syndrome, antiphospholipid syndrome and systemic necrotizing vasculitis. These pathologies produce severe systemic complications that are potentially fatal, so that patients with SARD have a higher mortality rate than the general population but they have not been studied comparatively in an homogeneous population.

OBJECTIVE: To study the clinical, biological and immunological characteristics of patients with SARD and to determine the causes and the mortality rate and the factors associated with the mortality of all ERAS.

METHODS: Prospective observational study in a single center (longitudinal register ERAS-HGUGM) of patients with SARD for 30 years.

RESULTS: In the ERAS-HGUGM registry, a total of 2348 patients were analyzed, including 11 different diseases (cases of palindromic rheumatism, incomplete SARD and those that overlapped were also analyzed) with a female predominance (81%). 24% of the patients died during the follow-up. A statistically significant association for mortality was found with male sex, later age of disease onset, pulmonary, cardiac, kidney and nervous system manifestations, amyloidosis development, diabetes, cancer, infections and the use of corticosteroids. The following variables were identified as independent risk factors for mortality in patients with SARD: male sex, later age of disease onset, amyloidosis, presence of myocarditis, acute myocardial infarction, peripheral thrombosis, pneumonitis, pulmonary hypertension, pulmonary fibrosis, severe infections, ESR>50mm/1h, use of corticosteroids and appearance of cancer. The use of lipid-lowering drugs in patients with hypercholesterolemia, the presence of Sjögren's syndrome and the use of disease-modifying drugs (leflunomide, anti-TNF and Rituximab) were related to a better overall outcome.

4. INTRODUCCION

Las enfermedades reumáticas abarcan desórdenes que van desde una alteración órgano-específica hasta patologías sistémicas con afectación multiorgánica. La mayoría de las enfermedades reumáticas inflamatorias inmunológicas son crónicas y sistémicas. No se conoce su etiología, aunque en todas ellas existe una predisposición genética y un mecanismo inmunológico. Según esta alteración inmunológica se diferencian tres grupos:

1. Alteración de la inmunidad innata (síndromes autoinflamatorios)
2. Alteración de la inmunidad adquirida
 - a. Enfermedades mediadas por citocinas (espondiloartropatías)
 - b. Enfermedades mediadas por citocinas y autoanticuerpos (enfermedad autoinmune sistémica)

Estas últimas patologías afectan mayormente a las articulaciones y los músculos y se conocen como enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) [1]. En este grupo se incluyen pacientes con artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica cutánea (ESC), miopatías idiopáticas inflamatorias crónicas (MIIC), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), síndrome de Sjögren (SS), síndrome antifosfolípido (SAF) y vasculitis necrotizantes sistémicas (VNS). Tanto la enfermedad de Still como la enfermedad de Behçet se han excluido de este grupo por considerarse en la actualidad enfermedades autoinflamatorias.

4.1. ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Las ERAS constituyen un grupo homogéneo de enfermedades. Desde el punto de vista patogénico se caracterizan por la producción de autoanticuerpos y la destrucción de tejidos por el propio sistema inmune del individuo. La expresión clínica de cada una de ellas es heterogénea, aunque comparten algunas manifestaciones clínicas y asocian complicaciones y comorbilidades similares. Tienden a agregarse en familias y son más frecuentes en mujeres[2, 3].

4.1.1 Patogenia de las ERAS

Actualmente, se acepta que las ERAS se desarrollan por la interacción de factores ambientales y genéticos. Tanto agresiones externas (infecciones, temperaturas extremas, radiación, traumatismos, productos químicos, fármacos o venenos) como internas

(mutaciones, anomalías congénitas) desencadenan en el organismo la denominada “respuesta tisular”[4]. Esta respuesta está controlada por genes y libera mediadores bioquímicos que ocasionan la inflamación aguda o respuesta inmediata frente a la agresión, con el consiguiente daño tisular. Esta primera respuesta defensiva corre a cargo de la inmunidad innata y tiene como objetivo eliminar la noxa y reparar el daño. Se trata de una reacción muy rápida en la que se produce un aumento de citoquinas proinflamatorias agudas (IL-8, IL-16, G-CSF). En condiciones normales, el sistema inmune es capaz de regular esta respuesta aguda, una vez finalizada su función. Lo contrario, la persistencia del agente nocivo y el fracaso en la reparación del tejido, con la consiguiente respuesta inmunitaria prolongada y desmedida o una reacción inmunitaria desadaptada, puede desencadenar una enfermedad inflamatoria autoinmune o alérgica [2]. Se asume que en individuos genéticamente predispuestos influyen uno o varios factores ambientales que desencadenan una respuesta crónica autoinmune patológica. En este caso, las células de respuesta rápida aumentan la producción de IL-6 y el infiltrado inflamatorio agudo es sustituido por linfocitos B y T con predominio de las citoquinas proinflamatorias crónicas (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-17 entre otras) y se produce el estado patológico (Figura 1).

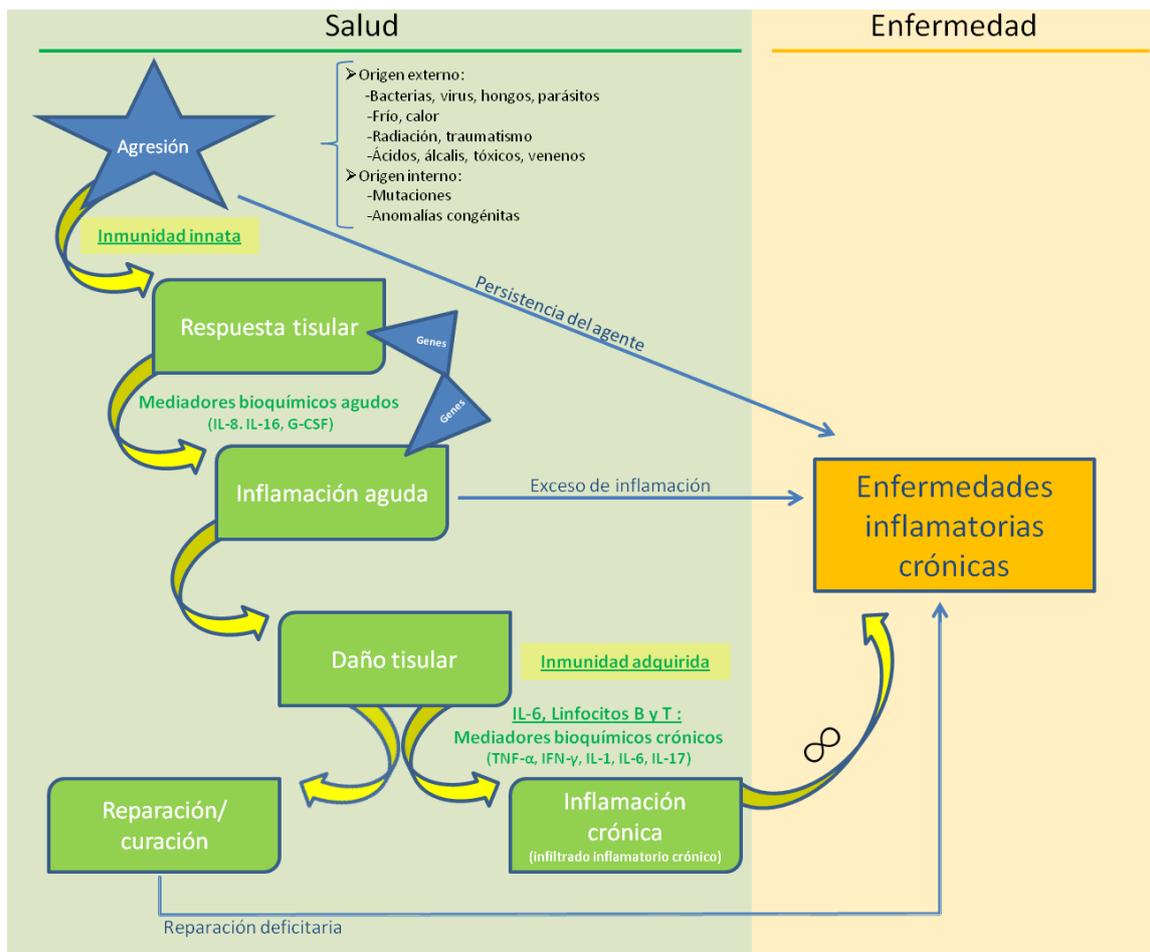


Figura 1. Etiopatogénesis de las ERAS

Claramente, las ERAS presentan unas vías patogénicas comunes con producción de autoanticuerpos y se caracterizan por la inflamación crónica que puede afectar a las articulaciones y a otros tejidos del cuerpo, con patrones clínicos definidos [3]. En los últimos años, se han descrito numerosos genes asociados a las ERAS, sus anticuerpos o sus manifestaciones clínicas.

Uno de los hitos en la genética de las ERAS ha sido su asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), una región de 7,6 millones de pares de bases situada en el brazo corto del cromosoma 6 y que contiene alrededor de 250 genes. La mayoría de estos genes codifican proteínas que participan en la respuesta inmune adaptativa (Figura 2).

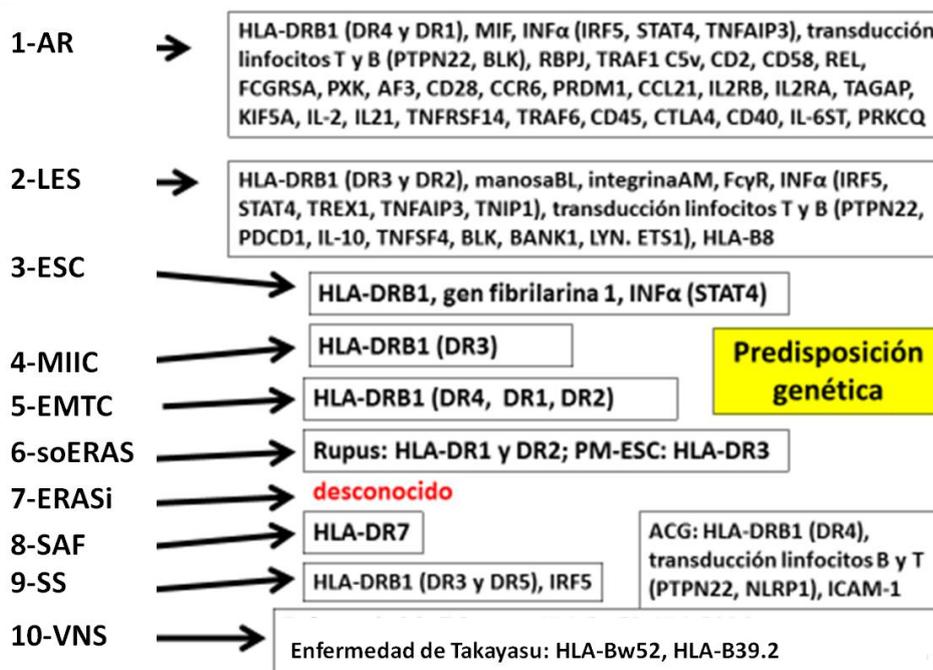


Figura 2. Genes asociados con el desarrollo de las ERAS, cedida por FJ López-Longo. AR: artritis reumatoide, LES: lupus eritematoso sistémico, ESC: esclerosis sistémica cutánea, MIIC: miopatía inflamatoria idiopática crónica, EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo, soERAS: síndrome de solapamiento del tejido conjuntivo, ERASi: enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, SAF: síndrome antifosfolípido, SS: síndrome de Sjögren, y VNS: vasculitis necrotizante sistémica.

Las secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) del CMH son muy variables puesto que son el resultado de múltiples procesos de selección natural derivados de la supervivencia de la especie humana ante diferentes agentes infecciosos. La asociación de estas enfermedades con el principal mecanismo de defensa ante patógenos plantea, por tanto, la paradoja de que la variabilidad genética que protege ante una enfermedad puede ser, a su vez, inductora del desarrollo de otro tipo de patología.

Las ERAS tienen una base genética mucho más compleja. La presencia en un individuo de las variaciones genéticas de riesgo para una ERAS determinada no es suficiente para originar la enfermedad. Es, sin embargo, la interacción de esta base de riesgo con determinados factores ambientales (aún desconocidos en su mayoría), lo que desencadenará la enfermedad [3].

Las ERAS presentan perfiles característicos de autoanticuerpos y algunos definen subgrupos clínicos. Se han descrito numerosos anticuerpos dirigidos contra antígenos localizados en el interior del núcleo celular, en la membrana nuclear, en el citoplasma, en la membrana celular y en el medio extracelular (Figura 3).

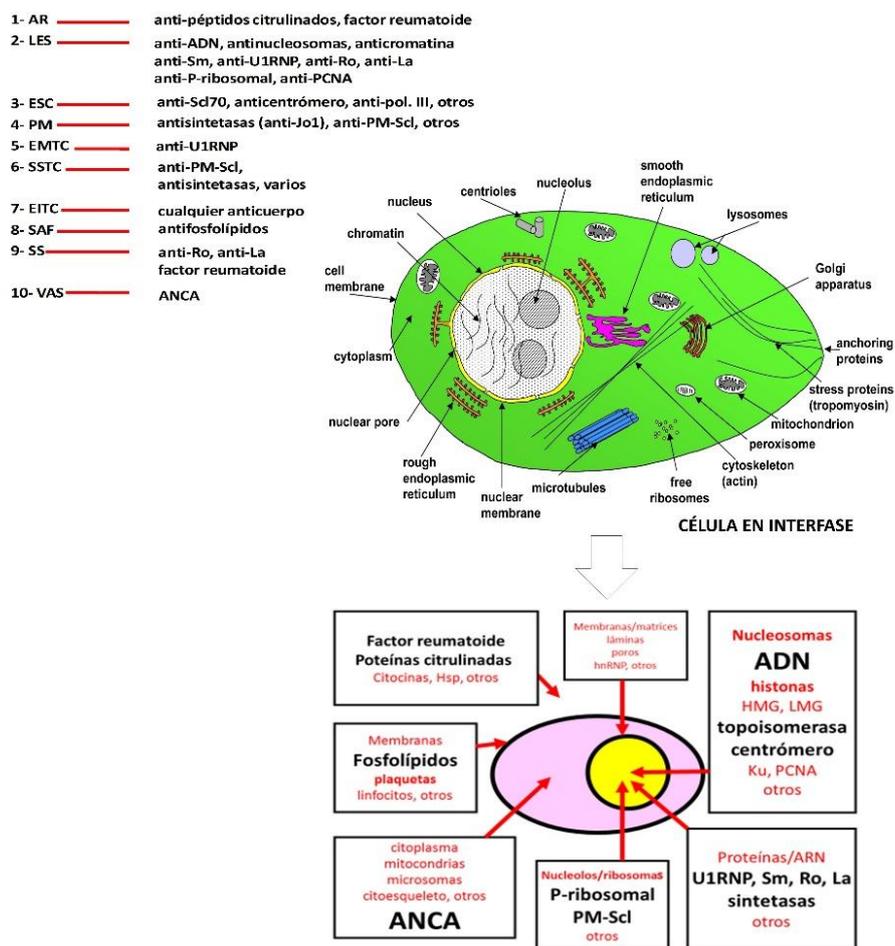


Figura 3. Autoanticuerpos característicos de las ERAS, cedida por FJ López-Longo. **ADN**: ácido deoxiribonucleico, **RNP**: ribonucleoproteína, **ANCA**. Anticuerpos contra citoplasma de neutrófilo humano, **PM-Scl**: solapamiento polimiositis/esclerodermia, **AR**: artritis reumatoide, **LES**: lupus eritematoso sistémico, **ESC**: esclerosis sistémica cutánea, **PM**: polimiositis, **EMTC**: enfermedad mixta del tejido conectivo, **SSTC**: síndrome de solapamiento del tejido conjuntivo, **EITC**: enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, **SAF**: síndrome antifosfolípido, **SS**: síndrome de Sjögren, y **VAS**: vasculitis sistémicas.

4.1.2. Expresión clínica de las ERAS

Cada ERAS tiene un patrón clínico definido pero el espectro de manifestaciones es muy heterogéneo, incluyendo manifestaciones articulares, cutáneas, hematológicas,

cardiovasculares, pulmonares, renales, cerebrales o en cualquier otro sistema del organismo. A estas manifestaciones de la enfermedad hay que añadirles la comorbilidad y los efectos adversos de los tratamientos utilizados.

Las ERAS tienen una patocronia común, muy importante para diseñar estrategias de diagnóstico y tratamiento precoces. Según la propuesta de Bourn y James podemos diferenciar pacientes con ERAS posible (factores de riesgo genéticos y/o ambientales), ERAS preclínica (alteración de la regulación inmunológica y autoinmunidad preclínica), ERAS incompleta (ERAS-i) (autoinmunidad con clínica que no llega a cumplir los criterios de clasificación de ninguna ERAS) y ERAS completa (autoinmunidad y criterios de clasificación) [5]. Este modelo se puede aplicar a todas las ERAS, tanto en su patogenia como en su expresión clínica ya que tienen manifestaciones comunes o similares, especialmente al inicio de la enfermedad, comparten vías inflamatorias comunes y se desarrollan con una patocronia similar. (Figura 4)



Modificado de Bourn R, James JA. Preclinical lupus. Curr Opin Rheumatol 2015; 27:433-439 y FJ. López Longo

Figura 4. Patocronia de las ERAS

Una vez el paciente presenta manifestaciones clínicas, cumpla o no criterios de diagnóstico o clasificación, el proceso inflamatorio crónico sigue su curso existiendo una actividad inflamatoria subclínica con exacerbaciones clínicas. Cabe recordar que hasta un 50% de los pacientes con una enfermedad autoinmune aparente no puede ser diagnosticado de una entidad definida durante el primer año de seguimiento [1, 6]. Este grupo de pacientes con presentación indiferenciada puede evolucionar a una entidad definida, quedar libre de síntomas o permanecer sintomático pero indiferenciado [1, 7, 8].

En general, con mayor o menor intensidad, los pacientes presentan manifestaciones constitucionales (astenia, fiebre pérdida de peso), articulares (artromialgias, artritis, debilidad muscular) y/o cutáneas. Además, las ERAS pueden afectar a órganos vitales como:

- ✓ Sistema nervioso central: psicosis, alteración de la conducta, isquemia
- ✓ Respiratorio: hipertensión pulmonar, fibrosis, hemorragia alveolar
- ✓ Cardiovascular: bloqueo cardíaco, arritmias, aterosclerosis, infarto, tromboembolismo, HTA, valvulopatía
- ✓ Renal: glomerulonefritis, fracaso renal agudo, fracaso renal crónico, hipertensión arterial (HTA) maligna
- ✓ Hepático: fracaso hepático agudo, hepatopatía crónica, cirrosis biliar
- ✓ Sistema inmune: predisposición a las infecciones

Muchos de los síntomas descritos son graves, por lo que es indispensable el diagnóstico precoz que permita instaurar lo antes posible el tratamiento más adecuado.

4.1.3. Nuevas terapias en las ERAS

La evolución natural de las ERAS cambió para siempre con el descubrimiento y aplicación clínica de los corticoides, mérito científico de Tadeus Reichstein, Edward Kendall y Phillip Hench que les hizo acreedores del Premio Nobel de Medicina en 1950. En 1949 los trabajos de Kendall y Hench mostraron el espectacular efecto de la cortisona en el tratamiento de los síntomas de la AR, aunque no se controlaba la enfermedad. Posteriormente aparecieron los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos como sales de oro, salazopirina, hidroxicloroquina, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato, leflunomida o micofenolato mofetil que constituyen el tratamiento de elección de estas enfermedades.

En las últimas décadas, los avances técnicos han supuesto un cambio sin precedentes en el pronóstico de las ERAS. La mejoría de estos pacientes se debe a múltiples factores, incluyendo diagnóstico precoz, identificación de formas clínicas leves, acceso a los FAME sintéticos y mejoría de las medidas de soporte (vacunas, antibióticos, control de los factores de riesgo cardiovascular, unidades de cuidados intensivos, diálisis, transplantes). En los últimos 30-40 años, las complicaciones de estos pacientes y las tasas de mortalidad han disminuido [1]. Los avances han sido más notables en los últimos 15 años debido a la introducción de FAME biológicos y pequeñas moléculas dirigidas contra dianas concretas. (Figura 5)

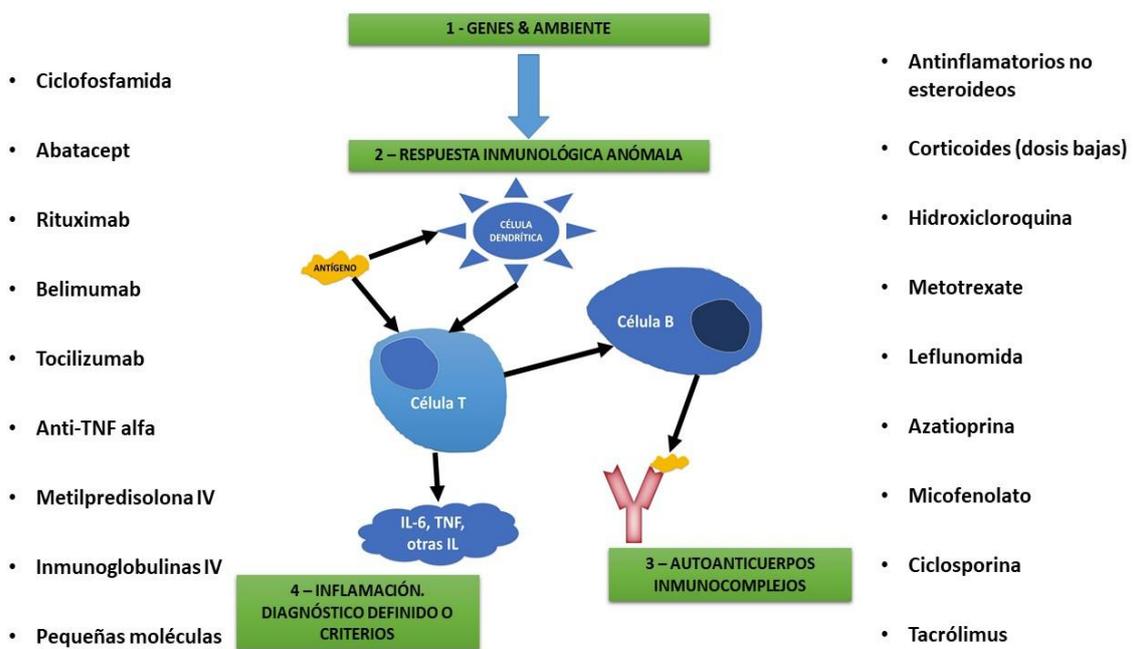


Figura 5. Respuesta inmune patológica y vías terapéuticas.

No obstante, la experiencia con estos fármacos ha permitido constatar que para cualquier fármaco siempre existe un subgrupo de pacientes que no responde de forma efectiva. Dado el alto coste sociosanitario de estas nuevas terapias y el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, ahora más que nunca es necesaria la identificación de biomarcadores que ayuden a determinar qué tratamiento será el más adecuado para cada paciente [9, 10]. Por otro lado, al igual que las ERAS son un grupo heterogéneo de patologías, se ha observado que los FAME biológicos no deben considerarse como un grupo homogéneo de fármacos. Su funcionalidad puede diferenciarse a nivel genético y, en un futuro próximo, estas diferencias podrían utilizarse como herramientas para seleccionar la mejor opción terapéutica para cada paciente [3, 10, 11].

Durante la última década, ha aumentado el interés en comorbilidad de estas enfermedades [12]. Esto es probablemente debido al hecho de que los médicos se enfrentan a una población que envejece con múltiples condiciones mórbidas que concurren en el mismo individuo. Especialmente para el reumatólogo, que trata principalmente las enfermedades inflamatorias sistémicas crónicas, la multimorbilidad es la regla y no la excepción. Se define como multimorbilidad a la coexistencia de dos o más patologías crónicas en el mismo individuo [12]. Como consecuencia de todos los cambios en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de las ERAS, la supervivencia y las causas muerte han cambiado, superando la comorbilidad a la actividad de la propia enfermedad [1].

4. 2. MORTALIDAD

La mayoría de las enfermedades reumáticas son enfermedades crónicas y conllevan una gran carga de discapacidad y complicaciones que conducen a la pérdida de bienestar y la dependencia. Empeoran la calidad de vida más que otras enfermedades aparentemente más graves [13], a pesar de que se tienen por enfermedades benignas en su conjunto porque se considera que tienen una baja mortalidad [14]. Sin embargo, algunas enfermedades reumáticas pueden ser mortales, especialmente las inflamatorias, y otras pueden parecer menos mortales de lo que son en realidad [15]. La mortalidad, definida como la tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada, es un indicador fiable de la gravedad de la enfermedad [14].

La mortalidad es la complicación más grave de los pacientes con ERAS. Puede ocurrir de forma aguda o crónica. Su etiología puede ser variada y está relacionada con los efectos directos de la enfermedad, las complicaciones asociadas o incluso el efecto de los tratamientos utilizados.

En su metaanálisis, que incluye estudios de buena calidad, Toledano [14] encuentra que las causas de muerte son similares en las ERAS y en la población general. Los eventos cardiovasculares y el cáncer son las causas más frecuentes, pero las causas relacionadas con un exceso de mortalidad son las infecciones y las complicaciones respiratorias relacionadas con la enfermedad. La conclusión del metaanálisis es que las enfermedades reumáticas aumentan el riesgo de muerte, especialmente las ERAS. (Tabla 1)

Tabla 1. Resultados del meta-análisis de mortalidad general según enfermedad y sexo [14]

ERAS	TOTAL					MUJER					HOMBRE				
	N	TME	IC 95%		I ² (%)	N	TME	IC 95%		I ² (%)	N	TME	IC 95%		I ² (%)
			MIN	MAX				MIN	MAX				MIN	MAX	
AR	15	1,44	1,23	1,69	96,4	8	1,66	1,44	1,92	90,3	8	1,39	1,11	1,73	90,5
ESC	7	3,51	2,74	4,50	81,2	5	3,50	2,60	4,72	76,6	5	3,86	2,81	5,31	56,0
LES	4	2,59	1,95	3,44	98,8	1	2,50	2,32	2,70		1	1,90	1,64	2,20	
VASC/ANCA	1	2,83	2,23	3,60											
APs	1	1,36	1,13	1,64		1	1,47	1,13	1,91		1	1,25	0,95	1,65	
VASC	1	4,80	3,49	6,60		1	3,05	1,90	4,90		1	5,90	3,96	8,80	
OP*						1	2,18	2,05	2,37		1	3,17	2,92	3,44	
GENERAL	29	2,03	1,79	2,29	98,2	17	2,08	1,89	2,29	90,4	17	2,07	1,72	2,49	95,0

Se muestra la tasa de mortalidad estandarizada (TME) con límites superior e inferior del intervalo de confianza al 95% (IC 95%), y el estadístico de heterogeneidad (I²). *Con fractura de cadera. AR: artritis reumatoide; ESC: esclerodermia; LES: lupus eritematoso sistémico; VASC/ANCA: vasculitis asociadas a ANCA; APs: artritis psoriásica; VASC: vasculitis sistémica primaria; OP: osteoporosis.

A pesar de que las ERAS comparten factores de riesgo y comorbilidad, cada grupo presenta unas características específicas. Así como los eventos cardiovasculares son la causa de mortalidad más importante en AR y LES, las MIIC se asocian con neoplasias. El vínculo entre la miositis y el cáncer, ya observado inicialmente por Bohan y Peter en su clasificación en 1975, ha sido confirmado por estudios de cohortes y metanálisis recientes. Los numerosos informes de casos en los que el curso clínico de la miositis refleja el cáncer y la breve demora entre la aparición de la miositis y el inicio del cáncer apoyan la noción de que la miositis puede ser paraneoplásica. Por lo tanto, la miositis asociada al cáncer plantea la cuestión del cáncer como una causa y no como una consecuencia de la autoinmunidad [16, 17].

Con la introducción de las terapias biológicas, se ha mejorado el control de la actividad clínica y han aumentado las tasas de remisión. Sin embargo, a pesar de las nuevas estrategias de tratamiento, se sigue observando una llamada brecha de mortalidad, que muestra una disminución de la mortalidad en la población general mientras que las tasas de mortalidad en pacientes con afecciones reumáticas siguen siendo altas o incluso muestran una tendencia a aumentar con el tiempo [12, 15]. Radovits et al. mostraron que las condiciones concomitantes son el principal factor predictor de mortalidad [18].

Los efectos de los tratamientos utilizados también son foco de estudio. Así como el artículo de Rodríguez Lozano [19] sobre el Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIOBADASER) no parecía observar un mayor riesgo de mortalidad, hay trabajos en los que han obtenido resultados diferentes.

Los registros de pacientes con AR muestran un incremento de la mortalidad cardiovascular y respiratoria [12, 20, 21]. La causa más común de muerte es la enfermedad cardiovascular aterosclerótica con un riesgo 59% mayor que en la población general [22]. El LES puede afectar a órganos vitales como riñones, pulmones, corazón y sistema nervioso central. La nefropatía lúpica constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad [3, 23, 24]. Las principales causas de muerte en la ESC son la enfermedad cardiovascular y las manifestaciones pulmonares, seguidas de neoplasias, crisis renal e infección [25-33]. En las MIIC, las causas de mortalidad en orden decreciente son los eventos cardiovasculares, las neoplasias y la enfermedad intersticial pulmonar difusa (EPID) [34-37]. La mayoría de los fallecimientos relacionados con la EMTC se deben a hipertensión arterial pulmonar, EPID e insuficiencia cardiaca congestiva [38, 39]. El SS primario se asocia con un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin (RR 13,76) [40-43]. La mortalidad en el SAF se relaciona con los eventos vasculares [23, 44-46]. Finalmente, la mortalidad en las VNS suele deberse a complicaciones renales y pulmonares [23, 47-54].

Actualmente, se considera que los factores de riesgo para mortalidad más importantes en las ERAS son los eventos cardiovasculares, las neoplasias, las infecciones y la actividad de la propia enfermedad. A estos factores deberían añadirse las complicaciones relacionadas con los tratamientos. En una revisión sistemática reciente sobre FAME en AR [55] el riesgo general de mortalidad en los grupos de tratamiento fue de 4/1000 pacientes (127 muertes por 30172 pacientes) y en los grupos control 3.6 (46/12915). La tasa de incidencia global en los grupos de tratamiento fue de 5,6 / 1000 personas-año (22535 personas-año) y en los grupos de control 5,5 /1000 personas-año (8435 personas-año). Los resultados de los metanálisis por pares y en red, sin ajustar para el tiempo de exposición (es decir, método OR), no encontraron mayor probabilidad de muerte en comparación con el control y ninguna diferencia entre FAME biológico y sintético dirigido. Los análisis ajustados por exposición (es decir, el método de relación de frecuencia) encontraron resultados similares.

4.2.1. Eventos cardiovasculares

Los pacientes con ERAS presentan un incremento del riesgo cardiovascular con respecto a la población general [3]. El espectro de manifestaciones cardiovasculares asociadas a enfermedades reumáticas es considerablemente amplio, según se afecte el miocardio, las válvulas cardíacas, el pericardio, el sistema de conducción o los vasos [56] (Tabla 2).

Tabla 2. Manifestaciones cardiovasculares de las ERAS

Eléctricas	<ul style="list-style-type: none">- Muerte súbita- Arritmia ventricular- Taquicardia supraventricular- Bloqueo auriculoventricular
Miocárdicas	<ul style="list-style-type: none">- Insuficiencia cardíaca congestiva- Hipertrofia ventricular izquierda- Disfunción diastólica- Fibrosis miocárdica- Amiloidosis
Pericárdicas	<ul style="list-style-type: none">- Derrame pericárdico- Pericarditis
Valvular	<ul style="list-style-type: none">- Vegetaciones Libman-Sacks- Regurgitación valvular- Nódulo valvular
Vascular	<ul style="list-style-type: none">- Aterosclerosis- Rigidez arterial- Vasculitis- Trombosis

El aumento del riesgo cardiovascular se relaciona con la inflamación crónica, la inactividad física y los fármacos utilizados, incluyendo corticosteroides y antiinflamatorios no esteroideos [57-61]. La gravedad de la enfermedad se ha asociado sistemáticamente con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Se ha demostrado que la discapacidad, medida por el cuestionario de evaluación de la salud (HAQ, por sus siglas en inglés) predice la mortalidad global, la mortalidad cardiovascular, el aumento de la aterosclerosis y eventos cardiovasculares [57].

Cabe destacar que los pacientes con ERAS presentan una mayor prevalencia de factores de riesgo clásicos asociados a un proceso de aterogénesis acelerada. La hipertensión arterial (HTA), las dislipemias y la diabetes mellitus son más frecuentes que en la población general y su presencia se asocia al desarrollo de enfermedad cardiovascular clínica y subclínica [3, 62]. La respuesta inflamatoria sistémica altera el perfil lipídico. El hallazgo más constante es, en general, el descenso del HDL (*high-density lipoproteins*) con aumento de los triglicéridos. Además, puede acompañarse de aumento del índice aterogénico y alteración de las características del HDL. El control de estos factores es importante aunque su efecto parece ser menor que en la población general, ya que no es suficiente para disminuir el riesgo cardiovascular en los pacientes. De hecho, el riesgo cardiovascular no se explica exclusivamente por los factores tradicionales de aterosclerosis. El proceso inflamatorio crónico parece desempeñar un papel clave como factor de riesgo cardiovascular adicional, junto a factores genéticos, farmacológicos y factores específicos de cada patología [3]. Así, el mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad en la AR se ha relacionado con los epítomos compartidos, especialmente HLA-DRB1 *0404, y

algunos polimorfismos como TNFA -308 (rs1800629), CCR5 rs333 o el polimorfismo A1298C en el gen MTHF [3, 63].

El reconocimiento del papel prominente de la inflamación en todas las etapas del desarrollo de la placa aterosclerótica destacó la relación potencial entre la inflamación sistémica y la aterogénesis [64, 65]. Los datos emergentes sugieren que la ESC y las MIIC también se asocian con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos[64]. Este riesgo se asocia con el grado de inflamación [64, 66], tanto en las ERAS como en espondilitis anquilosante, gota y artritis psoriásica [67]. (Figura 6)

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es una patología inflamatoria [1, 57, 68] que se manifiesta principalmente en la capa íntima arterial [69]. Los resultados de múltiples estudios han confirmado la presencia de aterosclerosis subclínica o disfunción endotelial asociada a enfermedades reumáticas sistémicas. No ha sido posible por el momento identificar exactamente en qué medida incrementa el riesgo cardiovascular el crecimiento de la placa de ateroma, la fragilidad de la misma o el trombo [1].

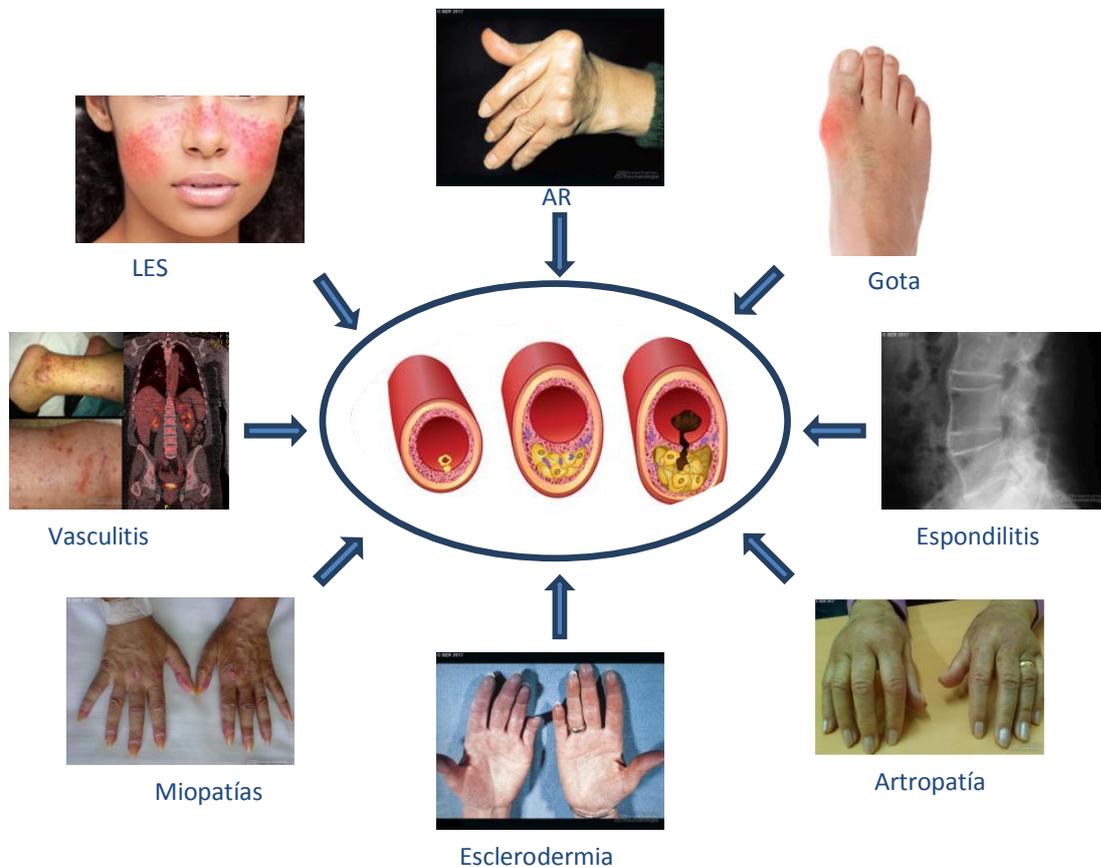


Figura 6. Aterotrombosis en las enfermedades reumáticas. Los trastornos reumáticos inflamatorios sistémicos de diversos tipos predisponen a una aterosclerosis prematura y acelerada y a un aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares.

Los mecanismos implicados en la aterogénesis mediada por el proceso inflamatorio han sido estudiados fundamentalmente en AR, aunque muchos hallazgos son extrapolables a otras patologías inflamatorias. La formación de la placa de ateroma se ve reforzada por la activación endotelial, la migración de los monocitos hacia la pared vascular y la eliminación de LDL oxidada, todo ello reforzado por los altos niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) [70, 71]. Las citocinas proinflamatorias (TNF- α , interleuquina-IL-6 e IL-1 β) liberadas a la circulación sistémica son responsables de la aparición de una serie de cambios proaterogénicos como disfunción endotelial, resistencia a la insulina, efectos protrombóticos estrés oxidativo y dislipemias [3]. Estos cambios provocan una aterosclerosis acelerada (Figura 7) [3]. El aumento de la expresión endotelial del MHC de clase II parece ser importante para la activación y migración de las células T y los monocitos a la pared vascular [57]. La expresión aberrante de estos antígenos tisulares en el endotelio se ha demostrado en pacientes con AR o LES [72]. A su vez, la inflamación contribuye a una regulación sistémica de las proteínas implicadas en la hemostasia. Estos pacientes presentaban niveles séricos elevados de fibrinógeno, factor de von Willebrand y antígeno activador del plasminógeno tisular en comparación con los controles y se demostró que estos marcadores protrombóticos predicen eventos cardiovasculares en pacientes con AR [57]. La activación de estos procesos puede conducir a un ciclo vicioso que promueve el crecimiento de la placa.

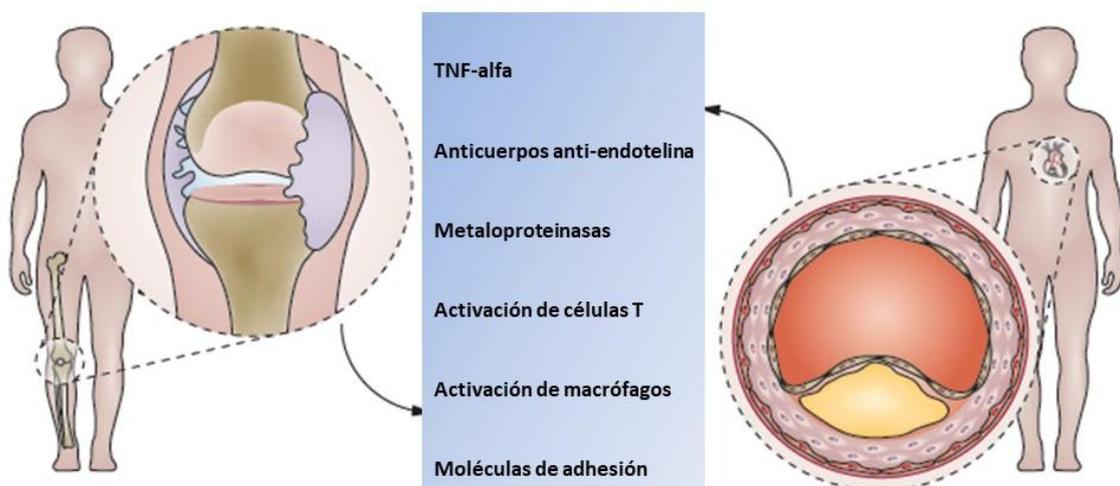


Figura 7. Factores implicados en la aterosclerosis acelerada

Los niveles plasmáticos de la proteína C reactiva (PCR) constituyen un predictor independiente de mortalidad en la población general. Los reactantes de fase aguda se asocian también al incremento de eventos cardiovasculares, de aterosclerosis subclínica y mortalidad, observado en diferentes enfermedades reumáticas, como se ha descrito en AR [73]. Otros marcadores de inflamación que parecen contribuir a la aterogénesis en el LES son el fibrinógeno o la IL-6 [3].

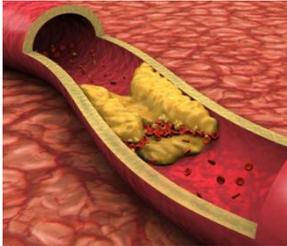
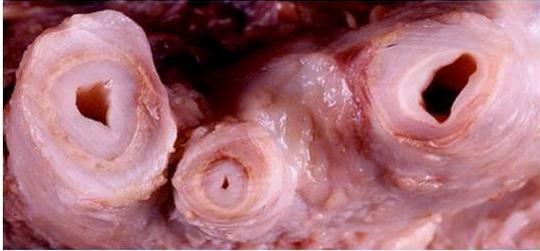
La ecografía permite estudiar la función endotelial y detectar aterosclerosis subclínica antes de que se desarrollen las complicaciones. La alteración estructural puede objetivarse ecográficamente estudiando el grosor íntima-media de la arteria carótida (cIMT, *intima-media-thickness*) y la presencia de placas de ateroma en la arteria carótida. cIMT es una medida de la aterosclerosis temprana, se correlaciona con los marcadores circulantes de inflamación sistémica en pacientes con AR así como en sujetos sin la enfermedad [74]. La cIMT es un marcador predictivo de aterogénesis precoz que puede determinarse midiendo la vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial y tiene un alto poder predictivo para el desarrollo de eventos cardiovasculares durante un período de seguimiento de 5 años en pacientes con AR. La presencia de aterosclerosis subclínica es consistente con la alta tasa de cardiopatía isquémica silente y muerte súbita cardíaca observada en pacientes con AR [75, 76]. Independientemente de la ausencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en el momento de la evaluación ecográfica, los sujetos con AR y cIMT mayor de 0,91 mm tienen un alto riesgo de sufrir episodios cardiovasculares en los 5 años siguientes [76].

En las mujeres con LES, el aumento de la cIMT se ha asociado con mayor lesión en los órganos diana de la enfermedad, lo que indica que la aterosclerosis puede considerarse como un efecto de la carga inflamatoria en pacientes con LES y en otras enfermedades reumáticas [57, 77]. Un estudio de muestras quirúrgicas de la aorta de pacientes sometidos a revascularización coronaria, reveló una mayor frecuencia de infiltrados inflamatorios en la media y la adventicia de pacientes con AR, LES y diversas VNS en comparación con otros pacientes [78]. La inflamación vascular difusa puede contribuir al desarrollo de la aterosclerosis y posiblemente a la formación de aneurismas. En el estudio de los tejidos se ha demostrado la existencia de abundantes células inflamatorias en el margen de las placas de ateroma, lo que probablemente promueve la ruptura de la misma con los eventos cardiovasculares resultantes [57, 71, 79]. Existe una amplia evidencia de la importancia de las citocinas proinflamatorias como el TNF en el desarrollo y la ruptura de

placas ateroscleróticas que posteriormente producen eventos cardiovasculares. Este es un factor clave en la patogenia de las ERAS y en su terapia [80, 81].

Las diversas ERAS tienen atributos individuales en su relación con los eventos cardiovasculares [64]. Sin embargo, la aterosclerosis puede representar una respuesta común a la lesión arterial generada por diferentes mecanismos específicos de la enfermedad. Aunque ciertas afecciones reumáticas se asocian directamente con la arteritis coronaria (Tabla 3), la aterosclerosis probablemente subyace en la mayoría de los eventos relacionados con la arteria coronaria [67, 78, 82]. No obstante, las personas con enfermedades reumáticas pueden no presentar acentuación de la aterosclerosis según lo estimado por angiografía. En cambio, las otras arteritis autoinmunes pueden agravar la inflamación distal y hacer que las placas sean más vulnerables a la ruptura y la trombosis [83]. Los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedades reumáticas no surgen únicamente de la aterosclerosis, ya que la miocarditis y otras causas no isquémicas de insuficiencia cardíaca también contribuyen a esta carga [83]. A pesar de estos datos, la interacción de la circulación local con la inflamación sistémica debida a las enfermedades reumáticas en pacientes con factores de riesgo tradicionales no está clara [84].

Tabla 3. Enfermedades reumáticas y afectación de arterias coronarias.

Aterosclerosis prematura	Arteritis coronaria
<p>Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Vasculitis asociada a ANCA Arteritis de Takayasu Arteritis de células gigantes Miopatías inflamatorias</p> 	<p>Lupus eritematoso sistémico Arteritis de Takayasu Enfermedad de Kawasaki Arteritis de células gigantes Poliarteritis nodosa Poliangeitis granulomatosa Granulomatosis eosinofílica con poliangitis Artritis reumatoide</p> 

Se muestran a la izquierda un esquema de placa ateromatosa y a la derecha el aspecto macroscópico de arteritis con enfermedad de Takayasu.

Estudios de la función micro y macrovascular han sugerido que los factores de riesgo tradicionales influyen más en la función endotelial que la inflamación relacionada con la enfermedad [85]. El ajuste para los factores de riesgo tradicionales reveló un efecto específico de la enfermedad en la patogénesis de la aterosclerosis acelerada tanto en AR como en LES [86, 87]. La inflamación sistémica y vascular puede actuar de forma sinérgica con los factores de riesgo tradicionales para promover la aterosclerosis en pacientes con AR o LES [64]. (Figura 8)

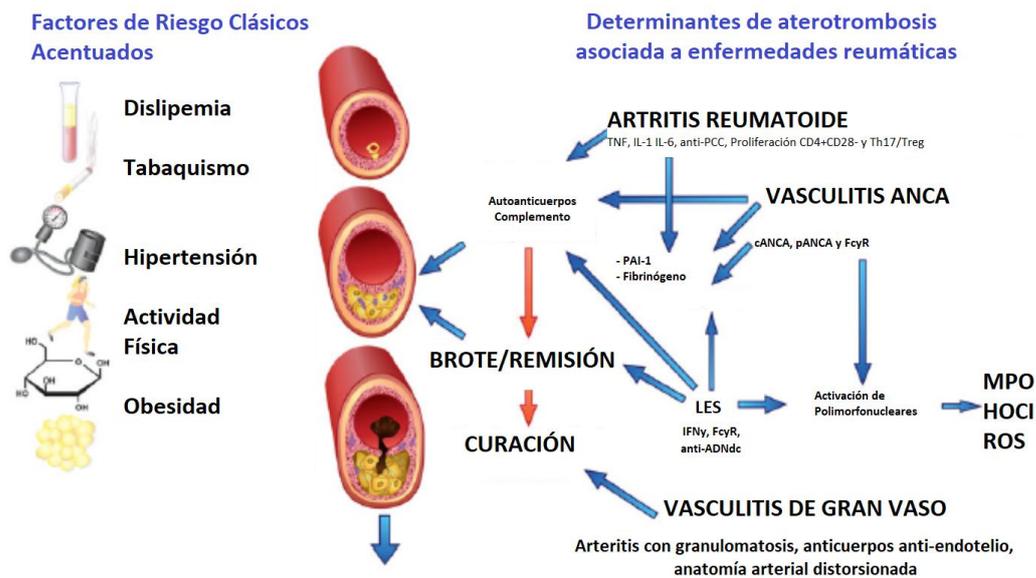


Figura 7. Patogénesis de la aterosclerosis en las enfermedades reumáticas inflamatorias.

Las enfermedades reumáticas son un factor de riesgo independiente de accidente cerebrovascular [88-90]. La mayoría de los accidentes cerebrovasculares asociados a las enfermedades reumáticas se producen a edades más tempranas [91, 92] y algunos estudios no encuentran diferencias de riesgo en pacientes mayores de 65 años [88, 93]. Una proporción de estos accidentes cerebrovasculares podría relacionarse con la mayor actividad inflamatoria en las ERAS, ya que la inflamación interviene en todas las etapas de la aterosclerosis, desde la formación de vetas grasas hasta la alteración de la placa [88]. En el metaanálisis de Wiseman (n = 26,143 pacientes), los pacientes con AR y LES tenían un riesgo significativo de accidente cerebrovascular con respecto a la población general y OR: 1,91 (1,73-2,12) y 2,13 (1,53-2,98), respectivamente [88]. La incidencia de ictus varía según las enfermedades reumáticas (Tabla 4) y parece más alta que la población general.

Tabla 4. Incidencia de accidentes cerebrovasculares según enfermedad de base

ERAS	IR promedio, por 100 000 personas-año (CI 95%)	
	ACVA isquémico	ACVA hemorrágico
AR	303 (269–337)	51 (37–65)
PAN	254 (223–285)	28 (18–38)
PMR	489 (446–532)	56 (41–71)
LES	367 (329–404)	74 (57–91)
Esclerodermia	391 (352–430)	71 (54–87)
Sjögren	238 (208–268)	17 (9–25)
Población general	141 (127–156)	12 (9–17)

En Suecia, el equipo de Zöller [94] estudió a escala nacional la relación entre ERAS y enfermedades cardiovasculares. Analizaron los datos de 336.479 pacientes con diferentes patologías autoinmunes sin antecedentes de enfermedad coronaria que ingresaron en el hospital entre 1963 y 2008. Observaron que en los 12 meses siguientes al alta, estos pacientes presentaban un ratio de incidencia estandarizada de 2,9 (95% CI 2,84–2,99) para enfermedad coronaria. En orden descendente se registraron riesgos muy altos de enfermedad coronaria en pacientes con LES (OR 4,94; IC95% 4,15–5,83), MIIC (OR 3,81; IC95% 2,62–5,35), poliarteritis nodosa (OR 3,81; IC95% 2,72–5,19), AR (OR 3,72; IC95% 3,56–3,88) y ESC (OR 3,44; IC95% 2,86–4,09). En el estudio observan además que los casos de afectación coronaria eran mayores hasta 1993 y sugieren que el cambio pudiera deberse al mejor control de la inflamación en los últimos años. Otro estudio nacional sueco con un enfoque similar documentó un mayor riesgo de tromboembolismo pulmonar en entre los pacientes ingresado por enfermedades inmunomediadas, lo que sugiere que al menos parte del riesgo cardiovascular podría relacionarse con un mayor riesgo de trombosis [95].

4.2.1.1. Mortalidad cardiovascular en AR

El Consorcio Cardiovascular Transatlántico para la AR (ATACC-RA) [96] ha publicado recientemente los resultados de su estudio multicéntrico en el que incluyeron 5638 pacientes con AR sin evento cardiovascular previo. Durante el seguimiento medio de 5,8 años, 148 hombres y 241 mujeres desarrollaron un evento cardiovascular (incidencia acumulada a 10 años 20,9% y 11,1%, respectivamente). Los hombres tenían una mayor carga de factores clásicos de riesgo cardiovascular, incluido un aumento de la presión arterial, colesterol total más alto y una prevalencia de tabaquismo mayor que las mujeres ($p < 0,001$). Entre los factores de riesgo tradicionales, el tabaquismo y la HTA tenían el mayor riesgo atribuible poblacional (PAR) global, seguido del colesterol total. El PAR para el índice de la actividad de la enfermedad y para la seropositividad fueron comparables en magnitud al PAR para los lípidos. Un total del 70% de los eventos cardiovasculares fue atribuible a la combinación de los factores de riesgo y las características de AR (49% a

factores de riesgo y 30% a características de la AR, por separado). Concluyen que el 30% de los eventos cardiovasculares fueron atribuibles a las características de la AR [96].

La principal causa de mortalidad en AR es de origen cardiovascular, un 50-60% más frecuente que en controles sanos [57]. Las enfermedades cardiovasculares son la causa del 50% de mortalidad prematura en estos pacientes [64]. Se considera que la diabetes mellitus y la AR presentan un aumento de riesgo cardiovascular similar [64, 97]. Las manifestaciones cardíacas pueden afectar el curso de la AR [98, 99]. Todas las estructuras cardíacas pueden estar involucradas y pueden producirse pericarditis, miocarditis, enfermedad valvular, arritmias y cardiopatía isquémica [100]. Todos ellos están asociados con un pronóstico desfavorable [98].

Entre los factores que intervienen en la alteración funcional del endotelio arterial destacan los antecedentes genéticos, el tabaquismo, la presencia de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (ACPA, *anti-citrullinated proteins antibodies*) y la expansión de las células T CD4 + CD28 circulantes [101]. Las vías de TNF α , IL-1 e IL-6 juegan un papel central en la patogénesis de la AR y afectan al sistema vascular [102]. (Figura 8)

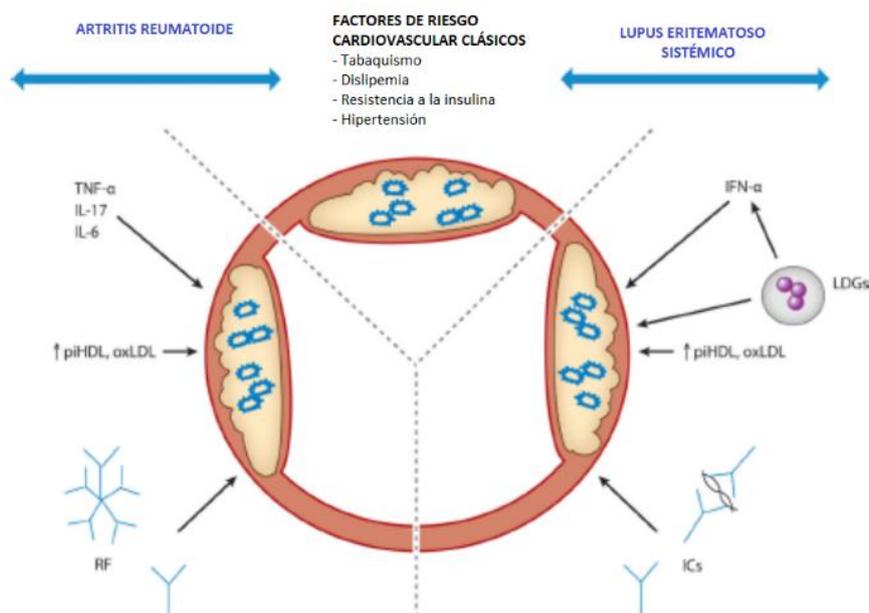


Figura 8. La interacción de los factores de riesgo cardiovascular y los rasgos específicos de la enfermedad aumentan la prevalencia de aterosclerosis en artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

TNF: factor de necrosis tumoral; **IL:** interleucina; **IFN:** interferón; **LDG:** granulocitos de baja densidad; **piHDL:** lipoproteína de alta densidad proninflamatoria; **oxLDL:** lipoproteína de baja densidad oxidada; **RF:** factor reumatoide; **AntiCCP:** antipéptido cíclico citrulinado; **IC:** inmunocomplejos.

En una revisión sistemática se observó que existen tres grupos de factores de riesgo cardiovascular no tradicionales en la AR [103]. El primero es genético e incluye genes HLA y no HLA. Se ha descrito una asociación entre los alelos del epítipo compartido HLA-DRB1, principalmente HLADRB * 0404, la disfunción endotelial y la mortalidad cardiovascular en pacientes con AR [104]. El segundo agrupa los factores relacionados con la AR como autoanticuerpos, citocinas y receptores [98], así como las características de la enfermedad. En el tercero se incluyen variables como hipotiroidismo, factores trombogénicos, caquexia reumatoide, enfermedad periodontal, pérdida ósea trabecular paraarticular o uricemia elevada. Además, muchos biomarcadores como OPG (Osteoprotegerina), OPN (Osteopontina), sPTX-3 (Pentraxina 3 sérica), hepcidina, úrico sérico y MBL (Lectina de Unión a Manosa) se han relacionado con la enfermedad cardiovascular [100]. La aterosclerosis también se ha relacionado con la duración de la AR [3, 57].

Otros factores asociados con el exceso de mortalidad son el sexo femenino, el aumento de reactantes de fase aguda, la sinovitis persistente, el desarrollo de erosiones; manifestaciones extraarticulares como nódulos reumatoides, vasculitis y enfermedad pulmonar; y la detección de factor reumatoide (FR) y/o ACPA [105]. Los pacientes con manifestaciones extraarticulares graves presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, así como una enfermedad vascular periférica. La AR extraarticular grave es un predictor tanto de la mortalidad general como mortalidad cardiovascular, lo que indica que la inflamación sistémica es un determinante importante de la comorbilidad vascular [57]. La AR temprana no controlada podría implicar un defecto endotelial independiente en la relajación de las células del músculo liso arterial [106]. Los pacientes también pueden mostrar una rigidez aórtica aumentada [107]. Estos hallazgos indican anomalías vasculares más allá de la disfunción endotelial. Tales alteraciones pueden a su vez predisponer a la aterosclerosis que progresa más rápidamente durante los primeros 6 años después del diagnóstico de AR y más lentamente a partir de entonces [102, 108]. Las muertes cardiovasculares aumentan pasados 7-10 años del inicio de los síntomas [64].

La complicación cardíaca más común en la AR es la pericarditis. La miocarditis sintomática, la endocarditis, la arteritis coronaria y la aortitis son raras. Las dos últimas condiciones, que con mayor frecuencia están asociadas con la vasculitis reumatoide, se demuestran casi exclusivamente mediante autopsia. Además, dado que estos pacientes suelen tener una aterosclerosis acelerada, es difícil determinar hasta qué punto las lesiones de los vasos sanguíneos en realidad son causadas por vasculitis o aterosclerosis

[98, 109]. La pericarditis sintomática se encuentra en aproximadamente 1-4% de los pacientes, aunque se demuestran anormalidades mediante ecografía o autopsia entre el 30 y 50% de los casos [110]. La pericarditis sintomática ocurre con frecuencia en varones seropositivos, generalmente después del inicio de la artritis y rara vez como primera manifestación clínica de la enfermedad. La pericarditis cursa con dolor torácico sordo o derrame pericárdico sin compromiso hemodinámico y suele resolverse con antiinflamatorios no esteroideos o glucocorticoides [98]. Cuando el derrame pericárdico recidiva, puede ser necesario el tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida u otras terapias. La pericarditis constrictiva y la pericarditis efusiva rápidamente progresiva requieren drenaje urgente [111].

Por otro lado, los pacientes con AR y la población sin AR comparten patrones angiográficos de enfermedad coronaria similares, por lo que se plantean dudas sobre la naturaleza del proceso de infarto de miocardio que está aumentado en AR respecto a la población general. Sin embargo, a menudo, la presentación clínica es diferente. Los pacientes con AR pueden tener más probabilidades de presentar isquemia silente, con infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca [112, 113]. En comparación con la población general, los pacientes con AR tienen dos veces más de muertes súbita cardíacas [75]. El estudio de la morfología de la placa en las arterias coronarias de pacientes con AR y controles sanos de edad y sexo similares ha mostrado diferencias entre ambos grupos. En general, los pacientes con AR tienen menos enfermedad multivaso y aterosclerosis coronaria menos grave que los controles pareados por edad y sexo. En una serie post-mortem, aunque la carga global de las placas parecía similar, el 48% de las placas en la arteria descendente anterior izquierda de los pacientes con AR se clasificaron como inestables por criterios histológicos en comparación con el 22% en los controles sin AR. Por otra parte, la inflamación medial y adventicial apareció más prominente en sujetos con AR que en los controles [114].

A pesar de la evolución del tratamiento farmacológico de la AR, el riesgo de mortalidad cardiovascular no ha disminuido [64]. Esta situación puede reflejar en parte la mayor incidencia de enfermedad cardíaca valvular, insuficiencia cardíaca no isquémica, miocarditis y enfermedad pericárdica en la AR [83].

4.2.1.2. Mortalidad cardiovascular en LES

La evidencia de una mortalidad bimodal reveló la importancia de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con LES. Las muertes tempranas se debían a la actividad

de la enfermedad mientras que las tardías se asociaban principalmente con la enfermedad cardiovascular, en particular infarto de miocardio o accidente cerebrovascular [115]. Desde la década de 1970 los avances en el tratamiento del LES han reducido la mortalidad relacionada directamente con la actividad de la enfermedad, de modo que la enfermedad cardiovascular y la infección se han convertido en la principal causa de mortalidad [116]. Aunque la AR y el LES predisponen a la aterosclerosis prematura, los mecanismos patogénicos difieren. Mientras que $TNF\alpha$, interleucina IL-1 e IL-6 tienen más importancia en la AR, los interferones tipo I (IFN) predominan en el LES (Figura 9) [102]. Los factores asociados con mayor riesgo cardiovascular son la concentración de moléculas de adhesión (ICAM, VCAM, E-selectina), la hiperuricemia, la detección de anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico, la dosis acumulada de glucocorticoides y la edad en el momento del diagnóstico [57].

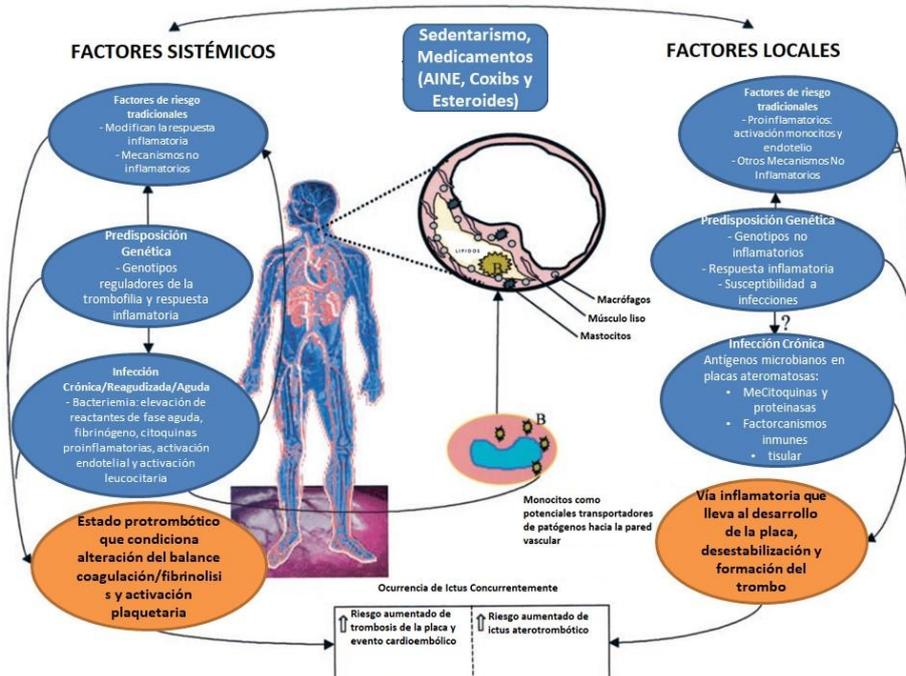


Figura 9. Factores simultáneos que actúan a nivel sistémico y local que actual a nivel de la pared vascular. Factores de riesgo tradicionales, predisposición genética, inflamación e infección crónica y aguda están relacionados estrechamente entre ellas.

Otras anomalías metabólicas, como la microalbuminuria, la resistencia a la insulina y el aumento de homocisteína, son prevalentes en el LES y pueden estar implicados en la aterosclerosis y la calcificación coronaria en esta enfermedad [102, 117].

A pesar del aumento del riesgo, los números absolutos relativamente modestos de eventos cardiovasculares en AR y LES presentan un desafío para los investigadores [118]. Más del 50% de los pacientes con LES tienen alteración de la función vasodilatadora endotelial

cuantificada como dilatación mediada por flujo de la arteria braquial en comparación con controles no afectados [119]. Se observa un defecto de perfusión miocárdica en el 40% de pacientes con LES en la tomografía por emisión de fotón único [64]. El estudio mediante ultrasonidos de la arteria carótida revela un aumento en la placa basal en pacientes con LES en comparación con controles y la carga de la placa se relaciona con la actividad de LES medida por el índice SLEDAI [120]. Estos biomarcadores no invasivos de anormalidad arterial generalmente indican eventos cardiovasculares futuros en pacientes sin LES, pero requieren una mayor validación en los pacientes con LES [64].

En un estudio realizado en una cohorte multiétnica en EEUU, los investigadores observaron que los eventos tromboticos venosos ocurrían temprano en el curso del LES y sus datos confirmaron la asociación entre la presencia de anticoagulante lúpico y trombosis venosa [121]. Otros factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones vasculares son el tabaquismo, la menor duración de la enfermedad, la edad avanzada, la actividad de la enfermedad a lo largo del tiempo, el aumento de PCR, los anticuerpos antifosfolípido y la mayor dosis diaria media de glucocorticoides [57, 121, 122].

El grupo de Magder en su revisión de 1874 pacientes de un solo centro diagnosticados de LES describió un aumento de 2,66 veces el riesgo de eventos cardiovasculares (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina, intervención coronaria y enfermedad vascular periférica) en comparación con la población general basada en la escala de riesgo de Framingham [123]. Los eventos fueron más frecuentes en menores de 40 años y estuvieron relacionados con la actividad de la enfermedad medida por el índice SELENA-SLEDAI aunque no vieron relación entre la duración de la enfermedad y la aparición de eventos cardiovasculares. Los que tomaban glucocorticosteroides en el momento del estudio mostraron un mayor riesgo de tener eventos cardiovasculares dependiente de la dosis, llegando a ser cinco veces mayor en los que recibieron ≥ 20 mg/día. Otros estudios revelan resultados similares, aunque la tasa global de eventos cardiovasculares varía por diferencias en el diseño de los estudios [64].

Uno de los trabajos más completos y recientes es el Registro RELESSER de la la Sociedad Española de Reumatología. En el registro se diferencian tres grupos de pacientes, según tengan daño leve o no tengan lesiones, presenten daño musculoesquelético sin daño cardiovascular, o presenten ambos. El grupo con daño cardiovascular tiene mayor riesgo de mortalidad, con una tasa de mortalidad doble que en el segundo grupo y cinco veces mayor que en el primero [124]. En particular, observaron que la enfermedad coronaria (angina o infarto de miocardio) se desarrollaba en casi el 40% de los pacientes del tercer

grupo. Por tanto, el daño cardiovascular es uno de los principales factores de mal pronóstico y, en consecuencia, debe ser prevenido y tratado precozmente. Otro dato que reflejó el registro es que el grupo con más lesiones incluía una mayor proporción de hombres que el resto de grupos y el diagnóstico de LES se les realizó a una edad significativamente más avanzada. Además, en la comparación en pacientes con una duración de la enfermedad inferior a 5 años obtuvo resultados similares. Por lo tanto, la asociación entre daño y mortalidad existe en las primeras etapas de la enfermedad[124].

4.2.1.3. Mortalidad cardiovascular en otras ERAS

Las manifestaciones cardíacas en la **ESC** pueden deberse a la inflamación local con disfunción microvascular, fibrosis miocárdica y enfermedad pericárdica, o secundaria al compromiso del parénquima pulmonar y arteriolar [125]. En su metanálisis, Ungprasert y colaboradores registran infarto de miocardio, angina de pecho e intervención coronaria con un 82% más de riesgo de enfermedad arterial coronaria en comparación con controles sanos [126]. La aterosclerosis macrovascular es más frecuente en los pacientes con ESC que en la población general. A pesar de que el infarto miocárdico y el ictus son las causas más frecuentes de muerte no asociada a la actividad de la enfermedad, no se conoce si los eventos vasculares ateroscleróticos aumentan directamente la mortalidad de estos pacientes [26, 127]. Diversos estudios atribuyen un papel más importante a la inflamación microvascular de la propia enfermedad que a la aterosclerosis [128, 129].

En las **MIIC** también existe un mayor riesgo de aterosclerosis coronaria asociada a eventos cardiovasculares [130]. La disfunción ventricular derecha es frecuente en estos pacientes y puede aparecer en ausencia de hipertensión pulmonar. El 9% (156/1715) de los pacientes del registro EuroMyositis presenta afectación cardíaca [37]. En general, aquellos con solapamiento MIIC-ESC son más propensos a tener manifestaciones cardíacas (18%; 13/74 vs 9%; 143/1641) (OR 2,23, IC 95% 1,20- 4,16) (39). El grupo con afectación cardíaca presentaba una mayor actividad de la enfermedad y mayor porcentaje de fumadores [37].

Los síntomas cardiovasculares de la **EMTC** son variados, desde el fenómeno de Raynaud y la hipertensión arterial pulmonar, hasta pericarditis, miocarditis y enfermedad valvular [23]. La miocarditis, las alteraciones de la conducción, el prolapso valvular mitral, la insuficiencia cardiaca congestiva y la endocarditis de Libman-Sacks son poco frecuentes, pero se asocian con peor pronóstico.

El SAF produce enfermedad coronaria, hipertrofia y disfunción ventricular, formación de trombos intracardiacos, hipertensión pulmonar o valvulopatía cardíaca. Esta última es la manifestación más frecuente [23]. Puede asociar endocarditis pseudoinfecciosa (Libman Sacks) [45]. Los trombos y los mixomas intracardiacos, la hipertensión pulmonar y la disfunción ventricular izquierda son características distintivas. Por otro lado, la aterosclerosis acelerada, probada en SAF y mediada por anticuerpos antifosfolípido, es responsable del desarrollo de la enfermedad arterial coronaria y periférica. Esto conduce a una mayor tasa de mortalidad cardiovascular en la población de pacientes con baja incidencia de los factores de riesgo de la aterosclerosis tradicional. Además, estudios recientes implicaron que la presencia de anticuerpos antifosfolípido podría ser un factor de riesgo para una manifestación cardíaca específica [131].

Las VNS son enfermedades que se caracterizan por el hallazgo anatomopatológico de un infiltrado inflamatorio en el espesor de la pared de los vasos sanguíneos. Se clasifican en función del calibre del vaso al que afectan {Hill, 2017 #378}. (Figura 10)

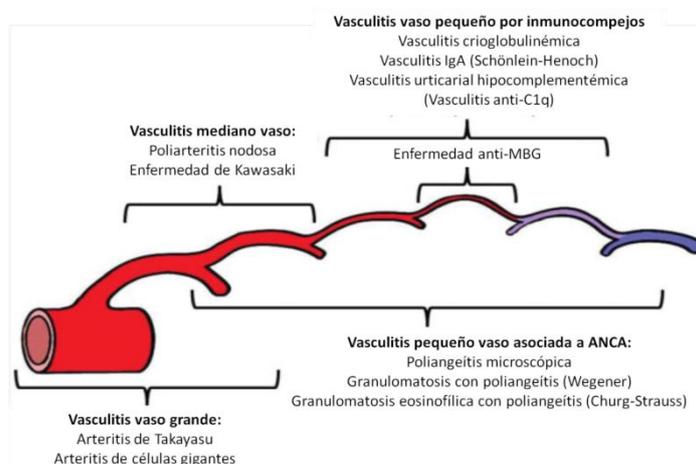


Figura 10. Distribución de la afectación de los vasos en función de su calibre

Anti-MBG: anti-membrana basal glomerular

La expresión clínica de las VNS dependerá del vaso afecto y la extensión de la lesión. (Tabla 5)

Tabla 5. Afectación visceral de las vasculitis en base al vaso afecto

Afectación visceral de vasculitis de vaso medio y grande	
Carótida común	Síncope
Arteria renal	Fracaso renal
Arteria mesentérica	Isquemia intestinal
Arteria coronaria	Isquemia cardíaca
Afectación visceral de vasculitis de vaso pequeño	
Piel	Úlceras y necrosis
Riñón	Glomerulonefritis necrotizante con semilunas
Tracto gastrointestinal	Úlceras y hemorragias
Corazón	Miocarditis y arritmias
Pulmón	Neumonitis intersticial y hemorragia alveolar
Membranas serosas	Pleuropericarditis

4.2.1.4. Marcadores de riesgo cardiovascular

La gravedad de los eventos cardiovasculares hace necesario disponer de biomarcadores de riesgo cardiovascular que permitan un diagnóstico precoz y la instauración inmediata de medidas para minimizar la inflamación y limitar la aterosclerosis y sus complicaciones en pacientes con ERAS [64].

El papel de los autoanticuerpos como biomarcadores de las complicaciones cardiovasculares sigue siendo incierto. En la AR, la presencia de FR y/o ACPA se asocia con disfunción endotelial y eventos cardiovasculares, aunque no se ha demostrado un vínculo patogénico [102]. Aunque los experimentos de laboratorio sugieren que los anticuerpos antifosfolípidos aceleran el desarrollo de la placa de ateroma, hay pocas evidencias de su papel en el desarrollo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos en pacientes con LES o SAF [67, 102]. La IgG anti-apolipoproteína A-1 se asocia con una mayor respuesta inflamatoria sistémica y eventos cardiovasculares [132].

Los componentes del complemento y las adipocitocinas leptina y resistina también son proinflamatorios, mientras que la adiponectina presenta efectos antiinflamatorios en el adenocito [133]. En una variedad de enfermedades reumáticas, los leucocitos, las plaquetas y las células endoteliales pueden liberar vesículas extracelulares que incluyen exosomas y micropartículas. Su capacidad para transportar micro-ácido ribonucleico (ARN), autoantígenos, proteínas moleculares asociados al daño, citoquinas proinflamatorias y metaloproteasas de la matriz puede contribuir a una mayor inflamación y vulnerabilidad de la placa aterosclerótica en pacientes con ERAS [134]. Por lo tanto, las vesículas extracelulares tienen el potencial de actuar como biomarcadores de lesión endotelial y la modificación de su contenido y liberación puede ser terapéuticamente importante [134, 135].

Los pacientes con ERAS tienen una mayor carga de factores de riesgo tradicionales que la población general. El tabaquismo se asocia con el desarrollo de AR. La discapacidad causada por las ERAS puede limitar la capacidad de hacer ejercicio. Los niveles elevados de TNF α pueden promover la resistencia a la insulina, lo que junto con la inactividad física puede favorecer el desarrollo de síndrome metabólico [102]. La forma proinflamatoria de HDL promueve la oxidación de LDL y el desarrollo de células espumosas. Algunos de nuestros pacientes, especialmente aquellos con LES, comúnmente tienen HTA, resistencia a la insulina y síndrome metabólico, probablemente relacionada con la nefropatía y los glucocorticoides [136].

La proteína C reactiva de alta sensibilidad es un biomarcador inflamatorio que predice eventos cardiovasculares en la población general. Los niveles más altos de PCR se han relacionado con aterosclerosis acelerada [73] e indican un mal pronóstico en los síndromes coronarios agudos [68, 137]. Se ha demostrado que una VSG elevada predice la mortalidad por enfermedad cardiovascular en varias poblaciones de AR y la PCR basal fue un predictor independiente de muerte cardiovascular en una cohorte de poliartritis de reciente comienzo [57].

4.2.2. NEOPLASIAS

La activación de células inflamatorias es parte de una respuesta inmune para eliminar las células neoplásicas [138]. Las proteínas aberrantes o complejos de péptido-MHC en las superficies de células transformadas o malignas son reconocidos y eliminados por el sistema inmune. Algunos autores describen tres fases en el proceso: eliminación, equilibrio y escape [139]. La fase inicial de una respuesta inmune a un tumor, la eliminación, consiste en la destrucción de las células tumorales de forma total o parcial. Se cree que después el tumor permanece en equilibrio con el sistema inmune, en el que la presión de selección continúa pero es incapaz de eliminar el tumor. En esta fase de equilibrio, algunas células tumorales son eliminadas y otras, incluyendo nuevas variantes, sobreviven. En la fase de escape final, las variantes de células tumorales seleccionadas se vuelven resistentes a la eliminación por el sistema inmune. Recientemente se ha demostrado que la inhibición eficaz del crecimiento tumoral implica los mecanismos definidos de muerte celular, aclaramiento por linfocitos T citotóxicos CD8 + y células natural killer, además de la inducción de senescencia de células tumorales por interferón- γ y células CD4 + T-helper 1 productoras de TNF. La inmunidad de T-helper 1 también puede inducir quimioquinas anti-angiogénicas que protegen contra el cáncer [140, 141].

La infección y la inflamación crónica pueden contribuir a la carcinogénesis a través de los mecanismos relacionados con cambios en el ADN de forma directa o haciendo que las células sean más susceptibles a los mutágenos [142]. La inflamación tiene efectos pro- y anti-tumorigénicos. Las células inflamatorias están presentes en la mayoría, si no en todos, los tumores sólidos [141]. La inflamación no regulada que se cronifica, desencadena eventos celulares que inducen la transformación de células malignas y la carcinogénesis en los tejidos circundantes. Los tumores generalmente surgen en el tejido inflamatorio, lo que indica que los mediadores inflamatorios locales juegan un papel importante en la carcinogénesis. Los mediadores inflamatorios, que incluyen metabolitos del ácido

araquidónico, radicales libres, citoquinas como TNF, IL-1 e IL-6, factores de crecimiento, quimiocinas y proteasas producidas por linfocitos y macrófagos asociados a tumores, pueden aumentar el crecimiento de las células tumorales y la metástasis promoviendo su supervivencia, proliferación, migración e invasión de otros tejidos. Los macrófagos asociados a los tumores pueden constituir hasta la mitad de la masa de un tumor sólido [141]. Estas células promueven la supervivencia, proliferación y diseminación de las células tumorales, y su elevación se asocia con un mal pronóstico [141]. A nivel molecular, el factor de transcripción NF- κ B parece ser un elemento clave de conexión entre la inflamación y el cáncer [143]. NF- κ B es un transductor intracelular central de las señales inflamatorias, la integración de señales de cambios ambientales, incluyendo la infección, el daño tisular y la autoinmunidad. Varias citoquinas proinflamatorias como TNF e IL-1 son potentes activadores de NF- κ B, que regula la transcripción de una variedad de genes inflamatorios, incluyendo los mismos TNF e IL-1, amplificando así la señal proinflamatoria. No es sorprendente que el NF- κ B esté activado en muchas enfermedades inflamatorias. NF- κ B también regula la expresión de IL-6, citoquina multifuncional que juega un papel importante en la respuesta inmune, la supervivencia y la proliferación celular [141]. El TNF es un importante mediador de la función inmune e inflamatoria que está mal regulado en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas [142]. A altas dosis, TNF causa la muerte de los vasos sanguíneos tumorales, aunque en dosis más bajas, puede actuar como un promotor del tumor y potenciador de la metástasis [142]. Además, ciertos polimorfismos en el gen TNF están asociados con cáncer hepatocelular, linfoma no Hodgkin, cáncer de mama y cáncer gástrico. Los macrófagos asociados a tumores liberan mediadores inflamatorios que estimulan la angiogénesis tumoral y linfangiogénesis, y producen citoquinas, incluido el factor de crecimiento transformante (TGF) β e IL-10, que puede suprimir directamente la respuesta inmune [144, 145]. Además, las células supresoras derivadas de progenitores mieloides, que se acumulan en infecciones, enfermedades inflamatorias autoinmunes y cáncer, pueden inhibir la inmunovigilancia tumoral y suprimir las células naturales killer [141]. La exposición crónica a estos mediadores conduce a un aumento de la proliferación celular, la mutagénesis, la activación del oncogén y la angiogénesis. El resultado final es la proliferación de células que han perdido el control normal del crecimiento [146]. Además, la inflamación puede actuar como un promotor del tumor [142]. Por otro lado, las células asociadas a los tumores inflamatorios parecen ser reclutadas, posiblemente como parte de una respuesta antitumoral, pero esta respuesta inflamatoria puede ser usurpada por el tumor para promover la tumorigénesis [141].

Dados los vínculos moleculares y celulares entre la inflamación y el cáncer, no es sorprendente que las ERAS se asocien con mayor riesgo de cáncer (Tabla 6), aunque los efectos de confusión del tratamiento son difíciles de eliminar [141].

Tabla 6. Asociación de ERAS y aumento de riesgo de cáncer.

ERAS	Malignidad asociada
Dermatomiositis	Cáncer ovario, pulmón, estómago [147]
Arteritis células gigantes Púrpura trombocitopénica autoinmune Polimialgia reumática	Alteraciones mieloproliferativas [148]
Artritis reumatoide	Linfoma, leucemia, cáncer piel no-melanoma, cáncer pulmón [149-151]
Síndrome de Sjögren	Alteraciones linfoproliferativas [147]
LES	Neoplasia hematológica, incluye linfoma no-Hodgkin, cáncer de vagina/vulva/cérvix, nasofarínge, renal [152]
Esclerosis sistémica	Cáncer pulmón, piel, piel no-melanoma, esófago, hígado [147]

En el estudio realizado por el equipo de Kuang-Hui en Taiwan, se observó un aumento significativo de la incidencia estandarizada significativa de neoplasias en pacientes con ERAS. Hay descrito un ratio de incidencia estandarizada de cáncer global significativa en pacientes con LES (1,41; 95% IC 1,28–1,56), SS (1,19; 95% IC 1,08–1,30), ESC (1,27; 95% IC 1,02–1,59), dermatomiositis (4,79; 95% IC 4,01–5,73), polimiositis (1,47; 95% IC 1,05–2,06) y VNS (1,75; 95% IC 1,20–2,55). En general, los pacientes presentan un riesgo significativamente mayor de padecer cáncer en unos órganos determinados y neoplasias malignas hematológicas. En particular, la disminución del riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con AR y SS puede deberse al uso prolongado de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) [146]. La incidencia de cáncer relacionada con la inflamación varía geográficamente. La etnia también puede influir en el riesgo de cáncer. Estudios epidemiológicos recientes muestran que los cánceres relacionados con la inflamación ocurren en un contexto complejo influenciado por la edad del paciente, el género, la región geográfica y el desarrollo del país. Los ambientes inflamatorios también aceleran las alteraciones epigenéticas, que podrían causar carcinogénesis relacionada con la inflamación [146]. La neoplasia mejor documentada es el linfoma no-Hodgkin [1, 153, 154]. La asociación sugiere que la función inmune alterada contribuye a la patogénesis de varios tipos de cáncer, pero también ha suscitado dudas sobre la contribución de los fármacos inmunosupresores en la aparición de neoplasias. Por el contrario, en algunos casos la asociación sugiere que el cáncer contribuye al desarrollo de la autoinmunidad, más claramente en el caso de las MIIC [1, 155].

A pesar de que sus desencadenantes son desconocidos, la AR se considera la enfermedad inflamatoria inmunomediada arquetipo con mediación de citoquinas proinflamatorias TNF, IL-1 e IL-6. Dos estudios poblacionales suecos encontraron que los pacientes con AR tienen un riesgo aproximadamente dos veces mayor de linfoma y leucemia, un aumento del 20% al 50% del riesgo de cáncer de las vías respiratorias y un 70% más de riesgo de cánceres de piel no melanoma, pero con un menor riesgo de cáncer de mama y colorrectal [150, 151]. Un meta-análisis con 21 publicaciones confirmó el aumento del riesgo de linfoma y cáncer de pulmón con disminución del riesgo de cáncer colorrectal y de mama en la AR [149]. Algunos trabajos refieren que el aumento del riesgo de linfoma se limita al subgrupo de pacientes con AR de larga evolución y mayor gravedad [141, 156].

El LES se asocia con un mayor riesgo de neoplasias malignas hematológicas, incluyendo linfoma no Hodgkin, y cáncer de vagina, vulva o cuello uterino, y cáncer de nasofaringe, riñón y pulmón, pero un menor riesgo de cáncer de mama, ovario y endometrio [141, 152, 157]. Estos pacientes presentan un riesgo relativo de 2,7 para desarrollar linfoma no Hodgkin [153] y el riesgo es más alto en los pacientes tratados con ciclofosfamida y dosis altas de glucocorticoides [1].

Los pacientes con ESC también tienen una mayor incidencia de cáncer. Las principales localizaciones son los pulmones, la mama y el sistema hematológico [158]. El cáncer de pulmón, los carcinomas esofágicos y orofaríngeos y los cánceres hematológicos aumentan respecto al resto a la población sin ERAS [159]. Nikpour publicó en 2014 un incremento sustancial del riesgo de cáncer de pulmón (riesgo relativo 4,35) y neoplasias hematológicas (riesgo relativo 2,24) [127]. El aumento del riesgo de cáncer de pulmón no está confinado solo a áreas de fibrosis y es especialmente mayor entre los fumadores [160]. Se han postulado diferentes factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos que vinculan la ESC y el cáncer. Además de una predisposición genética para malignidad y autoinmunidad, el daño inflamatorio crónico en los órganos afectados podría desencadenar su transformación maligna, sobre todo aquellos asociados a tabaquismo y alcohol [161, 162]. Los hombres en general presentan mayor riesgo de malignidad [162]. En un gran estudio de cohortes, se encontró que la razón de incidencia estandarizada (SIR) específica del género era 2,2 para los hombres (IC 95%: 1,7 – 2,8) y 1,3 para las mujeres (IC 95%: 1,1 – 1,6), lo que indica que los hombres con ESC tienen un mayor riesgo de cáncer en comparación con las mujeres [158, 162].

En España, el grupo de Bernal-Bello [161] realizó un estudio retrospectivo de 432 pacientes consecutivos con ESC atendidos entre 1980 y 2014. Observaron aparición de neoplasias en el 12,2% de los pacientes. La duración media entre la aparición de ESC y malignidad fue de $9,6 \pm 8,5$ años y algunos pacientes presentaron más de un tumor. Casi el 30% del total de pacientes fallecieron durante el seguimiento, 26 de ellos por el cáncer (20% de todos los fallecidos). Observaron que la aparición de cáncer aumentó significativamente la probabilidad de muerte entre los pacientes (OR 2,61; IC 95% 1,46-4,69). Identificaron un total de 58 tumores, en orden de mayor a menor frecuencia eran 15 cáncer de mama, 10 pulmón, 9 hematológico, 6 piel no melanoma, 4 tiroides, 3 endometrio, 3 carcinoma metastásico de origen desconocido, 2 gastroduodenal, 1 ovario, 1 colon, 1 riñón, 1 feocromocitoma 1 schwannoma y 1 melanoma. Encontraron que el riesgo de malignidad se asociaba directamente con la presencia de anticuerpos anti-PM/Scl (OR 3,90; IC95% 1,31-11,61) e inversamente con el uso de aspirina (OR 0,33; IC95% 0,12) y ambos fueron factores de riesgo independientes para cáncer.

La terapia inmunosupresora, en particular los citotóxicos como la ciclofosfamida o el micofenolato podrían influir un papel en el desarrollo de neoplasias en la ESC y modular la incidencia de ciertos tumores[158]. Los efectos de estos fármacos pueden ser directos a través de la citotoxicidad o indirectos al promover la aparición de infecciones oncogénicas. La ciclofosfamida es un cancerígeno de la vejiga [163]. El riesgo depende de la dosis y requiere un tiempo de inducción [158]. En un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo, se descubrió que la ciclofosfamida oral era beneficiosa en el tratamiento de la ESC con una relación riesgo-beneficio favorable, pero puede inducir el desarrollo de carcinoma de células escamosas, angiosarcoma y carcinoma in situ de la vejiga [164]. Otros estudios también encuentran una mayor tasa de tumores malignos hematológicos y linforreticulares relacionados con la ciclofosfamida [165].

Los adultos con MIIC idiopática tienen un riesgo aumentado de cáncer, especialmente los pacientes con dermatomiositis y, en menor grado los pacientes con polimiositis y miopatías de cuerpos de inclusión [1]. Aproximadamente el 15% de los pacientes con dermatomiositis diagnosticados después de los 40 años de edad desarrollan una neoplasia en los 3-5 años posteriores al diagnóstico. Las neoplasias malignas más comunes asociadas con la dermatomiositis son los cánceres colorrectales, ováricos, pulmonares, pancreáticos y estomacales [34, 35]. El subgrupo de dermatomiositis amiopática parece comportarse de forma similar a las miopatías clásicas respecto a las neoplasias. Una gran proporción de estos cánceres se detectan dentro del primer año, antes o después del

diagnóstico de la miopatía y el alcance de la búsqueda que se debe hacer para la neoplasia oculta depende de las circunstancias clínicas de cada caso. El aumento del riesgo parece persistir más de 5 años, por lo que es interesante realizar una vigilancia continua [1, 166]. Los cánceres más comúnmente asociados son los relacionados por edad y sexo del paciente, incluyendo ovario, mama, pulmón, páncreas, gástrico, colorrectal, y el linfoma no Hodgkin [167]. La presencia de anticuerpos anti-TRIM33/Ro 52 kDa (TIF1γ) parece estar más fuertemente asociada con el riesgo de desarrollar cáncer (sensibilidad 78%, especificidad 89% para cáncer en pacientes con MIIC) seguido de los anticuerpos anti-Mi-2 y anti RNP. Los pacientes con anti-Jo-1 y anti-PM-Scl parecen estar sustancialmente menos predispuestos a desarrollar cáncer [34, 35].

En el registro EuroMyositis [37], el 13% de los casos (374/2788) presentaba neoplasia. El más frecuente era el cáncer de mama (19% de los tumores; 70/374). En particular, los pacientes con dermatomiositis tuvieron más neoplasias (20%; 166/841 vs. 11%; 208/1947) (OR 2,06; IC95% 1,65-2,57). El intervalo medio entre el diagnóstico de la miopatía y el cáncer fue de 1 mes. Fue más frecuente la aparición de neoplasias entre los pacientes con mayor edad al inicio de la enfermedad y aquellos con mayor actividad global de la enfermedad. El tabaquismo fue más frecuente en aquellos con malignidad.

Una de las primeras asociaciones extraglandulares descritas del SS fue el linfoma. Los datos sugerían que el 5% de los pacientes aproximadamente, desarrollan linfoma no Hodgkin, con un riesgo relativo de 6 [153]. Rara vez se ha asociado la EMTC con las neoplasias. Black describió ya en 1982 una relación de EMTC con un mayor riesgo de cáncer, pero el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño y puede estar sesgado a favor de la inclusión de pacientes con complicaciones [168]. Hay artículos de casos asociados con tumores malignos: cánceres de pulmón, linfoma, cáncer de ovario, linfoma no Hodgkin, carcinoma tímico, carcinoma hepatocelular y, en algún trabajo, cáncer de cuello uterino y gástrico [169, 170], aunque no hay estudios estadísticamente significativos que sugieran asociación entre la enfermedad y neoplasias [169]. Los síndromes paraneoplásicos en neoplasias linfáticas o mieloides pueden presentarse al inicio o en el curso de la enfermedad, incluyendo síntomas musculoesqueléticos, signos de vasculitis y tromboembolismos [171]. No obstante, no se ha descrito una relación directa de neoplasia y VNS o SAF.

En cuanto a los tratamientos de las ERAS, hay datos controvertidos sobre su asociación con malignidad. Las tiopurinas azatioprina, 6-tioguanina y 6-mercaptopurina utilizadas en

el tratamiento de enfermedades autoinmunes [172] pueden interferir la proliferación de los linfocitos. El tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina aumenta el riesgo de linfoma (RR 4,2), aunque no está claro si el aumento del riesgo se debía a los medicamentos, la gravedad del daño subyacente de enfermedad, o una combinación de ambos [173]. Esta conclusión fue apoyada por un estudio observacional francés de 19486 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal seguidos durante una mediana de 35 meses en el que encontraron un mayor riesgo de trastornos linfoproliferativos en pacientes que recibieron tiopurinas en comparación con aquellos que nunca las habían recibido (HR 5,28) [141]. En pacientes trasplantados, la ciclosporina aumenta el riesgo de linfoma, tumores malignos internos y cánceres de piel [141]. Una revisión sistemática encontró que la ciclosporina aumenta significativamente el riesgo de cáncer de piel no melanoma en la AR [141].

Los agentes alquilantes como la ciclofosfamida suprimen la función inmune al inhibir la proliferación de linfocitos [174]. Su administración oral diaria conlleva más riesgo de efectos secundarios que cuando se administra en pulsos, muy probablemente debido a su menor dosis acumulada [175]. Un estudio observacional canadiense que incluyó a 23810 pacientes con AR informó de un aumento en el riesgo de tumores malignos hematológicos (OR no ajustado 2,21) en pacientes tratados con ciclofosfamida [174]. Se asocia a cistitis hemorrágica y aumenta el riesgo de cáncer de vejiga [175]. En este estudio, como en el metaanálisis de Salliot y van der Heijde no se encontró mayor riesgo de neoplasias en relación al tratamiento con metotrexato [176]. Sin embargo, la revisión sistémica de Krathen sugiere que hay un aumento de riesgo de melanoma cuando el metotrexato se asocia al bloqueo de TNF [141].

En 1999, Bickston et al. informaron de la aparición de linfoma en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con infliximab. Un gran estudio observacional prospectivo que incluyó a 18572 pacientes del Banco Nacional de Datos de EEUU para enfermedades reumáticas encontró un aumento de 2,9 veces en la incidencia de linfoma en pacientes tratados con etanercept o infliximab (173) aunque las actualizaciones realizadas tres años más tarde no lo confirmaron [177]. Dos estudios observacionales adicionales informaron que los anti-TNF no aumentan el riesgo de cáncer sólido, linfoma o leucemia [178, 179], y tampoco los ensayos clínicos [141] ni el registro BIOBADASER [19]. La interpretación y conciliación de estos diferentes hallazgos es difícil debido a que los ensayos clínicos aleatorizados son generalmente demasiado pequeños o breves para determinar con precisión los efectos de un tratamiento sobre el cáncer. Además, la mayoría de los estudios

observacionales carecen de grupos de control adecuados. En el metaanálisis de López-Olivo [180], en el que se revisaron 63 ensayos clínicos aleatorizados con 29423 pacientes con AR, no se observó mayor riesgo de desarrollar neoplasias.

La vía de los JAK-STAT es importante en la resistencia a los tumores mediada por células NK [108]. En pacientes tratados con tofacitinib, Sivaraman y Cohen [181, 182] observaron una tasa de incidencia de neoplasias de 0,9 (0,8-1) a 8.5 años, con variación geográfica en la distribución. Los análisis de tasa de incidencia por intervalos de 6 meses no revelaron ninguna tendencia. El ratio de incidencia estandarizada ajustada por edad y ajustada por sexo (IC 95%) para todas las neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma) se comparó con los datos del registro de Vigilancia y Epidemiología del Instituto Nacional de Cáncer de EEUU en pacientes tratados con tofacitinib y fue de 1 (0,8-1,1). Los ratio de incidencia estandarizada (IC 95%) para linfoma, cáncer de pulmón y cáncer de mama fueron 2,6 (1,6-4,1); 1.4 (1-2) y 0,5 (0,3-0,7) respectivamente.

4.2.3. INFECCIONES

En los últimos años, a pesar del aumento de la supervivencia, las infecciones siguen siendo una causa importante de mortalidad en pacientes con ERAS [3, 183]. El mayor riesgo de infección tiene un origen multifactorial. Se debe en parte a alteraciones en la inmunidad celular y humoral, y al daño articular/orgánico asociado con la enfermedad [184, 185], pero también a la debilidad del paciente, la comorbilidad y los tratamientos inmunosupresores [183, 186, 187]. El riesgo de presentar una infección es, al menos, el doble en los pacientes con ERAS que en la población sana, con una mayor frecuencia de infecciones por gérmenes intracelulares y oportunistas [3]. Se ha documentado que la terapia inmunosupresora y los agentes biológicos, especialmente cuando se usan en combinación, aumentan el riesgo de infección por patógenos oportunistas como *Mycobacterium spp.*, *Pneumocystis jiroveci*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus spp.*, y *Nocardia spp.*, así como los patógenos respiratorios bacterianos y virales habituales [188, 189].

Las localizaciones más frecuentes de la infección son el tracto respiratorio, la piel y el aparato locomotor [3]. Los pacientes son susceptibles de desarrollar neumonía por patógenos tanto comunes como oportunistas [6]. La tasa de tuberculosis es variable y depende de cada país. En las ERAS su frecuencia puede llegar a ser 4 veces superior a la esperada en la población general, por lo que es indispensable descartar la tuberculosis

latente o activa en todos los pacientes con ERAS, especialmente si va a ser sometido a un tratamiento inmunosupresor [3]. En la mayoría de los casos, la tuberculosis aparece en los primeros meses de tratamiento, lo que indica la reactivación de una infección latente, y tiende a presentarse con un patrón atípico, con formas extrapulmonares o diseminadas [3].

Las infecciones del sistema nervioso central en pacientes con enfermedades reumáticas son menos comunes en comparación con otras localizaciones, pero sus consecuencias son graves [190]. En estudios de casos y controles, la infección aguda en la semana parece ser un factor desencadenante de accidente cerebrovascular isquémico [191]. Las infecciones repetidas o crónicas pueden activar la coagulación y contribuir a la aterogénesis.

El 5% de los pacientes con LES presenta una situación de hipoesplenía funcional que se relaciona con una mayor susceptibilidad a presentar infecciones por bacterias encapsuladas, como neumococos o meningococos, y patógenos intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis*, virus herpes, *Pneumocystis jirovecii*, o por otros patógenos como *Nocardia* [3].

Las dosis altas de glucocorticoides, la ciclofosfamida y los tratamientos biológicos se han asociado con infecciones oportunistas y por patógenos intracelulares (listeriosis, salmonelosis, candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, citomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* y criptococo) [3]. Los glucocorticoides afectan a todas las células inmunes, y sus efectos precisos dependen de la diferenciación y el estado de activación de la célula [192]. Antagonizan la diferenciación de los macrófagos y la producción de IL-1, IL-6, TNF y prostaglandinas proinflamatorias y leucotrienos. Suprimen la actividad frente a tumores y microbios de los macrófagos activados. Inhiben la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales y perjudican la liberación de la enzima lisosomal, el estallido respiratorio y la quimiotaxis en el sitio inflamado. Pueden causar linfopenia de marcada que involucra a todas las subpoblaciones de linfocitos; inhiben la activación de las células T mediante bloqueo de las IL-2, 3, 4 y 6. La madurez de los linfocitos T doblemente positivos (CD4 + CD8 +), que son la mayoría de la población de timocitos, puede verse también afectada ya que estas células son muy sensibles a la apoptosis inducida por glucocorticoides [193]. Tienen efectos inmunosupresores sobre la maduración y función de las células dendríticas [184, 193]. Los ensayos controlados aleatorios de dosis bajas y a corto plazo muestran que el riesgo es prácticamente nulo. Con dosis altas, los estudios observacionales muestran un aumento del riesgo de

infecciones graves y oportunistas (por ejemplo, herpes zóster, tuberculosis y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) [192].

Los pacientes tratados con FAME, especialmente los biológicos, tienen un aumento moderado de riesgo de infecciones graves, como indican los registros CORRONA y BIOBADASER y otros trabajos con bajo riesgo de sesgo [194], el 35% de los eventos adversos relacionados con estos fármacos se debe a infecciones, y estas son responsables de más del 30% de los acontecimientos adversos graves y las muertes causadas por los mismos, especialmente la neumonía (4,6%) y la sepsis (3,7%) [3, 194, 195]. La tasa de incidencia de infecciones graves es mayor en el grupo de ERAS no AR que en el grupo AR (OR ajustada por edad, comorbilidad y uso de corticoides de 1,96; IC 95% 1,06-3,65) [194]. Los factores de riesgo independientes respecto a infecciones graves son la edad, la duración de la enfermedad, las comorbilidades, los glucocorticoides y las ERAS diferentes a AR. Las infecciones se producían especialmente en el primer año y en los estudios multivariados se encontró una relación significativa con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (IRR: 3,53), EPID (IRR: 2,88), glucocorticoides (IRR: 1,74), insuficiencia renal (IRR: 1,87) e HTA (IRR: 1,65) [3, 194, 196]. En el análisis del registro, concluyen que las prescripciones fuera de ficha técnica pueden suponer un desafío para la seguridad, especialmente cuando se usan terapias biológicas [197].

Finalmente, en pacientes con infección por virus de hepatitis B tratados con anti-TNF se han descrito casos de reactivación de la infección, incluso con insuficiencia hepática mortal. Sin embargo, no se ha descrito que dichos tratamientos provoquen insuficiencia hepática o aumento de la carga viral en la infección por el virus de la hepatitis C [3].

4.2.4. ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

A pesar de los avances en el tratamiento de las ERAS, la actividad de la enfermedad sigue siendo una causa importante de muerte. En general, las manifestaciones cerebrales, renales, pulmonares y hematológicas graves aumentan el riesgo de mortalidad.

4.2.4.1. Actividad clínica y mortalidad en AR

Los pacientes con AR presentan una mayor prevalencia y riesgo de mortalidad por enfermedad respiratoria, independientemente del tabaquismo [21]. La EPID asociada a la

enfermedad tiene una presentación clínica y un curso evolutivo heterogéneos. En una revisión sistemática dirigida a identificar variables predictivas de la mortalidad en estos pacientes [198], la mediana de supervivencia varió de 32 a 8,1 años. Los factores asociados a mortalidad en el análisis multivariante fueron la edad, el sexo masculino, la menor capacidad de difusión del monóxido de carbono, el grado de fibrosis y la presencia de un patrón habitual de neumonía intersticial usual. La mortalidad se asocia con varias variables específicas de pacientes y de afectación intersticial, pero los estudios no son de gran calidad.

Las complicaciones neurológicas de la AR son raras (1%) [98]. El mecanismo subyacente es una vasculitis por depósito de inmunocomplejos que afecta el vasa vasorum de los nervios con daño isquémico y desmielinización. La mononeuritis múltiple (neuropatía sensitivomotora periférica aguda) es una de las manifestaciones vasculíticas más frecuentes en un amplio espectro de vasculitis sistémicas de AR [199]. El trastorno generalmente ocurre como una manifestación tardía de una enfermedad seropositiva grave. La mielopatía cervical por subluxación atloaxoidea, se produce con frecuencia en pacientes con enfermedad de larga evolución y se ha considerado una consecuencia de la sinovitis local o de una deformidad ósea [200]. En una serie de 108 pacientes con AR evaluados clínica y electrofisiológicamente por sospecha de neuropatía periférica se detectaron alteraciones neuro-electrofisiológicas en 62 pacientes (57%) y se atribuyeron a mononeuritis múltiple (en 85% de los casos), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (14%) y síndrome del túnel carpiano (10%) [201]. La vasculitis del sistema nervioso central es extremadamente rara en la AR. Los informes de casos indican que las principales manifestaciones clínicas son cefalea, meningoencefalopatía, convulsiones, síntomas neuropsiquiátricos y déficits neurológicos focales recurrentes. El diagnóstico se basa en la resonancia magnética o angioresonancia, que muestra una estenosis vascular segmentaria con una apariencia típica de vasculitis [202].

El síndrome de Felty se define como una combinación de poliartritis crónica, neutropenia y esplenomegalia. Aparece en menos del 1% de los pacientes y a menudo se asocia con una enfermedad grave [98]. Por lo general, se desarrolla después de un curso prolongado de la enfermedad y con frecuencia ocurre en pacientes con artritis grave, concentraciones elevadas de FR y ACPA, y disminución de complemento. La neutropenia es la principal causa del aumento de infecciones bacterianas en estos pacientes, con el consiguiente aumento de mortalidad.

La afectación renal es rara en AR y suele deberse a fármacos, especialmente a los AINE. El 60% del resto de los pacientes presenta glomerulonefritis, principalmente mesangial y el 25% amiloidosis secundaria. La nefritis intersticial es rara [98]. La amiloidosis secundaria es una causa importante de muerte. Cursa con proteinuria grave y síndrome nefrótico [203]. Por lo general, el diagnóstico se realiza en pacientes con daño orgánico ya establecido [98]. Los principales factores de riesgo que favorecen el depósito amiloide son la enfermedad de larga evolución (7-10 años) y la respuesta deficiente a la terapia, aunque no ocurre en todos los pacientes por lo que parece haber otros factores implicados en su desarrollo [204]. Un estudio japonés informó de una estrecha asociación entre el alelo SAA1.3 y la aparición temprana de amiloidosis AA en pacientes con AR [205]. Los macrófagos liberan proteasas (por ejemplo, catepsina k), que pueden iniciar el proceso de degradación de SAA con formación de amiloide AA. Las citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6 y TNF- α , parecen estar involucradas en el mantenimiento del proceso [98].

4.2.4.2. Actividad clínica y mortalidad en LES

En los pacientes con LES, la supervivencia en las naciones occidentales ha mejorado de alrededor del 50% a los 5 años a mediados del siglo pasado, al 80-90% a los 10 años a finales de siglo. Esta mejora es en parte atribuible al diagnóstico de enfermedad en etapas iniciales y más leves, y a mejoras en el tratamiento de la enfermedad renal y las infecciones. Los predictores de mortalidad varían entre las diferentes cohortes estudiadas, pero en general la mortalidad se asocia con enfermedad renal, acúmulo de daño irreversible, HTA y uso de glucocorticoides. El tratamiento con hidroxicloroquina se asocia con menor acúmulo de daños y mayor supervivencia.

La afectación renal, neuropsiquiátrica, vasculítica, hematológica y musculoesquelética; una edad más temprana en el momento del diagnóstico y el sexo masculino se asocian con enfermedad refractaria en pacientes con LES del registro RELESSER [206]. Además, el grupo de pacientes con LES y daño osteomuscular tenían una tasa de mortalidad tres veces mayor en comparación con el grupo sin dicho daño [1]. Estos datos sugieren que el desarrollo de daño musculoesquelético es un marcador de mal pronóstico. Entre las manifestaciones de daño musculoesquelético, el daño por osteoporosis definido por fractura o colapso vertebral, excluyendo la necrosis avascular, es el más frecuente y afecta a casi el 40% de estos pacientes. Dado que la osteoporosis y las fracturas óseas se asocian frecuentemente con el tratamiento con corticosteroides [124], se debe recomendar el uso

prudente de esta terapia y la prescripción de profilaxis para prevenir la osteoporosis inducida por corticosteroides [207].

La nefritis lúpica es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES. De hecho, la lesión renal se considera el predictor más importante de mortalidad en pacientes con LES [208]. En 2016 se publicaron los datos de RELESSER sobre nefritis lúpica [209]. La presencia de anticuerpos anti-Sm se asoció con una mayor frecuencia de nefritis y una tasa disminuida de respuesta completa al tratamiento. El uso de antimaláricos redujo tanto el riesgo de desarrollar enfermedad renal como su gravedad y contribuyó a lograr una respuesta renal completa.

La neumonitis aguda y la hemorragia alveolar son dos complicaciones poco frecuentes del LES que pueden ser potencialmente mortales [210]. La hemorragia alveolar difusa ocurre en menos del 2% de los pacientes. Se produce una hemorragia alveolar sin vasculitis, daño alveolar difuso e inflamación intersticial. Se ha asociado históricamente con una mortalidad elevada, entre el 60 y 90% [211].

Las manifestaciones neuropsiquiátricas pueden ser muy graves [212]. En un estudio publicado recientemente el equipo de Ahn concluye que un índice de SLEDAI elevado al inicio sin manifestaciones neuropsiquiátricas y la presencia de anticuerpos antifosfolípido incrementaron el riesgo de muerte de forma independiente mientras que la presencia de ds-DNA y un mayor nivel cultural disminuyeron el riesgo. Los pacientes con cualquier manifestación neuropsiquiátrica presentaron una mortalidad tres veces mayor (HR = 3,09, IC 1,03-9,21, p = 0,04), y los pacientes con afectación focal del sistema nervioso central casi 8 veces mayor respecto al resto de pacientes con LES (HR = 7,83 , CI 2,12 – 28,96, p <0.01). Las infecciones seguidas de la actividad de la propia enfermedad fueron las mayores causas de muerte.

4.2.4.3. Actividad clínica y mortalidad en ESC

En la ESC, la tasa de mortalidad estandarizada agrupada (SMR) es 3,5 y la pérdida media de esperanza de vida de 16 a 34 años [125]. En general, se estima que el 55% de las muertes en la ESC se relacionan principalmente con la enfermedad en sí, mientras que el 41% se deben a causas no relacionadas con la enfermedad (Tabla 7) [127]. Las muertes por crisis renal descendieron drásticamente en los últimos estudios realizados hasta el año 2000 a la vez que aumentó la proporción de muertes por EPID del 6 al 33% en un

estudio realizado en EEUU. La frecuencia de hipertensión pulmonar también aumentó en ese periodo y estos datos se han mantenido estables a lo largo de los últimos 20 años. A pesar de la tendencia descendente de mortalidad por enfermedad cardiaca, los principales registros ponen de manifiesto que la mayor causa de muerte es la cardiopulmonar [127].

Tabla 7. Causas primarias de muerte en esclerodermia

	Registro EUSTAR, n (%)		Cohorte de Pittsburgh, n (%)	
	2004-2008 (n=234)*		1972-1976 (n=42)**	1997-2001 (n=314)***
Asociadas a SSC	128 (55%)		70%	50%
Pulmonar	78 (33%)		19%	36%
EPI	45 (19%)		4%	22%
HTP	33 (14%)		15%	14%
Miocárdica	33 (14%)		10%	5%
Renal	10 (4%)		31%	3%
Gastrointestinal	7 (3%)		12%	4%
Multiorgánico	-		-	4%
No asociada a SSC	96 (41%)		31%	50%
Infección	31 (13%)		2%	5%
Malignidad	30 (13%)		10%	7%
Cardiovascular	28 (12%)		3%	2%
Otros	7 (3%)		7%	1%
Desconocido	10 (4%)		9%	10%

SSC: esclerosis sistémica; **EPI:** enfermedad pulmonar intersticial; **HTP:** hipertensión arterial pulmonar.

*Grupo de 5860 pacientes; **Grupo de 221 pacientes; ***Grupo de 1508 pacientes. (135, 250, 251)

El 80% de los pacientes con ESC presenta manifestaciones pulmonares (132, 133). Actualmente, las complicaciones pulmonares son la principal causa de mortalidad en la ESC y representa hasta el 60% de las muertes (28). Rubio-Rivas, en su amplio metaanálisis de 13679 pacientes, confirma que la afectación pulmonar es la principal causa de mortalidad (47,6% de las muertes totales) (33, 252), bien por EPID, bien por hipertensión pulmonar (33). La fibrosis pulmonar extensa (> 20% en la tomografía axial computarizada de alta resolución), combinada con una capacidad vital forzada inferior al 70%, se asocia con un mal pronóstico (135). El pronóstico para los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a ESC sigue siendo extremadamente malo, especialmente con fibrosis pulmonar coexistente. En este contexto, la supervivencia a los 3 años es del 21%, incluso con el tratamiento adecuado (135). Otras complicaciones pulmonares menos importantes son la neumonía por aspiración, la enfermedad tromboembólica pulmonar, el neumotórax espontáneo y los derrames pleurales (28).

La crisis renal esclerodérmica fue una complicación muy común en los años setenta y ochenta del siglo pasado, con una prevalencia de hasta el 25%, y causaba más del 42% de las muertes (197). Sin embargo, desde la introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la crisis renal ha disminuido a una prevalencia de

alrededor del 2% (7, 251) y solo causa el 6% de las muertes (28, 31, 253, 254). En un estudio prospectivo que realizó Steen, describe una tasa de supervivencia a 1 año de menos del 15% en pacientes no tratados con IECA y del 76% en aquellos tratados con IECA (251). La crisis renal generalmente se observa en pacientes con ESC difusa, anticuerpos anti-polimerasa III, afectación cutánea rápidamente progresiva con puntuación de la piel de Rodnan modificada alta (≥ 20), duración de la enfermedad más corta (<4 años), afectación musculoesquelética (artralgia, mialgia, miopatía, y contracturas de la piel), afectación cardíaca (derrame pericárdico e insuficiencia cardíaca) y uso de corticosteroides (prednisona ≥ 15 mg/día) (33). Como se ha comentado, algunos trabajos relacionan la presencia de ARN polimerasa III como predictor de supervivencia reducida (HR 11.54) (28, 254), pero otros estudios no lo confirman (255), probablemente por la menor frecuencia de crisis renal esclerodérmica y la reducción global de la mortalidad (256).

Las manifestaciones cardíacas de la ESC son complejas, ya que pueden deberse a la enfermedad (disfunción microvascular, fibrosis miocárdica y enfermedad pericárdica) y al compromiso del parénquima pulmonar y arteriolar (28). No está claro si la causa cardiovascular de la muerte es por afectación microvascular primaria por la ESC o por cambios ateroscleróticos (133). Hay una mayor frecuencia de cambios microvasculares y una frecuencia estable de cambios ateroscleróticos en comparación con la población control. Por tanto, la alteración microvascular puede desempeñar un papel más importante que la aterosclerosis (28). La prevalencia de enfermedad cardíaca varía entre el 10 y el 50% en función de los diferentes estudios (136, 137). En un metaanálisis de nueve estudios con 2691 pacientes, se observó en el 29% de los pacientes y fue la causa más frecuente de muerte (28). Otro estudio atribuye el 25-36% de las muertes directamente a la insuficiencia cardíaca y la arritmia (257). En un análisis de la base de datos EUSTAR con 5860 pacientes fue la segunda causa de mortalidad, relacionada con la propia enfermedad con el 26% de todos los pacientes fallecidos (250). El metaanálisis de supervivencia de Rubio-Rivas (33) que investiga una población de 13679 pacientes también encontró que era la segunda causa más común de muerte, responsable del 25,6% de muertes totales. La afectación cardíaca sintomática tiene un mal pronóstico con una tasa de mortalidad a 5 años del 75% (33). La disfunción diastólica es común en ESC difusa y tiene una prevalencia del 17-40% (28). Una complicación grave es el infarto agudo de miocardio y los estudios de casos y controles de Taiwán han revelado que la ESC es un factor de riesgo independiente para sufrirlos, hecho que contribuye aún más a la

mortalidad (28). Otras afecciones potencialmente mortales aunque poco frecuentes son el bloqueo cardíaco completo y las arritmias ventriculares (258, 259).

Otros factores de mal pronóstico son el sexo masculino, la edad (> 53 años) incluso con presión arterial normal, la insuficiencia cardíaca congestiva, y la insuficiencia renal (132, 133). En las últimas décadas, con el uso de los antagonistas del receptor de endotelinas, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y los análogos de las prostaciclina, la supervivencia a 1 año ha mejorado de 68% a 81% y del 47% al 71% a los 2 años para los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (135). Los factores de riesgo de mortalidad identificados en estudios observacionales incluyen una mayor extensión de la afectación cutánea, afectación cardiopulmonar, disfunción renal y presencia de anticuerpos antitopoisomerasa (135). En el trabajo de Nikpour, los factores de riesgo independientes de mayor mortalidad fueron la presencia de proteinuria, hipertensión arterial pulmonar, capacidad vital forzada (CVF) inferior al 80%, disnea de esfuerzo, una DLCO reducida, edad más avanzada al inicio de la esclerosis sistémica y la puntuación de Rodnan Skin (mRSS) modificada (135).

4.2.4.4. Actividad clínica y mortalidad en MIIC

Las MIIC se relacionan estrechamente con la EPID que es la manifestación extramuscular que más contribuye al aumento de la morbilidad y la mortalidad. En el registro EuroMyositis supone el 30% de los casos (39), 71% en los pacientes con síndrome antisintetasa y 19% en el resto de la cohorte (OR 10,7; IC95 % 8,6-13,4) como en otros estudios (Tabla 8). En los casos con EPID, el tabaquismo actual o previo y la exposición previa a toxinas ambientales se observaron con mayor frecuencia que en aquellos sin EPID. Además, los pacientes con EPID presentaban mayor actividad de enfermedad extramuscular en la última visita del registro (39).

Tabla 8. Relación de las miopatías con la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)

Miopatía	Desarrollo de EPI
Sd antisintetasa	71% (36, 39)
Dermatomiositis/Polimiositis	19,9-78% (262, 263)
Dermatomiositis juvenil	6% (39)
Cuerpos de inclusión	3% (39)

De los anticuerpos anti-tRNA sintetasa conocidos, los anti-Jo-1 ha demostrado estar significativamente asociado con una alta prevalencia de EPID relacionada con la miositis (casi el 60%) (264). Los anticuerpos anti-CADM-140 se asocian con mayor riesgo de mortalidad individual en estos pacientes. Los pacientes con dermatomiositis amiopática, especialmente aquellos con anticuerpos anti-MDA5 (gen asociado a la diferenciación del melanoma 5), desarrollan con frecuencia EPID aguda, potencialmente mortal (265). Algunos estudios han demostrado que las características clínicas estereotípicas, que incluyen la edad, la fiebre, el fenómeno de Raynaud y las manos del mecánico, aumentan el riesgo de desarrollar EPI en polimiositis/dermatomiositis (266). Sin embargo, los estudios previos que investigaron dichos factores correlativos de la EPI eran de tamaño limitado y tuvieron resultados contradictorios.

El equipo de Zhang realizó en 2016 la primera revisión sistemática para valorar la relación de EPID y polimiositis/dermatomiositis (262). Los factores asociados con la desarrollo de EPID en estos pacientes son la edad en el momento del diagnóstico, el exantema heliotropo, las artritis/artralgias, la fiebre, los anticuerpos anti-Jo-1 y anti-MDA5, la VSG elevada y el aumento de PCR.

La hipertensión arterial pulmonar es una afección potencialmente mortal en pacientes con MIIC (267). En una publicación de 2017 revisaron 9 casos de hipertensión pulmonar en pacientes con PM/DM en un centro de referencia. Presentaban una media de 5.7 años de evolución de la enfermedad al diagnóstico de la hipertensión y el 64% eran portadores de anti-Jo1 (267). La mortalidad fue del 44% durante un seguimiento medio observado de 16 meses (267). Dos pacientes fallecieron en de los 5 meses posteriores al diagnóstico. Sorprendentemente, un 33% presentaba hipertensión pulmonar no asociada a EPID (267). Dos estudios de cohorte de pacientes con síndrome antisintetasa revelaban una prevalencia de hipertensión pulmonar entre el 7,9% y el 14,8%, con peor pronóstico (28, 268).

4.2.4.5. Actividad clínica y mortalidad en VNS

Se ha visto significativamente afectado por un tratamiento inmunosupresor más eficaz en las últimas décadas. La tasa de mortalidad ha disminuido significativamente a menos del 25% a los 10 años desde la introducción de fármacos más eficaces en las últimas décadas [213]. Su calidad de vida sigue siendo afectada por la naturaleza recurrente de la patología y también por las consecuencias a largo plazo de la enfermedad y el tratamiento, así como por la presencia de comorbilidades.

Los pacientes con VNS ANCA positivos presentan un riesgo 2,7 veces mayor de muerte que la población general en un metaanálisis reciente (meta-SMR: 2,71 (IC 95% 2,26-3,24) (269). El análisis de los estudios que incluyeron solo casos de granulomatosis con poliangitis también indicó un riesgo de mortalidad similar (meta-SMR: 2,63 [IC del 95%: 2,02 a 3,43]). El pronóstico de la granulomatosis con poliangeítis sistémica no tratado fue inicialmente pobre, con tasas de mortalidad del 80% en 1 año y con un tiempo de supervivencia medio de 5 meses.

Se adjunta a continuación la Tabla 9 con los datos de mortalidad estandarizada de trabajos recientes para cada ERAS

Tabla 9. Tasa de mortalidad estandarizada

ERAS	TME (CI 95%)
AR	1,47 (1,19-1,83)[214]
LES	2,66 (2,09-3,93) [215]
SSC	2,72 (1,93-3,83) [31]
MIIC	1,56 (1,28-1,87) [216]
EMTC	1.1 (0.4-2.6) [217]
SS	1.61 (1.34-1.91) [218]
SAF	1.8 (1.5 - 2.1) [219]
VCN	2,71 (2,26-3,24) [220]

AR: artritis reumatoide. **LES:** lupus eritematoso sistémico. **SSC:** esclerosis sistémica cutánea. **MIIC:** miopatía inflamatoria idiopática crónica. **EMTC:** enfermedad mixta de tejido conectivo. **SS:** síndrome de Sjögren. **SAF:** síndrome antifosfolípido. **VNS:** vasculitis necrotizante sistémica. **TME:** tasa de mortalidad estandarizada

5. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con ERAS presentan una mortalidad elevada. No hay prácticamente estudios en una población homogénea étnica y geográficamente que incluya todo el espectro de las ERAS, en la que se estudien los factores relacionados con la mortalidad. Los estudios disponibles muestran una variación importante entre ellos, no siempre extrapolable a nuestro entorno.

El objetivo de esta tesis es proporcionar una visión general precisa del riesgo actual de mortalidad en las ERAS. Este tipo de estudios solo es posible con registros clínicos que permiten la descripción detallada, sin las restricciones de los estudios tipo ensayo clínico. El estudio actual utiliza los datos del registro prospectivo de ERAS del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) de Madrid, que cumple dichas características.

6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipotesis:

- Las principales causas de muerte en las ERAS son las infecciones y las enfermedades cardiovasculares.
- Las causas de mortalidad son diferentes según el diagnóstico de cada ERAS.

Objetivos.

- Primario:
 - Estudiar las características clínicas, biológicas e inmunológicas de los pacientes con ERAS
 - Determinar el índice de mortalidad y las causas de muerte en pacientes con ERAS.
- Secundario:
 - Determinar los factores asociados con la mortalidad en pacientes con ERAS.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Los pacientes incluidos en el estudio proceden del registro de pacientes del Servicio de Reumatología del HGUGM de Madrid. El registro cumple los principios de la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo. Se ha respetado la confidencialidad de acuerdo con el RD 1729/2007 y la Ley 15/1999 de Protección de datos.

7.1. Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo en un solo centro (registro longitudinal ERAS-HGUGM) de pacientes con ERAS no seleccionados por diagnóstico.

7.2. Metodología del registro ERAS-HGUGM

El registro ERAS-HGUGM es un estudio observacional prospectivo, en un solo centro, de pacientes con ERAS no seleccionados por diagnóstico. El registro contaba con la aprobación del comité de ética e investigación clínica (CEIC) del HGUGM.

Pacientes:

Los datos analizados incluidos en el estudio son de pacientes del registro de ERAS, prácticamente todos los pacientes con ERAS tratados en el servicio de Reumatología del HGUGM durante 30 años (1987-2017).

El registro se desarrolló con los siguientes objetivos:

- Estudiar la frecuencia y las características clínicas de las diferentes ERAS
- Comparar las tasas y causas de mortalidad de las ERAS
- Estudiar la evolución clínica de los pacientes con ERAS clasificados según las manifestaciones iniciales de su enfermedad.
- Estudiar la comorbilidad asociada en los pacientes con ERAS, con especial atención a los factores de riesgo cardiovascular, las infecciones graves, las neoplasias malignas y las complicaciones derivadas de la actividad de la enfermedad.

Se analizaron las causas de muerte en los pacientes diagnosticados de AR, LES, MIIC, ESC, EMTC, síndromes de solapamiento (criterios simultáneos o secuenciales de 2 ó más ERAS), SAF primario, SS primario, ERAS-i (al menos un criterio clínico de los criterios de clasificación y un anticuerpo relacionado) y VNS. Se excluyeron aquellos pacientes cuyo seguimiento fue inferior a un año tanto por pérdidas como por éxitus por cualquier motivo. Los pacientes no localizados al cierre del actual estudio en diciembre 2017 se consideraron como pérdidas del estudio de mortalidad y fueron incluidos en el estudio descriptivo, así como en el de mortalidad hasta el fin del seguimiento.

Los pacientes se sometieron a protocolos de tratamientos comunes en un único hospital universitario con un mismo investigador principal (Dr. Francisco Javier López Longo). Siempre se utilizaron formularios estandarizados. En la primera visita o visita de entrada se recogieron los datos demográficos, las primeras manifestaciones clínicas relacionadas con la ERAS y las manifestaciones clínicas acumuladas entre el inicio de la enfermedad y la primera visita, según un protocolo estándar especialmente diseñado. Además, se obtuvieron muestras de suero que se almacenaron a -40°C para poder detectar anticuerpos correspondientes a la primera visita, incluso aquellos anticuerpos aún desconocidos al inicio del estudio. El protocolo clínico siguió siendo el mismo durante todo el período de observación. Todos los pacientes se sometieron a una evaluación clínica cada 4-12 meses como pacientes ingresados o ambulatorios.

Cada paciente fue revisado al menos una vez cada 2 años por el mismo investigador y los datos fueron introducidos en la base de datos diseñada para el registro (FJ López Longo).

Variables

Se recogieron las siguientes variables clínicas:

- Datos demográficos: Nombre, apellidos, sexo, código asignado al paciente, fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico de la enfermedad, última fecha de seguimiento del paciente.
- Características al inicio de la enfermedad: primera manifestación clínica o hallazgo de laboratorio relacionados con las ERAS.
- Características durante la evolución de la enfermedad: datos clínicos y de laboratorio acumulados a lo largo de su evolución.
 - Síntomas constitucionales: malestar general o adenopatías (nódulos ≥ 0.5 cm en región cervical, axila o ingle, en ausencia de infección o malignidad).
 - Pérdida ponderal

- Manifestaciones musculoesqueléticas: artralgias, artritis (sensibilidad, edema o derrame no traumáticos, en al menos 2 articulaciones), rigidez, nódulos reumatoides, erosiones, contracturas articulares fijas, osteoporosis, fibromialgia, mialgias y debilidad muscular.
 - Manifestaciones cutáneas: lupus discoide crónico, eritema malar en “alas de mariposa”, alopecia, fotosensibilidad, úlceras orales o nasales, lupus cutáneo subagudo, lupus cutáneo subagudo psoriasiforme, paniculitis, lívedo reticular, erupción papular, púrpura, microstomía, esclerodermia difusa, esclerodactilia, telangiectasias, calcinosis, úlceras digitales, pápulas de Gottron, eritema heliotropo, manos de mecánico, eritema difuso y edema difuso.
 - Manifestaciones pulmonares: pleuritis, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, hemorragia e hipertensión pulmonar.
 - Manifestaciones cardíacas y vasculares periféricas: pericarditis, miocarditis, valvulopatías, arritmias, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, trombosis arterial y venosa.
 - Manifestaciones neuropsiquiátricas: depresión, accidente cerebrovascular agudo, cefalea, trastorno cognitivo, convulsiones, neuropatía craneal, psicosis, trastorno de conducta, síndrome orgánico cerebral, enfermedad desmielinizante, mierlopatía transversa, meningitis aséptica, polineuropatía y mononeuritis múltiple.
 - Manifestaciones renales: hematuria >6 eritrocitos por campo (en ausencia de sangrado menstrual), insuficiencia renal crónica (elevación de la creatinina en sangre >0.98 mg/dL), proteinuria no farmacológica persistente de rango nefrótico o no nefrótico y cilindros celulares de cualquier tipo.
 - Hipertensión arterial: presión sistólica >140 mm Hg o diastólica >90 mm Hg.
 - Manifestaciones hematológicas, serológicas e hiperlipemia: anemia, anemia hemolítica, hipergammaglobulinemia, leucopenia (<4000/mm³), linfopenia (<1300/mm³), trombocitopenia (<100000/mm³), VSG (>50mm/h), hipocomplementemia (C4<16), ANA (patrón nuclear y DNA), factor reumatoide, anti-péptido cíclico citrulinado, anti-Ro y anti-La. Todas las variables en ausencia de medicaciones que puedan justificarlas.
 - Manifestaciones acompañantes: síndrome de Sjögren, fenómeno de Raynaud, fiebre (temperatura ≥38°C en ausencia de infección), diabetes, tumefacción de parótidas y amiloidosis
- Tratamiento recibidos: corticoides, sales de oro, D-penicilamina, sulfasalacina, antipalúdicos, azatioprina, ciclosporina A, ciclofosfamida, micofenolato, metotrexato,

leflunomida, anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab), rituximab, abatacept, tocilizumab, gammaglobulinas intravenosas, antiagregantes y anticoagulantes.

- Comorbilidades: factores de riesgo cardiovascular, infecciones graves (cuando ocasionaron la muerte o precisaron hospitalización o tratamiento parenteral o aparecieron más de tres veces en un año), neoplasias malignas (confirmadas mediante histología, o pruebas de imagen características).
- Muerte: mortalidad por cualquier causa, incluida la relacionada a ERAS, sus complicaciones y sus tratamientos.

En todos los pacientes se realizaron de rutina, en la primera visita y después al menos 1 vez al año, los siguientes estudios: velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva, hemograma completo, glucemia, ácido úrico, bioquímica hepática y renal, colesterol (total, HDL y LDL), triglicéridos, creatinfosfoquinasa, aldolasa, proteínas totales y espectro electroforético, fracciones C3 y C4 del sistema de complemento e inmunoglobulinas (sangre); y estudio elemental y sedimento (orina). El resto de los estudios de laboratorio se realizaron solo en caso de existir indicación clínica. Los anticuerpos se detectaron de forma rutinaria en la Sección de Autoinmunidad del Servicio de Inmunología en la primera visita, en una segunda determinación pasadas al menos 12 semanas para confirmar el resultado positivo o negativo y, posteriormente, en caso de producirse algún cambio clínico que justificara una nueva petición. Los anticuerpos incorporados a la rutina después de iniciado el registro se estudiaron en la muestra almacenada en la primera visita.

Los anticuerpos no órgano-específicos se analizaron por IFI sobre cortes tisulares congelados de rata (riñón, hígado y estómago) y cultivos de células epiteliales HEp-2 (Mardx Diagnostics, Carlsbad, California, USA), utilizando un conjugado con fluoresceína (DAKO, Copenhage, Dinamarca). El factor reumatoide se midió mediante nefelometría (Beckman, Fullerton, California, USA). Los anticuerpos contra el ADN de doble cadena (anti-ADN) se midieron por radioinmunoanálisis (Anti-DNA kit IM77, Kodak Clinical Diagnostics Ltd, Amesham, UK) o ELISA (Rheuma ELISA TM System, Whittaker Bioproducts, Walkersville Maryland, USA).

Los anticuerpos anti-Ro (60/52 kDa) y anti-La, se detectaron mediante inmunoensayo en línea INNO-LIA® (ANA K1090, Innogenetics NV, Zwijnaarde, Bélgica) y/o mediante ELISA.

Las técnicas de ELISA utilizadas podían detectar en suero IgG, IgM e IgA de manera simultánea (Rheuma ELISA TM System, Whittaker Bioproducts, Walkersville Maryland, USA) o IgG de manera aislada (EIA gen Combi 4 kit, IFCI Clonesystems SpA, Casalecchio Di Reno, Bologna, Italia). Los sueros fueron diluidos a 1:100. Los valores de densidad óptica (DO) fueron las medias de 450 nm de DO obtenidos para cada muestra realizada por duplicado. El punto de corte se definió como la media de 90 controles ± 3 DS. La variabilidad inter-test determinada entre los laboratorios locales durante el período de estudio fue $<5\%$.

7.3. Análisis estadístico

Los datos descriptivos del estudio se presentarán en forma de tablas de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y medias y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas.

Para identificar los factores asociados a la mortalidad se utilizaron los modelos de riesgos proporcionales de Cox. En primer lugar se realizaron los análisis univariantes para estudiar la relación de forma individual entre cada una de las posibles variables independientes seleccionadas y la variable resultado mortalidad. A continuación, se procederá a realizar análisis multivariantes, considerando como variables independientes todas aquellas variables con un p-valor $<0,15$ en los análisis univariantes. Para la selección de las variables del modelo multivariante final se utilizó el criterio del AIC. Así, las variables que se incluyeron en el modelo final fueron las candidatas que, siendo estadísticamente significativas ($p < 0,05$), minimizaron el AIC del modelo.

Se consideró un resultado estadísticamente significativo para $p < 0,05$. Para los análisis estadísticos se empleará el paquete estadístico SAS versión 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC) y R (R Core Team, 2017).

8. RESULTADOS

8.1. Análisis descriptivo

8.1.1 Datos epidemiológicos

En diciembre de 2017, el registro ERAS-HGUGM incluía 3154 pacientes. Se excluyeron los pacientes cuya pérdida o fallecimiento se había producido antes del año del diagnóstico (806; 25%) por lo que se han incluido en el estudio 2348 pacientes. A lo largo del registro, se ha perdido el seguimiento de 148 casos (6,3%). Las causas conocidas de pérdida de seguimiento fueron el traslado de la residencia y el cambio de área sanitaria, en general a otra comunidad autónoma. La fecha de cierre fue considerada la última revisión en el caso de las pérdidas y la fecha de fallecimiento en el caso de los éxitus. Todos los pacientes cumplían los criterios de clasificación de cada patología (AR, LES, ESC, MIIC, EMTC, SS primario, SAF, VNS) [3, 23]. Se indica aquellos que cumplen criterios solo de una de las patologías, los que cumplen varias patologías y los indiferenciados.

La muestra final la forman 1902 mujeres (81%) y 446 hombres (19%). La edad media de inicio de la patología fue de 44,9 años (DE 18,2) y el tiempo medio de evolución de la enfermedad de 16,0 años (DE 9,8). El 98% son caucasianos.

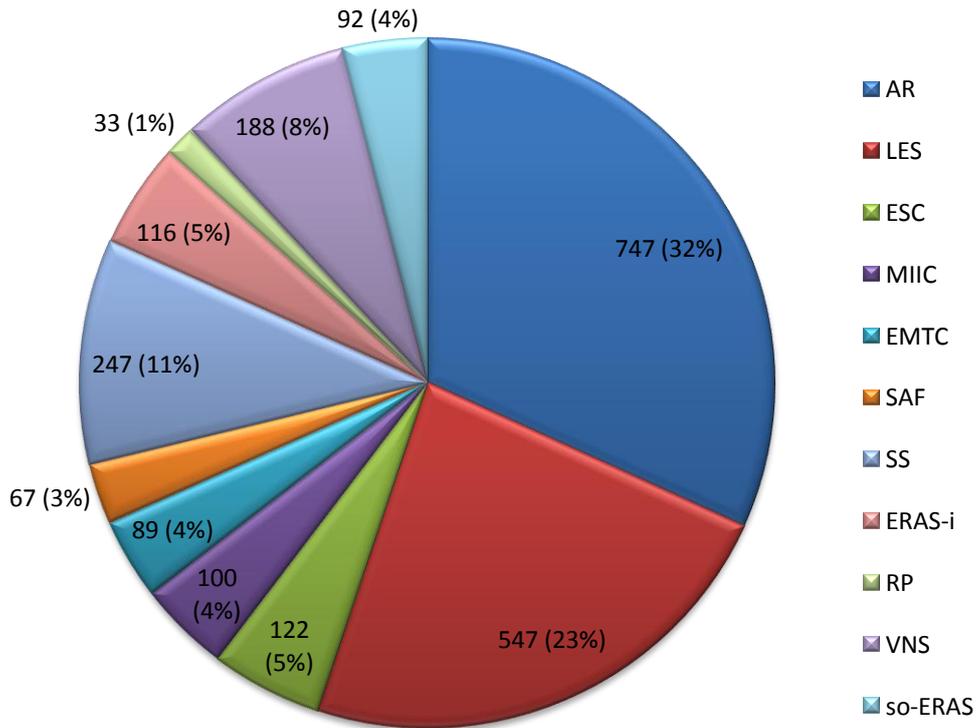
La Tabla 10 y la Figura 11 muestran los datos demográficos y los diagnósticos de las ERAS y aquellos con solapamiento entre ellas.

Tabla 10. Descripción general de los casos en el registro ERAS (n=2348)

CARACTERÍSTICAS	N	%
Sexo femenino/masculino	1902/446	81/19
Edad de inicio (media ± DE)	44,9 ± 18,2	NA
Edad última valoración (media ± DE)	60,1 ± 17,2	NA
Tiempo de evolución (media ± DE)	16,0 ± 9,8	NA
Mortalidad	564	24

ERAS: Enfermedad Reumática Autoinmune Sistémica. **DE:** Desviación estándar.

Figura 11. Frecuencias y porcentajes según enfermedad primaria y solapamiento



AR: artritis reumatoide. **LES:** lupus eritematoso sistémico. **ESC:** esclerodermia sistémica cutánea. **MIIC:** miopatía inflamatoria idiopática crónica. **EMTC:** enfermedad mixta del tejido conectivo. **SAF:** síndrome antifosfolípido. **SS:** síndrome Sjögren. **ERAS-i:** enfermedad del tejido conectivo indiferenciada. **RP:** reumatismo palindrómico. **VNS:** vasculitis necrotizante sistémica. **so-ERAS:** solapamiento de varias ERAS.

8.1.2 Manifestaciones clínicas acumuladas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes a lo largo de la evolución fueron las articulares (80,45%) y las cutáneas (51,83%). Se detallan a continuación los datos más característicos.

a) Manifestaciones musculoesqueléticas

Las manifestaciones más frecuentes fueron las artralgiyas, artritis, rigidez matutina y dentro de las musculares las mialgias y debilidad muscular. (Tabla 11)

Tabla 11. Manifestaciones musculoesqueléticas acumuladas

	N	%
Manifestaciones articulares	1889	80,45
Artralgias	1867	79,51
Artritis	1490	63,46
Rigidez	951	40,50
Nódulos reumatoides	177	7,54
Erosiones	513	21,85
Contractura articular fija	35	0,47
Osteoporosis	486	20,70
Fibromialgia	204	8,69
Manifestaciones musculares	447	19,04
Mialgias	254	10,82
Debilidad muscular	200	8,52

b) Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas se dieron en más de la mitad de los pacientes (51,8%), las más frecuentes fueron la erupción malar, fotosensibilidad, aftas orales o nasales. (Tabla 12)

Tabla 12. Manifestaciones cutáneas acumuladas

	N	%
Manifestaciones cutáneas	1217	51,83
Lupus discoide crónico	115	4,90
Eritema malar	282	12,01
Alopecia	332	14,14
Fotosensibilidad	426	18,14
Aftas	405	17,25
LCS	82	3,49
LCS psoriasiforme	47	2,00
Paniculitis	37	1,58
Livedo reticular	112	4,77
Erupción papular	442	18,82
Púrpura	133	5,66
Microstomía	50	2,13
Esclerodermia difusa	77	3,28
Esclerodactilia	151	6,43
Telangiectasias	239	10,18
Calcinosis	59	2,51
Úlceras digitales	163	6,94
Papulas de Gottron	41	1,75
Eritema heliotropo	47	2,00
Manos de mecánico	13	0,55
Eritema difuso	22	0,94
Edema difuso	10	0,43

LCS: lupus cutáneo subagudo.

c) Manifestaciones pulmonares

Se diagnosticó afectación pulmonar en 545 casos, siendo las manifestaciones más frecuentes la EPID y la pleuritis. La complicación más grave, la hemorragia pulmonar, ocurrió en 27 pacientes. (Tabla 13)

Tabla 13. Manifestaciones pulmonares acumuladas

	N	%
Manifestaciones pulmonares	545	23,21
Pleuritis	212	9,03
Fibrosis pulmonar	203	8,65
EPID	283	12,05
Neumonitis	51	2,17
Hemorragia pulmonar	27	1,15
Hipertensión pulmonar	96	4,09

EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa

d) Manifestaciones cardíacas y vasculares periféricas

Un cuarto de los pacientes presentaron clínica cardíaca, especialmente arritmias e insuficiencia cardíaca y el 13,4% presentó trombosis. (Tabla 14)

Tabla 14. Manifestaciones cardíacas y vasculopatías periféricas acumuladas

	N	%
Manifestaciones cardíacas	570	24,28
Pericarditis	158	6,73
Miocarditis	26	1,11
Valvulopatía	151	6,43
Arritmias	304	12,95
IC	306	13,03
CISQ	176	7,50
IAM	105	4,47
Trombosis	315	13,42
Trombosis arterial	136	5,79
Trombosis venosa	169	7,20

IC: insuficiencia cardíaca. CISQ: cardiopatía isquémica. IAM: infarto agudo de miocardio.

e) Manifestación neuropsiquiátricas

La depresión, el accidente cerebrovascular agudo y la cefalea fueron las principales manifestaciones. (Tabla 15)

Tabla 15. Manifestaciones neuropsiquiátricas acumuladas

	N	%
Manifestaciones SNC	482	20,53
Depresión	257	10,95
ACVA	218	9,28
Cefalea	158	6,73
Trastorno cognitivo	134	5,71
Convulsiones	72	3,07
Neuropatía craneal	62	2,64
Psicosis	24	1,02
Trastorno de conducta	16	0,68
SOC	9	0,38
Enfermedad desmielinizante	9	0,38
Mielopatía transversa	5	0,21
Meningitis aséptica	2	0,09
Polineuropatía	77	3,28
Mononeuritis múltiple	19	0,81

SNC: sistema nervioso central. **ACVA:** accidente cerebrovascular agudo. **SOC:** síndrome orgánico cerebral

f) Manifestaciones renales e HTA

Las manifestaciones renales se dieron en el 23% de los pacientes y fueron frecuentes la hematuria, insuficiencia renal y la proteinuria. El 36,2% de los pacientes presentó hipertensión arterial. (Tabla 16)

Tabla 16. Manifestaciones renales e HTA acumuladas

	N	%
Manifestaciones renales	542	23,08
HM	367	15,63
IRC	286	12,18
Proteinuria NF	265	11,29
Cilindros urinarios	162	6,9
Hipertensión arterial	851	36,24

HM: hematuria microscópica. **IRC:** insuficiencia renal crónica. **NF:** no farmacológica

g) Manifestaciones hematológicas y datos inmunológicos

Las manifestaciones inmunológicas se presentaron casi en el 57% de los pacientes. En la Tabla 15 se detallan datos de laboratorio general y de los autoanticuerpos analizados. Para la variable anti-DNA se desconoce el dato de 371 pacientes, para CCP de 749, para anti-Ro de 91 y para anti-La de 92. (Tabla 17)

Tabla 17. Manifestaciones hematológicas e inmunológicas acumuladas

	N	%
Manifestaciones hematológicas	1337	56,94
Anemia	968	41,23
Hipergammaglobulinemia	756	32,20
Linfopenia	572	24,36
Leucopenia	546	23,25
Trombopenia	237	10,09
Anemia hemolítica	76	3,24
Hiperlipemia en tratamiento	1046	44,64
VSG >50 mm/h	955	40,67
Hipocomplementemia	1103	48,27
Disminución de C4(<16)	1044	45,69
ANA	1707	72,82
Patrón nucleolar	133	5,67
Anti-DNA	569	28,78
Factor reumatoide	1205	51,43
Anti-péptido cíclico citrulinado	668	28,45
Anti-Ro/SS-A	558	23,76
Anti-La/SS-B	255	10,86

VSG: velocidad de sedimentación globular. ANA: anticuerpo antinuclear

h) Otras manifestaciones y complicaciones

Más de un 20% de los pacientes presentó SS o fenómeno de Raynaud. El 11% presentó diabetes y el 1% amiloidosis. (Tabla 18)

Tabla 18. Manifestaciones acompañantes acumuladas

	N	%
Síndrome de Sjögren	638	27,17
Fenómeno de Raynaud	522	22,23
Fiebre	306	13,03
Diabetes	260	11,07
Tumefacción de parótidas	79	3,36
Amiloidosis	23	0,98

i) Neoplasias

Doscientos cincuenta y cinco pacientes fueron diagnosticados de neoplasia y 29 (11,4%) de ellos presentaron más de una. La más frecuente se localizó en el tracto digestivo, de los cuales 9 casos fueron de páncreas/hepatobiliar. Las neoplasias hematológicas se dieron en 16,5% de los pacientes, de las cuales 15 fueron linfomas y 7 leucemias. Las neoplasias endocrinas fueron el 100% de tiroides. Solo se dio un caso de malignidad muscular, que se etiquetó de liposarcoma mixoide. (Tabla 19)

Tabla 19. Manifestaciones neoplásicas

	N	%
Neoplasia *	255	10,86
Aparato digestivo	47	18,43
Hematológica	42	16,47
Urológico (riñón, vejiga, próstata)	34	13,33
Cutánea	30	11,76
Útero, ovario, cérvix	30	11,76
Mama	24	9,41
Broncopulmonar	21	8,23
Endocrino	8	3,14
Otorrinolaringológico	8	3,14
Origen desconocido	5	1,96
Parótida	3	1,18
SNC	2	0,78
Músculo	1	0,39

*El total de neoplasias se calculó en función de la muestra completa y los subtipos en relación al total de las neoplasias

j) Infecciones graves

Se registraron infecciones graves en 774 pacientes (32,99%). Entre ellos el 35,27% presentó infección respiratoria, neumonías en su mayoría por gérmenes habituales, sobre todo neumococo. El 17,23% precisó atención médica por brote de Herpes Zoster, entre ellos una miocarditis por Zoster. El 10,79% de los pacientes fue ingresado por sepsis. Las infecciones de vías urinarias recurrentes por *E.coli* fueron frecuentes pero solo una pequeña parte asoció pielonefritis. Un paciente fue ingresado por paludismo.

k) Tratamiento

Mil ochocientos sesenta y nueve pacientes (79,6%) recibieron corticoides en algún momento de la evolución. Los fármacos modificadores de la enfermedad más usados fueron metotrexato, antipalúdicos, azatioprina y leflunomida en orden decreciente. Los menos usados fueron sulfasalacina y ciclosporina A.

El 13% de los pacientes precisó al menos un antiTNF. El uso de otros fármacos biológicos fue menos frecuente. Se usó gammaglobulinas intravenosas en menos del 3% de la muestra. Los antiagregantes y anticoagulantes fueron pautados en menos del 15% de los pacientes. (Tabla 20)

Tabla 20. Tratamiento

	N	%
Corticoides	1869	79,60
Sales de oro	299	12,73
D-penicilinamina	80	3,41
Sulfasalacina	64	2,73
Antipalúdicos	682	29,05
Azatioprina	503	21,42
Ciclosporina A	87	3,71
Ciclofosfamida	208	8,86
Micofenolato	171	7,28
Metotrexato	919	39,14
Leflunomida	336	14,31
Anti-TNF	309	13,16
Etanercept	168	7,16
Infliximab	147	6,26
Adalimumab	93	3,96
Golimumab	19	0,81
Rituximab	238	10,14
Abatacept	57	2,43
Tocilizumab	65	2,77
Gammaglobulinas intravenosas	62	2,64
Antiagregantes	341	14,52
Anticoagulantes	293	12,48

8.2 ESTUDIO DE MORTALIDAD

8.2.1. Causas de muerte

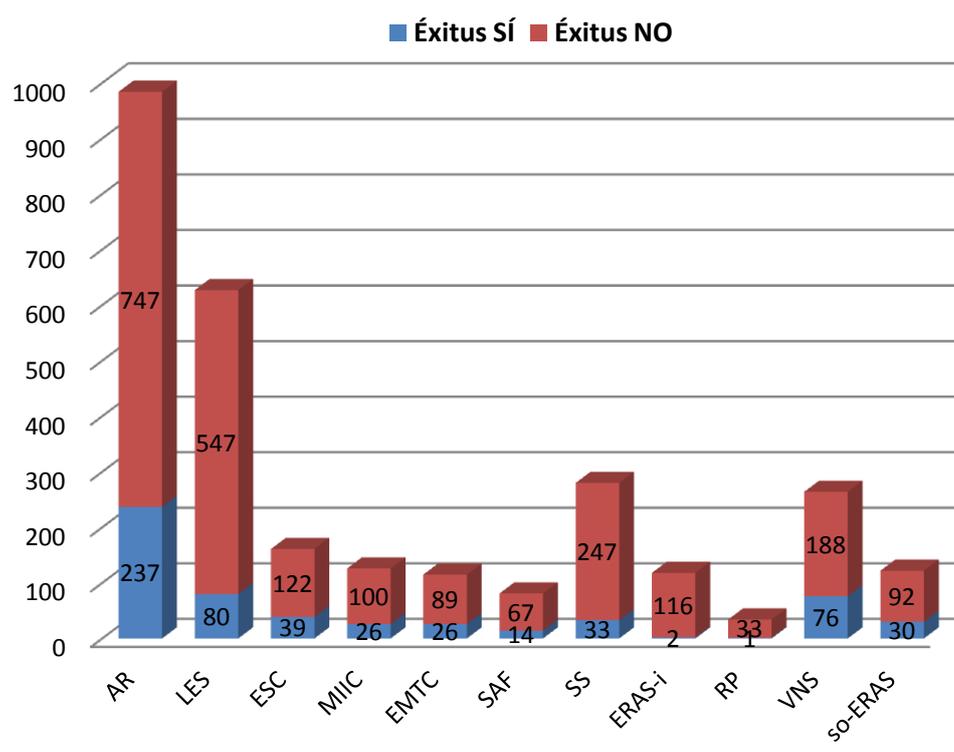
Se registraron 564 fallecimientos (24,02%) en el tiempo de seguimiento del estudio. A continuación se describen los resultados de los pacientes fallecidos y vivos y el porcentaje de fallecidos por cada entidad al cierre del registro. (Tabla 21 y Figura 12).

Tabla 21. Fallecidos por cada ERAS (n=564)

ERAS	Exitus NO	Exitus SÍ	% Fallecidos
AR	510	237	31,7
LES	467	80	14,6
ESC	83	39	32
MIIC	74	26	26
EMTC	63	26	29,2
SAF	53	14	20,9
SS	214	33	13,4
ERAS-i	114	2	1,7
RP	32	1	3
VNS	112	76	40,4
So-ERAS	62	30	32,6

AR: artritis reumatoide. **LES:** lupus eritematoso sistémico. **ESC:** esclerodermia sistémica cutánea. **MIIC:** miopatía inflamatoria idiopática crónica. **EMTC:** enfermedad mixta del tejido conectivo. **SAF:** síndrome antifosfolípido. **SS:** síndrome Sjögren. **ERAS-i:** enfermedad del tejido conectivo indiferenciada. **RP:** reumatismo palindrómico. **VNS:** vasculitis necrotizante sistémica. **So-ERAS:** solapamiento de varias ERAS.

Figura 12. Fallecimientos y supervivientes de cada ERAS



AR: artritis reumatoide. **LES:** lupus eritematoso sistémico. **ESC:** esclerodermia sistémica cutánea. **MIIC:** miopatía inflamatoria idiopática crónica. **EMTC:** enfermedad mixta del tejido conectivo. **SAF:** síndrome antifosfolípido. **SS:** síndrome Sjögren. **ERAS-i:** enfermedad del tejido conectivo indiferenciada. **RP:** reumatismo palindrómico. **VNS:** vasculitis necrotizante sistémica. **so-ERAS:** solapamiento de varias ERAS.

Las causas de muerte se muestran en la Tabla 22, donde se observa que las infecciones graves y los eventos cardiovasculares están relacionados con la mitad de los fallecimientos.

Tabla 22. Causas de muerte en registro ERAS-HGUGM (564 éxitus)

CAUSAS	N	%
Infección grave	144	25,58
Evento cardiovascular	136	24,16
Neoplasia	84	14,92
Actividad de la enfermedad	64	11,19
Otras causas	54	9,59
Desconocida	82	14,56

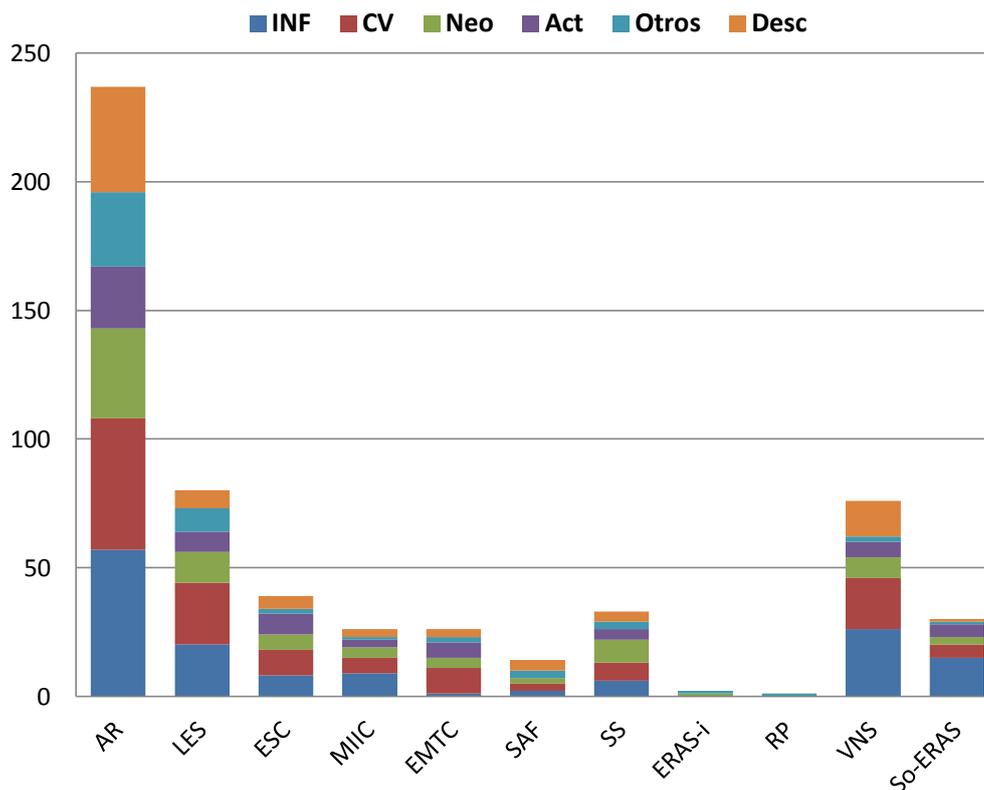
En la Tabla 23 y la Figura 13 se muestran las causas de muerte en cada ERAS con el porcentaje respecto a cada patología. Las infecciones fueron la mayor causa de muerte en pacientes con AR, MIIC y VNS. Los eventos cardiovasculares en cambio, predominaron en LES, ESC, EMTC, SS primario y SAF primario. El SAF primario mostró además el mismo porcentaje de muertes por motivos no relacionados con la propia patología. El único deceso en el grupo de ERAS-i se produjo por un adenocarcinoma de pulmón.

Tabla 23. Causas de mortalidad por cada ERAS (n=564)

ERAS (n)	INF n (%)	CV n (%)	Neo n (%)	Act n (%)	Otros n (%)	Desc n (%)
AR (237)	57 (24,05)	51 (21,52)	35 (14,77)	24 (10,13)	29 (12,24)	41 (17,30)
LES (80)	20 (25)	24 (30)	12 (15)	8 (10)	9 (11,25)	7 (8,75)
ESC (39)	8 (20,51)	10 (25,64)	6 (15,38)	8 (20,51)	2 (5,13)	5 (12,82)
MIIC (26)	9 (34,61)	6 (23,08)	4 (15,38)	3 (11,54)	1 (3,84)	3 (11,54)
EMTC (26)	1 (3,84)	10 (38,46)	4 (15,38)	6 (23,08)	2 (7,69)	3 (11,54)
SAF (14)	2 (14,28)	3 (21,43)	2 (14,28)	0 (0,0)	3 (21,43)	4 (28,57)
SS (33)	6 (18,18)	7 (21,21)	9 (27,27)	4 (12,12)	3 (9,09)	4 (12,12)
ERAS-i (2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50)	0 (0,0)	1 (50)	0 (0,0)
RP (1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)
VNS (76)	26 (34,21)	20 (26,31)	8 (10,53)	6 (7,89)	2 (2,63)	14 (18,42)
So-ERAS (30)	15 (50)	5 (16,67)	3 (10)	5 (16,67)	1 (3,33)	1 (3,33)
Total (564)	144 (25,53)	136 (24,11)	84 (14,89)	64 (11,35)	54 (9,57)	82 (14,54)

INF: infección. CV: evento cardiovascular. Neo: neoplasia. Act: actividad de la enfermedad. Desc: desconocido. AR: artritis reumatoide. LES: lupus eritemaso sistémico. ESC: esclerodermia sistémica cutánea. MIIC: miopatía inflamatoria idiopática crónica. EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo. SAF: síndrome antifosfolípido. SS: síndrome Sjögren. ERAS-i: enfermedad del tejido conectivo indiferenciada. RP: reumatismo palindrómico. VNS: vasculitis necrotizante sistémica. So-ERAS: solapamiento de varias ERAS.

Figura 13. Causas de mortalidad por cada ERAS



AR: artritis reumatoide. LES: lupus eritemaso sistémico. ESC: esclerodermia sistémica cutánea. MIIC: miopatía inflamatoria idiopática crónica. EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo. SAF: síndrome antifosfolípido. SS: síndrome Sjögren. ERAS-i: enfermedad del tejido conectivo indiferenciada. RP: reumatismo palindrómico. VNS: vasculitis necrotizante sistémica. So-ERAS: solapamiento de varias ERAS.

La causa de muerte más frecuente entre todos los pacientes fueron las **infecciones** y también para AR, MIIC y vasculitis. Entre ellas las infecciones respiratorias causaron más de la mitad de los éxitus (57,63%), 45 pacientes murieron de shock séptico (31,25%) y uno falleció por tuberculosis diseminada.

Las patologías **cardiovasculares** causantes de muerte fueron insuficiencia cardíaca (67 casos), accidente cerebrovascular (31 casos), infarto agudo de miocardio (29 casos) y un caso de ruptura de grandes vasos. (Tabla 24)

Tabla 24. Causas de muerte por eventos cardiovasculares (136 éxitus)

CAUSAS	N	%
IC	67	49,26
ACVA	31	22,79
IAM	29	21,32
Afectación grandes vasos	1	0,73
Desconocida	82	14,56

IC: Insuficiencia cardíaca. ACVA: Accidente cerebrovascular agudo. IAM: Infarto agudo de miocardio

Hubo 84 casos mortales por **cáncer**, de los cuales más de la mitad tuvieron origen en aparato digestivo y pulmón. (Tabla 25)

Tabla 25. Causas de muerte por neoplasias (84 éxitus)

ORIGEN	N	%
Aparato digestivo	27	32,14
Pulmón	22	26,19
Urológico	9	10,71
Ginecológico	8	9,52
Hematológico	8	9,52
Otorrinolaringeo	4	4,76
Cutáneo	3	3,71
Sistema nervioso central	1	1,19

Entre las causas de muerte secundarias a la **actividad de la enfermedad** destacan la afectación pulmonar, predominantemente por EPID y la amiloidosis como complicación tardía. (Tabla 26). Otras causas de muerte fueron producidas por otros motivos diferentes a los expuestos anteriormente (complicaciones producidas por EPOC, diabetes, insuficiencia renal crónica...).

Tabla 26. Causas de muerte por actividad de la enfermedad (63 éxitus)

	N	%
Fibrosis pulmonar	26	41,27
Amiloidosis	11	17,46
Afectación renal	6	9,52
Vasculitis mesentérica	6	9,52
Neumonitis	4	6,35
Hemorragia alveolar	4	6,35
Hipertensión pulmonar arterial	3	4,76
Afectación hematológica	1	1,59
sistema nervioso central	1	1,59
Crisis hipertensiva	1	1,59

8.2.2. Factores pronósticos de mortalidad (estudio univariante)

En el análisis univariante, se observó una asociación entre mortalidad y múltiples características asociadas. Se detallan dichos factores por grupos de manifestaciones clínicas por subgrupos (aquellos que fallecieron y los que no) y siempre en relación a la mortalidad. En las tablas únicamente se presentan aquellas variables con $p < 0,15$.

Los datos sobre características generales mostraron una mayor mortalidad entre los hombres, en aquellos pacientes con debut de la enfermedad más tardía y en aquellos con pérdida ponderal durante el seguimiento, de una forma estadísticamente significativa. La presencia de fiebre no mostró potencia estadística para relacionarla con el riesgo. En el grupo de las mujeres 395 fallecieron (70,04%), mientras que las que seguían vivas formaban parte del 84,47% de los supervivientes de la muestra. (Tabla 27)

Tabla 27. Factores pronósticos de mortalidad para epidemiología y manifestaciones generales (análisis univariante)

CARACTERÍSTICAS	EXITUS SÍ N (%)	EXITUS NO N (%)	HR (IC 95%)	p
Sexo masculino	169 (29,96)	277 (15,53)	2,44 (2,04-2,93)	<0,0001
Edad de inicio (media ± DE)	57,50 ± 17,05	40,96 ± 16,64	1,10 (1,09-1,10)	<0,0001
Tiempo de evolución (media ± DE)	16,30 ± 10,76	15,93 ± 9,53	NA	
Fiebre	85 (15,07)	221 (12,39)	1,10 (0,87-1,38)	0,4308
Pérdida de peso	95 (16,84)	148 (8,30)	2,07 (1,66-2,59)	<0,0001

HR: Hazard ratio. DE: Desviación estándar.

a) Manifestaciones músculoesqueléticas

Las manifestaciones articulares en general fueron factores protectores ante mortalidad, entre ellas, las artralgias también lo fueron. En cambio las erosiones, la presencia de contracturas articulares fijas y la debilidad muscular mostraron aumento de riesgo en los pacientes con ERAS. (Tabla 28)

Tabla 28. Factores pronósticos de mortalidad para manifestaciones musculoesquelética

	EXITUS SÍ N (%)	EXITUS NO N (%)	HR (IC 95%)	p
Manifestaciones articulares	448 (79,43)	1441 (80,77)	0,68 (0,55-0,83)	0,0002
Artralgias	442 (78,37)	1425 (79,88)	0,67 (0,55-0,82)	<0,0001
Artritis	373 (66,13)	1117 (62,61)	0,92 (0,77-1,09)	0,3456
Rigidez	275 (48,76)	676 (37,89)	1,12 (0,95-1,33)	0,17
Nódulos reumatoides	70 (12,41)	107 (6,00)	0,97 (0,76-1,26)	0,8473
Erosiones	212 (37,59)	301 (16,87)	1,32 (1,11-1,57)	0,0019
CAF	21 (3,72)	14 (0,78)	2,19 (1,42-3,39)	0,0004
Osteoporosis	172 (30,50)	314 (17,60)	1,06 (0,88-1,27)	0,5544
Fibromialgia	19 (3,37)	185 (10,37)	0,29 (0,18-0,46)	<0,0001
Manifestaciones musculares	235 (41,67)	982 (55,04)	1,12 (0,91-1,38)	0,2906
Mialgias	66 (11,70)	188 (10,54)	1,13 (0,87-1,46)	0,3625
Debilidad muscular	67 (11,88)	133 (7,46)	1,57 (1,22-2,03)	0,0005

HR: Hazard ratio. CAF: contractura articular fija

b) Manifestaciones cutáneas

La presentación de manifestaciones cutáneas se mostró como factor protector de mortalidad. La microstomía, esclerodermia difusa, eritema difuso y edema difuso fueron factores de riesgo. (Tabla 29)

Tabla 29. Factores pronósticos de mortalidad para manifestaciones cutáneas

	EXITUS SÍ N (%)	EXITUS NO N (%)	HR (IC 95%)	p
Manifestaciones cutáneas	235 (41,67)	982 (55,04)	0,55 (0,46-0,65)	<0,0001
LDC	19 (3,37)	96 (5,38)	0,45 (0,29-0,72)	0,0008
Eritema malar	32 (5,67)	250 (14,01)	0,31 (0,22-0,45)	<0,0001
Alopecia	43 (7,62)	289 (16,20)	0,38 (0,28-0,52)	<0,0001
Fotosensibilidad	51 (9,04)	375 (21,02)	0,34 (0,26-0,46)	<0,0001
Aftas	59 (10,46)	346 (19,39)	0,48 (0,36-0,63)	<0,0001
LCS	10 (1,77)	72 (4,04)	0,37 (0,20-0,69)	0,0019
LCS psoriasiforme	6 (1,06)	41 (2,30)	0,38 (0,17-0,85)	0,0191
Paniculitis	3 (0,53)	34 (1,91)	0,55 (0,46-0,65)	<0,0001
Livedo reticular	25 (4,43)	87 (4,88)	0,65 (0,44-0,97)	0,0370
Erupción papular	54 (9,57)	388 (21,75)	0,40 (0,30-0,53)	<0,0001
Púrpura	30 (5,32)	103 (5,77)	0,83 (0,57-1,2)	0,3224
Microstomía	21 (3,72)	29 (1,63)	1,74 (1,21-2,68)	0,0134
Esclerodermia difusa	32 (5,67)	45 (2,52)	1,84 (1,28-2,63)	0,0009
Esclerodactilia	38 (6,74)	113 (6,33)	0,87 (0,62-1,20)	0,3933
Telangiectasias	66 (11,70)	173 (9,70)	0,81 (0,63-1,05)	0,1130
Calcinosis	14 (2,48)	45 (2,52)	0,64 (0,38-1,09)	0,1028
Úlceras digitales	51 (9,04)	112 (6,28)	0,94 (0,72-1,29)	0,8015
Papulas de Gottron	9 (1,60)	32 (1,79)	0,88 (0,45-1,70)	0,6994
Eritema heliotropo	11 (1,95)	36 (2,02)	0,87 (0,48-1,59)	0,66
Manos de mecánico	4 (0,71)	9 (0,50)	2,02 (0,75-5,40)	0,16
Eritema difuso	8 (1,42)	14 (0,78)	2,44 (1,21-4,92)	0,0124
Edema difuso	6 (1,06)	4 (0,22)	6,91 (3,08-15,48)	<0,0001

HR: Hazard ratio. LDC: lupus discoide crónico. LCS: lupus cutáneo subagudo.

c) Manifestaciones pulmonares

Las manifestaciones pulmonares en general se relacionaron con mayor riesgo de mortalidad y todas las variables clínicas estudiadas fueron factores de riesgo estadísticamente significativas salvo la pleuritis, que no fue concluyente con una $p=0,058$. (Tabla 30)

Tabla 30. Factores pronósticos de mortalidad para manifestaciones pulmonares

	EXITUS SÍ N (%)	EXITUS NO N (%)	HR (IC 95%)	p
Manifestaciones pulmonares	220 (39,01)	325 (18,22)	1,85 (1,56-2,20)	<0,0001
Pleuritis	61 (10,82)	151 (8,46)	1,03 (0,79-1,35)	0,0584
Fibrosis pulmonar	109 (19,33)	94 (5,27)	2,40 (1,95-2,96)	<0,0001
EPI	144 (73,10)	139 (33,66)	3,21 (2,34-4,40)	<0,0001
Neumonitis	19 (3,37)	32 (1,79)	1,84 (1,16-2,91)	0,0089
Hemorragia pulmonar	16 (2,84)	11 (0,62)	3,20 (1,95-5,27)	<0,0001
HTP	55 (9,75)	41 (2,30)	2,24 (1,69-2,96)	<0,0001

HR: Hazard ratio. **EPID:** enfermedad pulmonar intersticial difusa. **HTP:** hipertensión pulmonar.

d) Manifestaciones cardíacas y vasculares periféricas

Tanto las manifestaciones cardíacas como los eventos trombóticos mostraron una relación de riesgo para mortalidad y todas las características estudiadas fueron estadísticamente significativas en este grupo salvo la pericarditis y trombosis venosa cuyos datos no fueron concluyentes. (Tabla 31)

Tabla 31. Factores pronósticos de mortalidad para manifestaciones cardíacas y vasculopatías periféricas

	EXITUS SÍ N (%)	EXITUS NO N (%)	HR (IC 95%)	p
Manifestaciones cardíacas	270 (47,87)	300 (16,82)	2,42 (2,05-2,86)	<0,0001
Pericarditis	50 (8,87)	108 (6,05)	1,25 (0,93-1,67)	0,1377
Miocarditis	17 (3,01)	9 (0,50)	1,82 (1,12-2,96)	0,0153
Valvulopatía	86 (15,25)	65 (3,64)	2,34 (1,86-2,95)	<0,0001
Arritmias	158 (28,01)	146 (8,18)	2,07 (1,72-2,48)	<0,0001
IC	208 (36,88)	98 (5,49)	3,29 (2,77-3,91)	<0,0001
CISQ	86 (15,25)	90 (5,04)	1,71 (1,35-2,16)	<0,0001
IAM	60 (10,64)	45 (2,52)	1,73 (1,31-2,28)	0,0001
Trombosis	118 (20,92)	197 (11,04)	1,39 (1,14-1,71)	0,0014
Trombosis arterial	58 (10,28)	78 (4,37)	1,59 (1,21-2,09)	0,0008
Trombosis venosa	59 (10,46)	110 (6,17)	1,20 (0,91-1,60)	0,1930

HR: Hazard ratio. **IC:** insuficiencia cardíaca. **CISQ:** cardiopatía isquémica. **IAM:** infarto agudo de miocardio.

e) Manifestación neuropsiquiátricas

Las manifestaciones del sistema nervioso central y la polineuropatía se comportaron como factores de riesgo, ninguna del resto de las variables neurológicas recogidas en el registro mostraron resultados significativos. (Tabla 32)

Tabla 32. Factores pronósticos de mortalidad para manifestaciones neuropsiquiátricas

	EXITUS SÍ N (%)	EXITUS NO N (%)	HR (IC 95%)	p
Manifestaciones SNC	173 (30,67)	309 (17,32)	1,72 (1,15-1,64)	0,0006
ACVA	108 (19,15)	110 (6,17)	1,82 (1,47-2,24)	<0,0001
Depresión	54 (9,57)	203 (11,38)	0,66 (0,50-0,88)	0,0043
Convulsiones	16 (2,84)	56 (3,14)	0,63 (0,38-1,04)	0,0717
Trastorno conducta	9 (1,60)	7 (0,39)	1,92 (0,99-2,72)	0,051
SOC	5 (0,89)	4 (0,22)	1,92 (0,79-4,63)	0,1473
Polineuropatía	36 (6,38)	41 (2,30)	2,13 (1,52-2,98)	<0,0001

HR: Hazard ratio. **SNC:** sistema nervioso central. **ACVA:** accidente cerebrovascular agudo. **SOC:** Síndrome orgánico cerebral

f) Manifestaciones renales e HTA

La presencia de manifestaciones renales fue un factor de riesgo estadísticamente significativo, así como la insuficiencia renal crónica de forma aislada. Los pacientes que presentaban HTA también tenían mayor mortalidad. (Tabla 33)

Tabla 33. Factores pronósticos de mortalidad para manifestaciones renales e HTA

	EXITUS SÍ N (%)	EXITUS NO N (%)	HR (IC 95%)	p
Manifestaciones renales	206 (36,52)	336 (18,83)	1,64 (1,38-1,94)	<0,0001
HM	123 (21,81)	244 (13,68)	1,20 (0,98-1,46)	0,0813
IRC	148 (26,24)	138 (7,74)	2,66 (2,21-3,12)	<0,0001
Proteinuria NF	86 (15,25)	179 (10,03)	1,22 (0,97-1,54)	0,0848
Hipertensión arterial	306 (54,26)	545 (30,55)	1,57 (1,33-1,86)	<0,0001

HR: Hazard ratio. **HM:** hematuria microscópica. **IRC:** insuficiencia renal crónica. **NF:** no farmacológica

g) Manifestaciones hematológicas y datos inmunológicos

Las manifestaciones hematológicas en global no mostraron un riesgo mayor de mortalidad. La anemia de forma aislada, la VSG elevada y la positividad para anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado fueron factores de riesgo. La leucopenia, presencia de hiperlipemia tratada farmacológicamente, hipocomplementemia (especialmente el descenso de C4) y presencia de ANA, Ro y La fueron protectores. (Tabla 34)

Tabla 34. Factores pronósticos de mortalidad para manifestaciones cutáneas

	EXITUS SÍ N (%)	EXITUS NO N (%)	HR (IC 95%)	p
Manifestaciones hematológicas	357 (63,30)	980 (54,93)	0,57 (1,05-0,88)	0,5727
Anemia	291 (51,60)	677 (37,95)	1,33 (1,30-1,57)	0,0007
Leucopenia	88 (15,60)	458 (25,67)	0,49 (0,39-0,62)	<0,0001
Trombopenia	51 (9,04)	186 (10,43)	0,80 (0,61-1,08)	0,1470
Hiperlipemia en tratamiento	218 (38,79)	828 (46,49)	0,65 (0,55-0,77)	<0,0001
VSG >50 mm/h	361 (64,01)	594 (33,30)	2,19 (1,85-2,61)	<0,0001
Hipocomplementemia	168 (30,77)	935 (53,77)	0,45 (0,37-0,54)	<0,0001
Disminución C4(<16)	157 (28,75)	887 (51,01)	0,44 (0,37-0,53)	<0,0001
ANA	358 (63,70)	1349 (75,70)	0,50 (0,42-0,60)	<0,0001
Patrón nucleolar	25 (4,45)	108 (6,06)	0,65 (0,43-0,97)	0,0339
Anti-DNA	93 (21,78)	476 (30,71)	0,62 (0,49-0,78)	<0,0001
FR	310 (54,96)	895 (50,31)	1,03 (0,87-1,21)	0,7462
CCP	193 (52,59)	475 (38,56)	1,48 (1,20-1,82)	0,0002
Anti-Ro/SS-A	99 (18,71)	459 (26,56)	0,68 (0,55-0,85)	0,0006
Anti-La/SS-B	42 (7,94)	213 (12,33)	0,68 (0,50-0,93)	0,0175

HR: Hazard ratio. **ANA:** anticuerpos antinucleares. **FR:** factor reumatoide. **CCP:** Anticuerpo antipéptico cíclico citrulinado

h) Otras manifestaciones y complicaciones

La diabetes y amiloidosis supusieron un factor de riesgo para mortalidad y Sjögren, Raynaud y la afectación glandular fueron protectoras. La fiebre no presentó significación estadística. (Tabla 35)

Tabla 35. Factores pronósticos de mortalidad para manifestaciones acompañantes

	EXITUS SÍ N(%)	EXITUS NO N (%)	HR (IC 95%)	p
Fenómeno de Raynaud	119 (21,10)	403 (22,59)	0,81 (0,66-0,99)	0,039
Síndrome de Sjögren	129 (22,87)	509 (28,53)	0,62 (0,51-0,76)	<0,0001
Tumefacción de parótidas	13 (2,30)	66 (3,70)	0,55 (0,32-0,96)	0,0339
Diabetes	109 (19,33)	151 (8,46)	1,58 (1,28-1,95)	<0,0001
Amiloidosis	19 (4%)	3,37 (0,22)	2,72 (1,72-4,31)	<0,0001

HR: Hazard ratio

i) Neoplasias

Las neoplasias fueron un factor de riesgo para la mortalidad. (Tabla 36)

Tabla 36. Factor pronóstico de mortalidad para neoplasias

	EXITUS SÍ N (%)	EXITUS NO N (%)	HR (IC 95%)	p
Neoplasia	141 (25,00)	114 (6,39)	2,17 (1,79-2,64)	<0,0001

HR: Hazard ratio.

j) Infecciones graves

Las infecciones graves fueron un factor de riesgo para la mortalidad. (Tabla 37)

Tabla 37. Factor pronóstico de mortalidad para infecciones graves

	EXITUS SÍ N (%)	EXITUS NO N (%)	HR (IC 95%)	p
Infecciones	337 (59,75)	437 (24,52)	2,37 (2,01-2,81)	<0,001

HR: Hazard ratio.

k) Tratamiento

En la Tabla 34 se muestra la relación entre el uso de fármacos y la mortalidad. El uso de corticoides y anticoagulantes fue relacionado con mayor riesgo de mortalidad. Varios de los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos como biológicos fueron protectores y no se observó significación estadística para metotrexato entre otros fármacos. Los pacientes que recibieron Golimumab fueron escasos, por lo que el cálculo en una muestra tan grande no es valorable. (Tabla 38)

Tabla 38. Factores pronósticos de mortalidad para los diferentes tratamientos

	EXITUS SÍ N (%)	EXITUS NO N (%)	HR (IC 95%)	p
Corticoides	503 (89,18)	1366 (76,57)	1,89 (1,45-2,47)	<0,0001
Sales de oro	147 (26,06)	152 (8,52)	1,17 (0,96-1,42)	0,1135
D-penicilamina	43 (7,62)	37 (2,07)	1,23 (0,90-1,69)	0,1881
Sulfasalacina	11 (1,95)	53 (2,97)	0,56 (0,31-1,02)	0,0570
Antipalúdicos	69 (12,23)	613 (34,36)	0,32 (0,25-0,42)	<0,0001
Azatioprina	97 (17,20)	406 (22,76)	0,67 (0,54-0,84)	0,0004
Ciclosporina A	29 (5,14)	58 (3,25)	0,93 (0,64-1,35)	0,6931
Ciclofosfamida	59 (10,46)	149 (8,35)	1,26 (0,97-1,66)	0,0871
Micofenolato	20 (3,55)	151 (8,46)	0,53 (0,34-0,83)	0,0058
Metotrexato	206 (36,52)	713 (39,97)	0,88 (0,74-1,05)	0,1611
Leflunomida	63 (11,17)	273 (15,30)	0,62 (0,48-0,81)	0,0005
Anti-TNF	49 (8,69)	260 (14,57)	0,55 (0,41-0,73)	<0,0001
Etanercept	23 (4,08)	145 (8,13)	0,52 (0,34-0,79)	0,0021
Infliximab	31 (5,50)	116 (6,50)	0,58 (0,40-0,84)	0,0034
Adalimumab	8 (1,42)	85 (4,76)	0,41 (0,20-0,82)	0,0123
Golimumab	0	19 (1,07)	0,00 (0,00-1,61E)	0,0031
Rituximab	27 (4,79)	211 (11,83)	0,42 (0,29-0,62)	<0,0001
Abatacept	4 (0,71)	53 (2,97)	0,25 (0,09-0,68)	0,0065
Tocilizumab	1 (0,18)	64 (3,59)	0,06 (0,01-0,42)	0,0046
Gammaglobulinas IV	14 (2,48)	48 (2,69)	0,98 (0,57-1,66)	0,9321
Antiagregantes	66 (11,70)	275 (15,41)	0,66 (0,51-0,86)	0,0017
Anticoagulantes	109 (19,33)	184 (10,31)	1,41 (1,15-1,74)	0,0012

HR: Hazard ratio. TNF: factor de necrosis tumoral. IV: intravenosas.

8.2.3. Factores independientes pronósticos de mortalidad (estudio multivariante)

En el análisis multivariante se observó que la presencia de amiloidosis, edad de inicio más tardía, miocarditis, neumonitis, EPID, hipertensión pulmonar, infecciones graves, sexo masculino, neoplasias, infarto agudo de miocardio, trombosis, VSG elevada y tratamiento con glucocorticoides son factores independientes de riesgo de muerte, mientras que la presencia de *manifestaciones de SS, hiperlipemia tratada y tratamientos con anti-TNF, leflunomida y rituximab* eran factores protectores independiente (Tabla 39).

Tabla 39. Factores relacionados con mortalidad en el análisis multivariante

	HR (IC 95%)	p
Sexo: Hombre	1,50 (1,23-1,83)	<0,0001
Edad de inicio*	2,45 (2,27-2,64)	<0,0001
Amiloidosis	2,96 (1,84-4,75)	<0,0001
Miocarditis	1,94 (1,15-3,27)	0,0133
IAM	1,35 (1,01-1,81)	0,0398
Trombosis periférica	1,30 (1,05-1,60)	0,0137
Hiperlipemia en tratamiento	0,65 (0,55-0,78)	<0,0001
Neumonitis	1,81 (1,12-2,93)	0,0149
Hipertensión pulmonar	1,54 (1,14-2,09)	0,0047
Fibrosis pulmonar	1,38 (1,10-1,72)	0,0046
Síndrome Sjögren	0,69 (0,55-0,85)	0,0007
Infecciones severas	1,74 (1,45-2,08)	<0,0001
VSG >50mm/1 ^a h	1,23 (1,02-1,48)	0,0268
Corticoides	1,33 (1,01-1,77)	0,0449
Neoplasia	1,35 (1,11-1,66)	0,0030
Anti-TNF	0,74 (0,54-0,99)	0,0459
Leflunomida	0,62 (0,47-0,82)	0,0006
Rituximab	0,61 (0,41-0,91)	0,0149

***Edad de inicio:** la interpretación del HR se realiza por cada aumento de 10 años de edad de inicio de la patología. **IAM:** infarto agudo de miocardio. **VSG:** velocidad de sedimentación globular

9. DISCUSIÓN

El diagnóstico de las ERAS puede ser complejo. Ocasionalmente, puede estar limitado por el inicio insidioso de la enfermedad, el solapamiento diferentes ERAS y la ausencia de pruebas diagnósticas definitivas. El desarrollo de los diferentes criterios de clasificación tiene como objetivo poder comparar directamente series de diferentes procedencias. Sin embargo, los clínicos utilizan con frecuencia los criterios de clasificación para el diagnóstico de la enfermedad, a pesar de que no sea éste su propósito.

Las características demográficas de los pacientes incluidos en este registro son semejantes a las publicadas en nuestro entorno para cada una de las ERAS. No obstante, nuestra serie compara todas las ERAS en un mismo registro y debido al seguimiento prolongado de los pacientes, presenta una duración media de la enfermedad más prolongada que la mayor parte de los estudios. Estas dos características dotan a nuestra serie de una potencia importante para el estudio de las variables epidemiológicas, clínicas y mortalidad de las ERAS.

En 2001, Martínez y colaboradores publicaron un abstract para determinar el riesgo y las causas de muerte en pacientes con **AR** en Madrid [221]. Realizaron un análisis de supervivencia longitudinal de 182 pacientes con AR de la consulta de Reumatología de un hospital de tercer nivel. 42 (23%) hombres y 140 (77%) mujeres. Todos fueron seguidos durante un período de 9 años o hasta la fecha de la muerte. Las causas de muerte fueron: enfermedades cardiovasculares 5 (21%), infecciones 5 (21%), amiloidosis 4 (17%) y enfermedades malignas 2 (8%). En nuestra serie, 16 años después y casi 1000 pacientes con AR, confirma sus resultados. El aumento de neoplasias en nuestro registro se debe probablemente a la diferencia en el tiempo de seguimiento, mucho mayor en nuestro registro. En ambos estudios los varones tienen supervivencia mucho más baja que las mujeres y las causas más comunes de muertes son las enfermedades cardiovasculares y las infecciones.

Desde la década de 1970 los avances en el tratamiento del **LES** han reducido la mortalidad relacionada directamente con la actividad de la enfermedad, de modo que la enfermedad cardiovascular y la infección se han convertido en la principal causa de mortalidad [116]. En nuestra serie llama la atención que las infecciones suponen el 20% de las causas de muerte, muy por delante de la actividad de la enfermedad (8%) y pareja a las causas cardiovasculares (24%). Esta diferencia puede explicarse por el largo período de

seguimiento. Evidentemente los pacientes que entraron en el estudio hace 30 años no tuvieron a su alcance los mismos medios terapéuticos y de soporte vital que los pacientes que se incluyeron hace 5 o 10 años. En este sentido, en un trabajo futuro ya que no era un objetivo de este estudio, los datos del registro deben valorarse corrigiendo este factor de confusión. Deberían estratificarse por décadas o, al menos, con un corte en 2000 ó 2001, años en que se inició la administración de terapias biológicas en nuestro sistema de salud. Otra posibilidad es dividir a los pacientes según fueran incluidos antes o después de 1990 ya que la supervivencia se ha estancado desde mediados de dicha década de 1990, tal y como se ha encontrado en la revisión sistémica de supervivencia en adultos y niños con LES publicada en 2017[222]. La baja mortalidad relacionada con la actividad de la enfermedad podría relacionarse con la existencia de una consulta monográfica de ERAS desde hace más de 20 años, como sostienen expertos en el tratamiento del LES [223].

La **ESC** afecta tanto a mujeres como a hombres, aunque se manifiesta casi seis veces más frecuentemente en mujeres que en hombres [29]. La mortalidad es mayor en hombres y en pacientes con esclerosis difusa de la piel, edad avanzada en el momento del diagnóstico y deterioro de la función renal, factores reconocidos como indicadores de mal pronóstico [30]. Algunos investigadores han identificado otros factores como ser afroamericano o presentar anemia, VSG alta, proteinuria o manifestaciones pulmonares, renales o cardíacas [26, 30]. Las causas de mortalidad relacionadas con la ESC han cambiado significativamente a lo largo del tiempo, específicamente de las complicaciones renales en el pasado a las cardiopulmonares en la actualidad [26, 32, 33]. En nuestra serie se confirman estos hallazgos. La sepsis es una complicación potencialmente fatal en la esclerodermia. De hecho, hasta un 17% de las muertes son causadas por infecciones, entre ellas la neumonía. Las infecciones pueden estar relacionadas también con la actividad de la enfermedad o el uso de fármacos inmunosupresores. En el registro-HGUGM las muertes por infección también fueron frecuentes (20%).

Las **MIIC** son un grupo de enfermedades musculares autoinmunes con morbilidad y mortalidad significativas si no se abordan adecuadamente al inicio de la enfermedad [34]. Diferentes estudios encuentran una supervivencia a 10 años alrededor de un 62% [34-36]. Las causas de mortalidad en orden decreciente según el registro Euromyositis [37] son los eventos cardiovasculares (OR 2,4), neoplasias (OR 1,78) y enfermedad pulmonar intersticial (EPID) (OR 1,32). En nuestra serie, las infecciones son la principal causa de

muerte, seguidas de los eventos cardiovasculares, las neoplasias y la actividad de la enfermedad. Nuestros datos parecen diferir de otras series y del registro de Euromyositis, probablemente por diferencias en las características raciales y localización geográfica de los pacientes, en el tiempo de seguimiento y en los criterios de clasificación y selección de los pacientes en los diferentes estudios y registros. En este sentido, nuestro registro es más homogéneo en cuanto a las características y origen de los pacientes.

Las complicaciones derivadas de los tratamientos utilizados pueden ser la causa del fallecimiento. Algunos estudios muestran un aumento de la mortalidad en los pacientes que tratados con glucocorticoides por vía intravenosa. Los autores relacionan este aumento con la mayor gravedad de los pacientes. En los grupos tratados con metotrexate y azatioprina hay una diferencia significativa en la mortalidad [36]. En los últimos años, el tratamiento de las MIIC, especialmente de las complicaciones cardiopulmonares, ha cambiando. Previamente consistía en dosis altas de glucocorticoides y metotrexate, azatioprina o ciclofosfamida, Actualmente, disponemos de inmunoglobulinas por vía intravenosa y de terapias biológicas como el rituximab que permiten evitar las dosis altas de glucocorticoides [34]. Esto explica en parte nuestros resultados en cuanto a los glucocorticoides como factor de riesgo y al rituximab como factor protector.

La **EMTC** se caracteriza por asociar manifestaciones clínicas de LES, ESC y MIIC, en pacientes con anticuerpos anti-U1-RNP y puede producir afectación grave de órganos vitales [23]. Una revisión realizada en 2016 revisa los datos de mortalidad en los pocos estudios disponibles. Algunos proceden de un solo centro e incluyen entre 15 y 47 pacientes, con un tiempo medio de observación entre 5 y 17 años. Otros estudios incluyen 147 y 280 pacientes [38]. Los 10 estudios suman un total de 644 pacientes y un total de 77 muertes. Cinco estudios con un lapso de tiempo superior a una media de 10 años de seguimiento (11-17 años) incluyen un total de 406 pacientes e informan de 50 muertes con una tasa bruta media de mortalidad del 12% (8-36%) [38]. En nuestra serie la tasa de mortalidad acumulada fue del 29%, superior a la tasa bruta de la revisión pero acorde con sus datos.

Las manifestaciones cardiopulmonares y renales marcan el pronóstico de la EMTC. Algunos estudios prospectivos han puesto de manifiesto que la hipertensión arterial pulmonar, la EPID, la insuficiencia cardiaca congestiva y las infecciones son las principales causas de muerte en estos pacientes [39], seguidas de infecciones y tumores malignos[38]. En nuestro registro las enfermedades cardiovasculares y la actividad de la enfermedad

causan la mayoría de las muertes, lo que concuerda con los estudios publicados [38, 39]. De todos modos, es difícil extraer conclusiones significativas de estos estudios debido a la heterogeneidad de las muestras, los diferentes tiempos de seguimiento y el hecho de que no hubo comparaciones con los controles emparejados de la población general.

El **SAF primario** se caracteriza por eventos tromboembólicos y complicaciones obstétricas en pacientes con anticuerpos antifosfolípido [23]. La mortalidad oscila entre el 1,4% y el 5,5%, pero sus predictores son poco conocidos [44]. El grupo de Ames [44] realizó un seguimiento de sus pacientes con SAF y portadores asintomáticos de anticuerpos durante 26 años con una mortalidad global del 10% a pesar del tratamiento. Identificaron que el tiempo de dilución de veneno de víbora de Russel y el fibrinógeno plasmático fueron los principales predictores de mortalidad con cocientes de riesgo ajustados de 5.75 (IC 95%: 1.5-22.4) y de 1.03 (IC 95%: 1.01-1.04), respectivamente.

En nuestra serie, la mortalidad fue del 21% con los eventos cardiovasculares como causa más frecuente de fallecimiento (21%), seguido las infecciones y neoplasias (14% ambos). Respecto a la diferencia con la cohorte de Ames {Ames, 2016 #388}, el registro del HGUGM solo incluye pacientes con SAF primario. En su estudio, Ames y col. incluyeron a los pacientes portadores de autoinmunidad pero no queda claro si se trataba de SAF secundarios. Este dato podría justificar las diferencias ya que los portadores asintomáticos no parecen presentar más complicaciones tromboembólicas que la población general. De hecho, se debate si precisan antiagregación profiláctica en ausencia de factores que aumenten el riesgo de complicaciones (embarazo, tabaquismo, obesidad...). El único ensayo aleatorizado, doble ciego, no reveló diferencias significativas respecto a placebo [224]. Por otro lado, como se acepta que las manifestaciones cardiovasculares forman parte del síndrome [45] es lógico esperar una mayor tasa de mortalidad en la población de pacientes con baja incidencia de factores de riesgo clásicos de aterosclerosis. Esto podría justificar, junto a los eventos trombóticos, que los problemas cardiovasculares sean la principal causa de muerte en los pacientes con SAF primario de nuestro registro.

Una de las complicaciones más graves es el SAF catastrófico. Un grupo francés [46] publicó en 2016 su experiencia durante 10 años de seguimiento de una cohorte multicéntrica de 1000 pacientes con SAF. El 55,6% de los pacientes que presentaron síndrome catastrófico murieron frente al 8,9% que no lo presentaban. La mortalidad inmediata fue muy alta y se asoció a la presencia de afectación neurológica, cardíaca o pulmonar (mortalidad sin

tratamiento anticoagulante: 78% versus 37% con anticoagulante, $p < 0,0001$). En nuestra cohorte no hay ningún caso registrado.

En el **SS primario** es muy frecuente y, probablemente, está infradiagnosticado. Se estima una incidencia agrupada y una prevalencia de 6,92/100000 personas-año y 60,82/100000 personas-año, respectivamente [40, 41]. Se asocia con un mayor riesgo de neoplasias malignas [riesgo relativo (RR) 1,53], en particular linfoma no Hodgkin (RR 13,76) [42]. En nuestro registro, las neoplasias son la principal causa de muerte.

En un estudio multicéntrico reciente [43] que incluye 1045 pacientes con un seguimiento medio de 10 años, había fallecido el 11% de los pacientes. Los principales factores basales asociados con la mortalidad global en el análisis multivariante son el sexo masculino, las crioglobulinas y los niveles bajos de C4. La actividad basal en los dominios constitucional, pulmonar y biológico se asocia con un mayor riesgo de muerte. Una actividad alta en al menos un dominio ESSDAI (HR 2,14), un puntaje ESSDAI inicial ≥ 14 (HR 1,85) y más de un marcador predictivo de laboratorio (linfopenia, anti-La, gammapatía monoclonal, C3 bajo, C4 bajo y / o crioglobulinas) (HR 2,82) se asocian con la mortalidad general. Los HR aumentan de 3 a 10 veces cuando el análisis se limita a la mortalidad asociada con la enfermedad sistémica. Los autores concluyen que los pacientes con SS primario que presentan en el momento del diagnóstico alta actividad sistémica (ESSDAI ≥ 14) y/o marcadores inmunológicos predictivos, tienen mayor riesgo de muerte [43]. En este estudio, como en nuestro registro, las enfermedades cardiovasculares y las infecciones son las principales causas de muerte.

Por otro lado, el metaanálisis de Singh [40] no encuentra un aumento significativo de la mortalidad en pacientes con SS primario en comparación con la población general [TME 1,38 (IC 95% 0,94-2,01)]. Los resultados son estables en la ubicación del estudio (Europa frente a América del Norte frente a Asia) y el entorno del estudio (cohorte poblacional versus derivación de referencia). El metaanálisis revela que el aumento de la edad y el sexo masculino, la vasculitis y la afectación sistémica/extraglandular, el aumento de tamaño de la parótida y la gammagrafía parotídea anormal, la crioglobulinemia, los anticuerpos anti-La/SS-B y los valores C3/C4 bajos se asocian consistentemente con un mayor riesgo de mortalidad. Las enfermedades cardiovasculares, los tumores malignos de órganos sólidos y linfoides, y las infecciones son las principales causas de muerte en la mayoría de los estudios. Sin embargo, en muchos de ellos no se excluye el posible sesgo de que dichas causas se hayan diagnosticado mucho más en el grupo de pacientes con SS que

en la población general [40]. Concluyen que los pacientes con SS no tienen un mayor riesgo de mortalidad en comparación con la población general. Sin embargo, como este y otros estudios indican, existe un subgrupo de pacientes con SS primario y riesgo alto de muerte. En particular, desde el punto de vista clínico, ser hombre, la edad avanzada, el aumento de tamaño de la parótida, las manifestaciones extraglandulares, la hipocomplementemia y la crioglobulinemia justifican un seguimiento riguroso del paciente [225].

El término **vasculitis** engloba a las enfermedades que se caracterizan por el hallazgo anatomopatológico de un infiltrado inflamatorio en el espesor de la pared de los vasos sanguíneos que produce un daño en el órgano final [23] (Figura 13). Su sintomatología viene determinada por la etiología, patogénesis, tipo de vaso implicado, tipo de mecanismo inflamatorio y órgano subsidiario [47]. La gravedad depende del órgano afectado y de la extensión de la lesión. Algunas de esas complicaciones son las responsables de la muerte de los pacientes [48, 172]. Sin tratamiento, la supervivencia es pobre, especialmente en las vasculitis asociadas a ANCA, con menos del 80% de supervivencia el primer año [50]. La introducción del tratamiento inmunosupresor ha mejorado la supervivencia, pero la mortalidad sigue siendo mayor en comparación con la población general [50, 51].

Las manifestaciones pulmonares son poco frecuentes excepto en las vasculitis de pequeño vaso, especialmente las asociadas a ANCA. Hasta un 60% de estos pacientes fallecen por hemorragia pulmonar [52]. En una cohorte de un solo centro con seguimiento durante 16 años [52] son factores independientes para presentar hemorragia alveolar la hipoxemia, la PCR y el porcentaje de neutrófilos encontrados en el líquido bronquialveolar.

El European Vasculitis Study Group (EUVAS) registró en 2010 un 25% de muertes en los pacientes que siguieron una media de más 5 años [54]. Las principales causas de muerte en el primer año son las infecciones (48%) y la vasculitis activa (19%), después la enfermedad cardiovascular (26%), las neoplasias malignas (22%) y las infecciones (20%). Los resultados de este registro son similares. Las infecciones fueron la causa más frecuente de muerte a lo largo de todo el registro, seguido de eventos cardiovasculares y, con menor frecuencia, las neoplasias y la enfermedad activa.

En el estudio EUVAS, los factores de riesgo independientes para la mortalidad son la tasa de filtración glomerular estimada por debajo de 15 ml/min, la edad, la mayor actividad clínica medida por la escala de Birmingham, los valores bajos de hemoglobina en sangre y los recuentos altos de glóbulos blancos circulantes [54].

Recientemente, una cohorte sueca de 195 pacientes con vasculitis asociadas a los ANCA y un periodo de seguimiento mayor a 4 años [50], confirma el aumento significativo de la mortalidad de los pacientes con vasculitis en comparación con la población general. Las principales causas de muerte en el primer año de evolución son la actividad de la vasculitis y las infecciones. Después del primer año de evolución, las principales causas de muerte son las neoplasias malignas, las infecciones y la enfermedad cardiovascular.

El **estudio multivariante** de todas las ERAS en conjunto y en base a nuestro registro, revela la presencia de factores de riesgo y protectores para mortalidad. No es posible hacer una comparación directa con otros registros ya que no hemos encontrado ninguno que estudie todas las variables epidemiológicas, clínicas, inmunológicas y terapéuticas de todas las ERAS en conjunto. Podemos decir que en los trabajos en los que estudian los factores de mortalidad independientes para cada ERAS los resultados no presentan grandes diferencias y todas han sido descritas previamente.

En el conjunto de las ERAS, globalmente, son factores de riesgo independientes para la mortalidad el sexo masculino, la edad de inicio tardía, la VSG por encima de 50 mm/1^a hora y el tratamiento con glucocorticoides, independientemente de la dosis. En cuanto a las manifestaciones clínicas y la comorbilidad, los factores independientes de riesgo son la amiloidosis, las manifestaciones cardiovasculares (miocarditis, infarto agudo de miocardio, trombosis periférica) y pulmonares (neumonitis, hipertensión arterial pulmonar y EPID), las infecciones graves y las neoplasias malignas. La ausencia de las manifestaciones renales y de la insuficiencia renal relacionadas con las ERAS y ajenas a la amiloidosis se debe probablemente a la casi desaparición de la crisis renal esclerodérmica, a la eficacia de la ciclofosfamida y el micofenolato en la nefritis lúpica, la eficacia del rituximab en las VNS y, especialmente, al avance de los medios de soporte y tratamiento de la insuficiencia renal crónica (diálisis, trasplante renal). Son factores protectores independientes el diagnóstico de SS y la administración de hipolipemiantes, inhibidores de TNF alfa, leflunomida y rituximab. Desde el punto de vista clínico es importante tener en cuenta estos factores con el objetivo de prevenir los factores de riesgo y generalizar los tratamientos “protectores” cuando estén indicados.

Este estudio, aun siendo un diseño prospectivo en cuanto al fallecimiento del paciente como variable de desenlace, presenta las limitaciones inherentes a los registros clínicos. Al ser un estudio de “vida real” se recogen los datos de forma retrospectiva, con el objetivo de no influir en el proceso de diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Este sesgo se

reduce al ser un mismo investigador el que recoge e interpreta los hallazgos y los introduce en la base de datos. Tampoco hay un sesgo de sobreindicación de las pruebas solicitadas al paciente. Las pruebas de laboratorio y los estudios de imagen e histológicos solo se han realizado cuando existía una indicación clínica en vida real y, con frecuencia, eran solicitados por facultativos ajenos al estudio. Esto puede infravalorar alteraciones subclínicas de laboratorio, imagen o histología, aunque no afecta a las pruebas incluidas en los criterios de clasificación de las ERAS que fueron solicitadas para la clasificación de los pacientes en la práctica clínica. A pesar del período prolongado de seguimiento, el porcentaje de pérdidas es bajo. La utilización de los criterios de clasificación propuestos por las Sociedades Científicas incluyendo los de nueva aparición a lo largo del estudio, la homogeneidad racial y el área geográfica de los pacientes (la mayoría son caucásicos y residen en la Comunidad de Madrid) reduce el sesgo de selección de los pacientes. El tamaño de la muestra es similar globalmente al de otros registros y suficiente si tenemos en cuenta cada una de las ERAS por separado. El porcentaje de AR en la muestra en relación a las demás ERAS es bajo, pero suficiente a efectos estadísticos.

Finalmente, este estudio constituye un primer análisis del registro del HGUGM. Sus resultados plantean numerosos subestudios con la misma base de datos. En primer lugar debe plantearse el cálculo de la razón de mortalidad estandarizada y de la supervivencia de los pacientes, corrigiendo los factores de confusión relacionados con el período tan prolongado de seguimiento. Para ello deben estratificarse los pacientes por quinquenios o décadas, como ya se ha mencionado, y desarrollar las curvas de Kaplan de mortalidad y de cada factor de mortalidad independiente. En segundo lugar, deben estudiarse el riesgo de mortalidad en cada una de las ERAS por separado a fin de identificar factores específicos de cada una de ellas. Además, la base de datos puede ser una herramienta muy útil para el estudio de las infecciones graves y las neoplasias malignas en las ERAS, así como para la validación de los diferentes criterios de clasificación propuestos para cada una de las ERAS. Finalmente, como todos los registros, permite estudiar retrospectivamente las manifestaciones clínicas poco frecuentes, considerando como tales las que aparecen en menos del 5% de los pacientes.

10. CONCLUSIONES

- En nuestra serie ha fallecido el 24% de los pacientes en el tiempo de seguimiento del estudio, principalmente por causas infecciosas (25%) y cardiovasculares (24%).
- La mortalidad es mayor en las vasculitis necrotizantes sistémicas, seguidas de la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico.
- Entre los factores asociados la mortalidad en las ERAS destacan el sexo masculino, las manifestaciones pulmonares, cardíacas, renales y neurológicas, el desarrollo de amiloidosis y diabetes, las neoplasias y las infecciones, y el tratamiento con glucocorticoides.
- Son factores de riesgo de muerte independientes:
 - sexo masculino
 - edad de inicio avanzada
 - amiloidosis
 - miocarditis
 - infarto agudo de miocardio
 - trombosis periférica
 - neumonitis
 - hipertensión arterial pulmonar
 - enfermedad pulmonar intersticial difusa
 - infecciones graves
 - neoplasias malignas
 - VSG/1^ah por encima de 50 mm
 - tratamiento con glucocorticoides
- Son factores protectores independientes:
 - diagnóstico de síndrome de Sjögren
 - tratamiento con hipolipemiantes, leflunomida, anti-TNF alfa o rituximab

11. REFERENCIAS

1. Goldblatt, F. and S.G. O'Neill, *Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases*. Lancet, 2013. **382**(9894): p. 797-808.
2. EULAR, *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. Spanish edition ed. Vol. 1. 2012: BMJ.
3. *Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas*. 1st ed. 2014, Spain: Elsevier.
4. Tsokos, G.C., *Systemic Lupus Erythematosus*. The New England Journal of Medicine, 2011: p. 365;22.
5. Bourn, R. and J.A. James, *Pre-Clinical Lupus*. Current Opinion in Rheumatology, 2015: p. 27(5):433-439.
6. Alarcon, G.S., et al., *Early undifferentiated connective tissue disease. I. Early clinical manifestation in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of well established connective tissue disease*. J Rheumatol, 1991. **18**(9): p. 1332-9.
7. Williams, H.J., et al., *Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD*. J Rheumatol, 1999. **26**(4): p. 816-25.
8. Mosca, M., et al., *Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): simplified systemic autoimmune diseases*. Autoimmun Rev, 2011. **10**(5): p. 256-8.
9. Cirulli, E.T. and D.B. Goldstein, *Uncovering the roles of rare variants in common disease through whole-genome sequencing*. Nat Rev Genet, 2010. **11**(6): p. 415-25.
10. Julia, A. and S. Marsal, *The genetic architecture of rheumatoid arthritis: from susceptibility to clinical subphenotype associations*. Curr Top Med Chem, 2013. **13**(6): p. 720-31.
11. Marsal, S. and A. Julia, *Rheumatoid arthritis pharmacogenomics*. Pharmacogenomics, 2010. **11**(5): p. 617-9.
12. Radner, H., *Multimorbidity in rheumatic conditions*. Wien Klin Wochenschr, 2016. **128**(21-22): p. 786-790.
13. Loza, E., et al., *Burden of disease across chronic diseases: a health survey that measured prevalence, function, and quality of life*. J Rheumatol, 2007. **35**(1): p. 159-65.
14. Toledano, E., et al., *A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases*. Reumatol Clin, 2012. **8**(6): p. 334-41.
15. Gabriel, S.E. and K. Michaud, *Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(3): p. 229.
16. Aussy, A., O. Boyer, and N. Cordel, *Dermatomyositis and Immune-Mediated Necrotizing Myopathies: A Window on Autoimmunity and Cancer*. Front Immunol, 2017. **8**: p. 992.
17. Mainetti, C., B. Terziroli Beretta-Piccoli, and C. Selmi, *Cutaneous Manifestations of Dermatomyositis: a Comprehensive Review*. Clin Rev Allergy Immunol, 2017. **53**(3): p. 337-356.
18. Radovits, B.J., et al., *Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(3): p. 362-70.
19. Rodriguez Lozano, C., *Safety of biological therapies: new data from BIOBADASER*. Reumatol Clin, 2011. **6s3**: p. S1-6.
20. England, B.R., et al., *Cause-Specific Mortality in Male US Veterans With Rheumatoid Arthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015. **68**(1): p. 36-45.
21. Sparks, J.A., et al., *Rheumatoid Arthritis and Mortality Among Women During 36 Years of Prospective Follow-Up: Results From the Nurses' Health Study*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015. **68**(6): p. 753-62.

22. Garshick, M. and J.A. Underberg, *The Use of Primary Prevention Statin Therapy in Those Predisposed to Atherosclerosis*. *Curr Atheroscler Rep*, 2017. **19**(12): p. 48.
23. *Manual SER de enfermedades reumáticas*. Sociedad Española de Reumatología. 2014.
24. Deane, S., et al., *Macrophage activation syndrome in autoimmune disease*. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010. **153**(2): p. 109-20.
25. Jimenez, S.A. and C.T. Derk, *Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis*. *Ann Intern Med*, 2004. **140**(1): p. 37-50.
26. Poudel, D.R., et al., *Determinants of mortality in systemic sclerosis: a focused review*. *Rheumatol Int*, 2017.
27. Varga, J., *Etiology and pathogenesis of scleroderma*. In: *Kelley Firestein's textbook of rheumatology*. 2016, Elsevier: Philadelphia.
28. Ioannidis, J.P., et al., *Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data*. *Am J Med*, 2005. **118**(1): p. 2-10.
29. Walker, U.A., et al., *Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(6): p. 754-63.
30. Mayes, M.D., et al., *Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(8): p. 2246-55.
31. Rubio-Rivas, M., et al., *Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2014. **44**(2): p. 208-19.
32. Psarras, A., et al., *A critical view on cardiovascular risk in systemic sclerosis*. *Rheumatol Int*, 2017. **37**(1): p. 85-95.
33. Simeon-Aznar, C.P., et al., *Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Survival, Prognostic Factors, and Causes of Death*. *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94**(43): p. e1728.
34. Mandel, D.E., C.J. Malemud, and A.D. Askari, *Idiopathic Inflammatory Myopathies: A Review of the Classification and Impact of Pathogenesis*. *Int J Mol Sci*, 2017. **18**(5).
35. Findlay, A.R., N.A. Goyal, and T. Mozaffar, *An overview of polymyositis and dermatomyositis*. *Muscle Nerve*, 2015. **51**(5): p. 638-56.
36. Schiopu, E., et al., *Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine*. *Arthritis Res Ther*, 2012. **14**(1): p. R22.
37. Lilleker, J.B., et al., *The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **77**(1): p. 30-39.
38. Gunnarsson, R., et al., *Mixed connective tissue disease*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016. **30**(1): p. 95-111.
39. Mosca, M., et al., *Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012. **26**(1): p. 73-7.
40. Singh, A.G., S. Singh, and E.L. Matteson, *Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. **55**(3): p. 450-60.
41. Qin, B., et al., *Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Rheum Dis*, 2015. **74**(11): p. 1983-9.
42. Liang, Y., et al., *Primary Sjogren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Rheum Dis*, 2014. **73**(6): p. 1151-6.
43. Brito-Zeron, P., et al., *Systemic activity and mortality in primary Sjogren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(2): p. 348-55.
44. Ames, P.R., et al., *Survival in primary antiphospholipid syndrome. A single-centre cohort study*. *Thromb Haemost*, 2016. **115**(6): p. 1200-8.

45. Djokovic, A. and L. Stojanovic, [*Cardiac Manifestations in Antiphospholipid Syndrome-- A Brief Review of the Literature*]. *Srp Arh Celok Lek*, 2015. **143**(5-6): p. 346-53.
46. Costedoat-Chalumeau, N., et al., [*2016 review on catastrophic antiphospholipid syndrome*]. *Presse Med*, 2016. **45**(12 Pt 1): p. 1084-1092.
47. Jennette, J.C., et al., *2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. *Arthritis & Rheumatology*, 2012. **65**(1): p. 1-11.
48. Okazaki, T., S. Shinagawa, and H. Mikage, *Vasculitis syndrome-diagnosis and therapy*. *J Gen Fam Med*, 2017. **18**(2): p. 72-78.
49. *Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008)*. *Japanese Circulation Society*. *Circ J*, 2011. **75**(2): p. 474-503.
50. Heijl, C., et al., *Long-term patient survival in a Swedish population-based cohort of patients with ANCA-associated vasculitis*. *RMD Open*, 2017. **3**(1): p. e000435.
51. Mohammad, A.J., et al., *Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa*. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. **48**(12): p. 1560-5.
52. Flores-Suarez, L.F., et al., *Pulmonary Involvement in Systemic Vasculitis*. *Curr Rheumatol Rep*, 2017. **19**(9): p. 56.
53. Cartin-Ceba, R., et al., *Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes*. *Arthritis Rheumatol*, 2015. **68**(6): p. 1467-76.
54. Flossmann, O., et al., *Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **70**(3): p. 488-94.
55. Tarp, S., et al., *Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. **56**(3): p. 417-425.
56. Kitas, G., M.J. Banks, and P.A. Bacon, *Cardiac involvement in rheumatoid disease*. *Clin Med (Lond)*, 2001. **1**(1): p. 18-21.
57. Turesson, C., L.T. Jacobsson, and E.L. Matteson, *Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases*. *Vasc Health Risk Manag*, 2008. **4**(3): p. 605-14.
58. Sattar, N. and I.B. McInnes, *Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions*. *Curr Opin Rheumatol*, 2005. **17**(3): p. 286-92.
59. Minor, M.A. and N.E. Lane, *Recreational exercise in arthritis*. *Rheum Dis Clin North Am*, 1996. **22**(3): p. 563-77.
60. Turesson, C., et al., *Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(1): p. 70-5.
61. Turesson, C. and E.L. Matteson, *Cardiovascular risk factors, fitness and physical activity in rheumatic diseases*. *Curr Opin Rheumatol*, 2007. **19**(2): p. 190-6.
62. Shoenfeld, Y., et al., *Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases*. *Circulation*, 2005. **112**(21): p. 3337-47.
63. Gonzalez-Gay, M.A., C. Gonzalez-Juanatey, and J. Martin, *Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2005. **35**(1): p. 8-17.
64. Mason, J.C. and P. Libby, *Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions*. *Eur Heart J*, 2015. **36**(8): p. 482-9c.
65. Libby, P., P.M. Ridker, and G.K. Hansson, *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis*. *Nature*, 2011. **473**(7347): p. 317-25.
66. Dregan, A., et al., *Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study*. *Circulation*, 2014. **130**(10): p. 837-44.

67. Hollan, I., et al., *Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases*. *Autoimmun Rev*, 2013. **12**(10): p. 1004-15.
68. Sherer, Y. and Y. Shoenfeld, *Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases*. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006. **2**(2): p. 99-106.
69. Prasad, M., et al., *Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease*. *Nature Reviews Cardiology*, 2015. **12**(3): p. 168-176.
70. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(2): p. 115-26.
71. Dixon, W.G. and D.P. Symmons, *What effects might anti-TNFalpha treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNFalpha in cardiovascular pathophysiology*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(9): p. 1132-6.
72. Turesson, C., *Endothelial expression of MHC class II molecules in autoimmune disease*. *Curr Pharm Des*, 2004. **10**(2): p. 129-43.
73. Gonzalez-Gay, M.A., et al., *High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 2005. **32**(7): p. 1219-23.
74. Del Rincon, I., et al., *Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(7): p. 1833-40.
75. Maradit-Kremers, H., et al., *Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(2): p. 402-11.
76. Gonzalez-Juanatey, C., et al., *Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2008. **38**(5): p. 366-71.
77. Manzi, S., et al., *Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(1): p. 51-60.
78. Hollan, I., et al., *Inflammatory rheumatic disease and smoking are predictors of aortic inflammation: a controlled study of biopsy specimens obtained at coronary artery surgery*. *Arthritis Rheum*, 2007. **56**(6): p. 2072-9.
79. Hansson, G.K., *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(16): p. 1685-95.
80. Ramiro, S., et al., *Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(6): p. 1101-1136.
81. Taylor, P.C., *Anti-TNFalpha therapy for rheumatoid arthritis: an update*. *Intern Med*, 2003. **42**(1): p. 15-20.
82. Evans, M.R., et al., *Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2011. **63**(5): p. 1211-20.
83. Kitas, G.D. and S.E. Gabriel, *Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(1): p. 8-14.
84. Libby, P., *Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis*. *Am J Med*, 2008. **121**(10 Suppl 1): p. S21-31.
85. Sandoo, A., et al., *The role of inflammation and cardiovascular disease risk on microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study*. *Arthritis Res Ther*, 2012. **14**(3): p. R117.
86. Esdaile, J.M., et al., *Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 2001. **44**(10): p. 2331-7.

87. del Rincon, I.D., et al., *High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors*. *Arthritis Rheum*, 2001. **44**(12): p. 2737-45.
88. Wiseman, S.J.B., S.H.F. Ralston, and J.M.F. Wardlaw, *Cerebrovascular Disease in Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Stroke*, 2016. **47**(4): p. 943-950.
89. *Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3)*. *Heart*, 2014. **100 Suppl 2**: p. ii1-ii67.
90. Yurkovich, M., et al., *Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013. **66**(4): p. 608-16.
91. Bessant, R., et al., *Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus*. *Rheumatology (Oxford)*, 2004. **43**(7): p. 924-9.
92. Lindhardsen, J., et al., *Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study*. *Bmj*, 2012. **344**: p. e1257.
93. Mok, C.C., L.Y. Ho, and C.H. To, *Annual incidence and standardized incidence ratio of cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus*. *Scand J Rheumatol*, 2009. **38**(5): p. 362-8.
94. Zoller, B., et al., *Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden*. *PLoS One*, 2012. **7**(3): p. e33442.
95. Zoller, B., et al., *Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden*. *Lancet*, 2012. **379**(9812): p. 244-9.
96. Crowson, C.S., et al., *Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **77**(1): p. 48-54.
97. Stamatielopoulos, K.S., et al., *Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009. **29**(10): p. 1702-8.
98. Prete, M., et al., *Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update*. *Autoimmun Rev*, 2011. **11**(2): p. 123-31.
99. Nurmohamed, M.T., *Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis*. *Autoimmun Rev*, 2009. **8**(8): p. 663-7.
100. Sarzi-Puttini, P., et al., *Cardiac involvement in systemic rheumatic diseases: An update*. *Autoimmun Rev*, 2010. **9**(12): p. 849-52.
101. Gerli, R., et al., *Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis*, in *Ann Rheum Dis*. 2008: England. p. 724-5.
102. Kahlenberg, J.M. and M.J. Kaplan, *Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus*. *Annu Rev Med*, 2013. **64**: p. 249-63.
103. Amaya-Amaya, J., et al., *Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis*. *Immunol Res*, 2013. **56**(2-3): p. 267-86.
104. Boyer, J.F., et al., *Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis*. *Joint Bone Spine*, 2010. **78**(2): p. 179-83.
105. Gabriel, S.E., *Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis*. *Am J Med*, 2008. **121**(10 Suppl 1): p. S9-14.
106. Bergholm, R., et al., *Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002. **22**(10): p. 1637-41.
107. Maki-Petaja, K.M., et al., *Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy*. *Circulation*, 2006. **114**(11): p. 1185-92.
108. Giles, J.T., et al., *Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2011. **63**(11): p. 3216-25.

109. Makol, A., E.L. Matteson, and K.J. Warrington, *Rheumatoid vasculitis: an update*. *Curr Opin Rheumatol*, 2014. **27**(1): p. 63-70.
110. Turiel, M., et al., *The heart in rheumatoid arthritis*. *Autoimmun Rev*, 2009. **9**(6): p. 414-8.
111. Turesson, C. and E.L. Matteson, *Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis*. *Curr Opin Rheumatol*, 2004. **16**(3): p. 206-11.
112. Solomon, D.H., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis*. *Circulation*, 2003. **107**(9): p. 1303-7.
113. Avina-Zubieta, J.A., et al., *Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(9): p. 1524-9.
114. Aubry, M.C., et al., *Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 2007. **34**(5): p. 937-42.
115. Urowitz, M.B., et al., *The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus*. *Am J Med*, 1976. **60**(2): p. 221-5.
116. Nossent, J., et al., *Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual*. *Lupus*, 2007. **16**(5): p. 309-17.
117. Mok, C.C., et al., *Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus*. *Scand J Rheumatol*, 2010. **39**(1): p. 42-9.
118. Peters, M.J. and M.T. Nurmohamed, *Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis: are we still waiting for the first step?*, in *Arthritis Res Ther*. 2013: England. p. 111.
119. El-Magadmi, M., et al., *Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women*. *Circulation*, 2004. **110**(4): p. 399-404.
120. Roman, M.J., et al., *Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(25): p. 2399-406.
121. Calvo-Alen, J., et al., *Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(7): p. 2060-8.
122. Toloza, S.M., et al., *Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events*. *Arthritis Rheum*, 2004. **50**(12): p. 3947-57.
123. Magder, L.S. and M. Petri, *Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus*. *Am J Epidemiol*, 2012. **176**(8): p. 708-19.
124. Pego-Reigosa, J.M., et al., *Relationship between damage clustering and mortality in systemic lupus erythematosus in early and late stages of the disease: cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry*. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. **55**(7): p. 1243-50.
125. Becker, M.O. and G. Riemekasten, *Risk factors for severity and manifestations in systemic sclerosis and prediction of disease course*. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016. **12**(2): p. 115-35.
126. Ungprasert, P., et al., *Risk of coronary artery disease in patients with systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. *Clin Rheumatol*, 2014. **33**(8): p. 1099-104.
127. Nikpour, M.a. and M.b. Baron, *Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies*. *Current Opinion in Rheumatology*, 2014. **26**(2): p. 131-137.
128. Allanore, Y. and C. Meune, *Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin*. *Clin Exp Rheumatol*, 2010. **28**(5 Suppl 62): p. S48-53.

129. Allanore, Y., et al., *Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(1): p. 218-21.
130. Van Gelder, H. and C. Charles-Schoeman, *The heart in inflammatory myopathies*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2014. **40**(1): p. 1-10.
131. Haladyj, E., et al., *Immunity and early atherosclerosis in the course of systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease and antiphospholipid syndrome*. *Reumatologia*, 2016. **54**(4): p. 187-195.
132. Vuilleumier, N., et al., *Anti-apolipoprotein A-1 IgG predicts major cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2010. **62**(9): p. 2640-50.
133. Montecucco, F. and F. Mach, *Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. **48**(1): p. 11-22.
134. Buzas, E.I., et al., *Emerging role of extracellular vesicles in inflammatory diseases*. *Nat Rev Rheumatol*, 2014. **10**(6): p. 356-64.
135. Loyer, X., et al., *Microvesicles as cell-cell messengers in cardiovascular diseases*. *Circ Res*, 2014. **114**(2): p. 345-53.
136. Parker, B., et al., *Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(8): p. 1308-14.
137. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(1): p. 20-8.
138. Burnet, F.M., *Immunological surveillance in neoplasia*. *Transplant Rev*, 1971. **7**: p. 3-25.
139. Dunn, G.P., L.J. Old, and R.D. Schreiber, *The three Es of cancer immunoediting*. *Annu Rev Immunol*, 2004. **22**: p. 329-60.
140. Muller-Hermelink, N., et al., *TNFR1 signaling and IFN-gamma signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis*. *Cancer Cell*, 2008. **13**(6): p. 507-18.
141. Beyaert, R., et al., *Cancer risk in immune-mediated inflammatory diseases (IMID)*. *Mol Cancer*, 2013. **12**(1): p. 98.
142. Zhang, J., P. Wu, and Y. Hu, *Clinical and marketed proteasome inhibitors for cancer treatment*. *Curr Med Chem*, 2013. **20**(20): p. 2537-51.
143. Ben-Neriah, Y. and M. Karin, *Inflammation meets cancer, with NF-kappaB as the matchmaker*. *Nat Immunol*, 2011. **12**(8): p. 715-23.
144. Solinas, G., et al., *Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation*. *J Leukoc Biol*, 2009. **86**(5): p. 1065-73.
145. Zumsteg, A. and G. Christofori, *Corrupt policemen: inflammatory cells promote tumor angiogenesis*. *Curr Opin Oncol*, 2009. **21**(1): p. 60-70.
146. Yu, K.-H.M.D., et al., *Cancer Risk in Patients With Inflammatory Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases: A Nationwide Population-Based Dynamic Cohort Study in Taiwan*. *Medicine*, 2016. **95**(18): p. e3540.
147. Szekanecz, Z., et al., *Malignancies in autoimmune rheumatic diseases - a mini-review*. *Gerontology*, 2011. **57**(1): p. 3-10.
148. Kristinsson, S.Y., et al., *Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms*. *Haematologica*, 2010. **95**(7): p. 1216-20.
149. Smitten, A.L., et al., *A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis*. *Arthritis Res Ther*, 2008. **10**(2): p. R45.
150. Askling, J., et al., *Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(10): p. 1414-20.

151. Askling, J., et al., *Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(10): p. 1421-6.
152. Kiss, E., L. Kovacs, and P. Szodoray, *Malignancies in systemic lupus erythematosus*. Autoimmun Rev, 2010. **9**(4): p. 195-9.
153. Ekstrom Smedby, K., et al., *Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium*. Blood, 2008. **111**(8): p. 4029-38.
154. Dias, C. and D.A. Isenberg, *Susceptibility of patients with rheumatic diseases to B-cell non-Hodgkin lymphoma*. Nat Rev Rheumatol, 2011. **7**(6): p. 360-8.
155. Tzioufas, A.G. and M. Voulgarelis, *Update on Sjogren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007. **21**(6): p. 989-1010.
156. Baecklund, E., et al., *Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(3): p. 692-701.
157. Bernatsky, S., et al., *Breast, ovarian, and endometrial malignancies in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis*. Br J Cancer, 2011. **104**(9): p. 1478-81.
158. Zeineddine, N., L.E. Khoury, and J. Mosak, *Systemic Sclerosis and Malignancy: A Review of Current Data*. J Clin Med Res, 2016. **8**(9): p. 625-32.
159. Bussone, G. and L. Mouthon, *Interstitial lung disease in systemic sclerosis*. Autoimmun Rev, 2011. **10**(5): p. 248-55.
160. Pontifex, E.K., C.L. Hill, and P. Roberts-Thomson, *Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case-control study*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(4): p. 551-3.
161. Bernal-Bello, D., et al., *Novel risk factors related to cancer in scleroderma*. Autoimmun Rev, 2017. **16**(5): p. 461-468.
162. Olesen, A.B., et al., *Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study*. Br J Dermatol, 2010. **163**(4): p. 800-6.
163. Talar-Williams, C., et al., *Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis*. Ann Intern Med, 1996. **124**(5): p. 477-84.
164. Tashkin, D.P., et al., *Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease*. N Engl J Med, 2006. **354**(25): p. 2655-66.
165. Kotnur, M.R., et al., *Systemic Sclerosis with Multiple Pulmonary Manifestations*. J Clin Diagn Res, 2016. **10**(6): p. Od16-7.
166. Stockton, D., V.R. Doherty, and D.H. Brewster, *Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study*. Br J Cancer, 2001. **85**(1): p. 41-5.
167. Hill, C.L., et al., *Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study*. Lancet, 2001. **357**(9250): p. 96-100.
168. Black, K.A., et al., *Cancer in connective tissue disease*. Arthritis Rheum, 1982. **25**(9): p. 1130-3.
169. Thongpooswan, S., et al., *Mixed Connective Tissue Disease and Papillary Thyroid Cancer: A Case Report*. Am J Case Rep, 2015. **16**: p. 517-9.
170. Lin, Y.C., et al., *Malignant thymoma associated with mixed connective tissue disease: a case report*. Clin Rheumatol, 2005. **25**(2): p. 262-4.
171. Kleinert, S., P. La Rosee, and K. Kruger, *[Rheumatoid symptoms in patients with hematologic neoplasms]*. Z Rheumatol, 2018. **76**(Suppl 2): p. 38-45.
172. Fujiwara, H., et al., *Immunosuppressive treatment for mixed connective tissue disease may facilitate the development of adult T cell leukemia/lymphoma in a HTLV-I carrier*. Intern Med, 2006. **45**(5): p. 297-301.

173. Karran, P. and N. Attard, *Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer*. Nat Rev Cancer, 2008. **8**(1): p. 24-36.
174. Brummaier, T., et al., *Using cyclophosphamide in inflammatory rheumatic diseases*. Eur J Intern Med, 2013. **24**(7): p. 590-6.
175. Brodsky, R.A., *High dose cyclophosphamide treatment for autoimmune disorders*. ScientificWorldJournal, 2002. **2**: p. 1808-15.
176. Furst, D.E., et al., *Adverse events during the Scleroderma Lung Study*. Am J Med, 2011. **124**(5): p. 459-67.
177. Wolfe, F. and K. Michaud, *Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(6): p. 1740-51.
178. Wolfe, F. and K. Michaud, *Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(9): p. 2886-95.
179. Wolfe, F. and K. Michaud, *The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(5): p. 1433-9.
180. Lopez-Olivo, M.A., et al., *Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis*. Jama, 2012. **308**(9): p. 898-908.
181. Cohen, S.B., et al., *Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(7): p. 1253-1262.
182. Sivaraman, P. and S.B. Cohen, *Malignancy and Janus Kinase Inhibition*. Rheum Dis Clin North Am, 2016. **43**(1): p. 79-93.
183. Di Franco, M., et al., *Lung Infections in Systemic Rheumatic Disease: Focus on Opportunistic Infections*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(2).
184. Youssef, J., S.A. Novosad, and K.L. Winthrop, *Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use*. Rheum Dis Clin North Am, 2016. **42**(1): p. 157-76, ix-x.
185. Tektonidou, M.G., et al., *Burden of Serious Infections in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A National Population-Based Study, 1996-2011*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015. **67**(8): p. 1078-85.
186. Alarcon, G.S., *Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis*. Infect Dis Clin North Am, 2006. **20**(4): p. 849-75.
187. Falagas, M.E., et al., *Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review*. Clin Rheumatol, 2006. **26**(5): p. 663-70.
188. Ali, T., et al., *Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections*. Drug Healthc Patient Saf, 2013. **5**: p. 79-99.
189. Salliot, C., et al., *Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients*. Rheumatology (Oxford), 2006. **46**(2): p. 327-34.
190. Bradshaw, M.J., T.A. Cho, and F.C. Chow, *Central Nervous System Infections Associated with Immunosuppressive Therapy for Rheumatic Disease*. Rheum Dis Clin North Am, 2017. **43**(4): p. 607-619.
191. Lindsberg, P.J. and A.J. Grau, *Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke*. Stroke, 2003. **34**(10): p. 2518-32.
192. Walker, B.R., *Glucocorticoids and cardiovascular disease*. Eur J Endocrinol, 2007. **157**(5): p. 545-59.
193. Coutinho, A.E. and K.E. Chapman, *The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights*. Mol Cell Endocrinol, 2010. **335**(1): p. 2-13.

194. Cobo-Ibanez, T., et al., *Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0*. *Rheumatol Int*, 2014. **34**(7): p. 953-61.
195. Calvo-Alén, J., et al., *Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico*. *Reumatología Clínica*, 2013. **9**(5): p. 281-296.
196. Galloway, J.B., et al., *Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly*. *Rheumatology (Oxford)*, 2010. **50**(1): p. 124-31.
197. Carmona, L., et al., *Safety and retention rate of off-label uses of TNF antagonists in rheumatic conditions: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0*. *Rheumatology (Oxford)*, 2010. **50**(1): p. 85-92.
198. Assayag, D., et al., *Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease*. *Respirology*, 2014. **19**(4): p. 493-500.
199. Muramatsu, K., H. Tanaka, and T. Taguchi, *Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: diagnosis and options for treatment*. *Rheumatol Int*, 2008. **28**(10): p. 951-7.
200. Narvaez, J.A., et al., *Bone marrow edema in the cervical spine of symptomatic rheumatoid arthritis patients*. *Semin Arthritis Rheum*, 2008. **38**(4): p. 281-8.
201. Agarwal, V., et al., *A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis*. *Clin Rheumatol*, 2007. **27**(7): p. 841-4.
202. Caballol Pons, N., et al., *Isolated cerebral vasculitis associated with rheumatoid arthritis*. *Joint Bone Spine*, 2010. **77**(4): p. 361-3.
203. Koivuniemi, R., et al., *Amyloidosis as a cause of death in patients with rheumatoid arthritis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2008. **26**(3): p. 408-13.
204. Obici, L., et al., *Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(10): p. 1435-40.
205. Nakamura, T., *Clinical strategies for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis*. *Mod Rheumatol*, 2008. **18**(2): p. 109-18.
206. Pego-Reigosa, J.M., et al., *Analysis of disease activity and response to treatment in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2014. **24**(7): p. 720-9.
207. van Staa, T.P., H.G. Leufkens, and C. Cooper, *The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis*. *Osteoporos Int*, 2002. **13**(10): p. 777-87.
208. Faurshou, M., et al., *Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. **62**(6): p. 873-80.
209. Galindo-Izquierdo, M., et al., *Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER)*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(9): p. e2891.
210. Jawad, H., S.R. McWilliams, and S. Bhalla, *Cardiopulmonary Manifestations of Collagen Vascular Diseases*. *Curr Rheumatol Rep*, 2017. **19**(11): p. 71.
211. Ednalino, C., J. Yip, and S.E. Carsons, *Systematic Review of Diffuse Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Outcome and Therapy*. *J Clin Rheumatol*, 2015. **21**(6): p. 305-10.
212. Ahn, G.Y., et al., *Prevalence, risk factors, and impact on mortality of neuropsychiatric lupus: a prospective, single-center study*. *Lupus*, 2018. **27**(8): p. 1338-1347.
213. Vega, L.E. and L.R. Espinoza, *Predictors of Poor Outcome in ANCA-Associated Vasculitis (AAV)*. *Curr Rheumatol Rep*, 2016. **18**(12): p. 70.

214. Dadoun, S., et al., *Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis*. Joint Bone Spine, 2013. **80**(1): p. 29-33.
215. Fors Nieves, C.E. and P.M. Izmirly, *Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review*. Curr Rheumatol Rep, 2016. **18**(4): p. 21.
216. Nuno-Nuno, L., et al., *Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large multicenter cohort of Spain*. Rheumatol Int, 2017. **37**(11): p. 1853-1861.
217. Ungprasert, P., et al., *Epidemiology of Mixed Connective Tissue Disease, 1985-2014: A Population-Based Study*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016. **68**(12): p. 1843-1848.
218. Kim, H.J., et al., *Incidence, mortality, and causes of death in physician-diagnosed primary Sjogren's syndrome in Korea: A nationwide, population-based study*. Semin Arthritis Rheum, 2017. **47**(2): p. 222-227.
219. Cervera, R., et al., *Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(6): p. 1011-8.
220. Tan, J.A., et al., *Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(9): p. 1566-1574.
221. Martinez, M.S., A. Garcia-Monforte, and J. Rivera, *Survival study of rheumatoid arthritis patients in Madrid (Spain). A 9-year prospective follow-up*. Scand J Rheumatol, 2001. **30**(4): p. 195-8.
222. Ward, M.G.T., et al., *Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016*. 2017.
223. Rua-Figueroa, I. and C. Erasquin, *Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico*. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología, 2014. **15**(1): p. 219-234.
224. Cavazzana, I., et al., *Update on Antiphospholipid Syndrome: Ten Topics in 2017*. Curr Rheumatol Rep, 2018. **20**(3): p. 15.
225. Skopouli, F.N., et al., *Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome*. Semin Arthritis Rheum, 2000. **29**(5): p. 296-304.