

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO EN LA JUVENTUD VERSUS EN LA SENECTUD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”

Por

DR. VICTOR DANIEL ACUÑA ROCHA

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

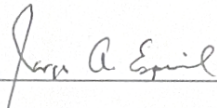
DICIEMBRE DE 2024

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO EN LA JUVENTUD VERSUS EN LA SENECTUD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”

Aprobación de la tesis:



Dra. med. Diana Elsa Flores Alvarado
Directora de la tesis



Dr. med. Jorge Antonio Esquivel Valerio
Codirector de la tesis



Dr. med. Luis Adrián Rendón Pérez
Jefe del Departamento de Medicina Interna



Dra. Mónica Sánchez Cárdenas
Coordinador de Enseñanza del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera
Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios, por bendecirme todos los días.

A mi madre, María del Carmen Rocha Martínez y a mi abuela, María Antonia Vega Cruz porque su guía ha sido clave en todos y cada uno de mis logros y sin ellas nada de esto hubiera sido posible.

A mi hermana Daniela Vanessa Acuña Rocha que siempre me ha apoyado en mi camino.

A mi directora la Dra. Med. Diana Elsa Flores Alvarado y a mi codirector el Dr. med. Jorge Antonio Esquivel Valerio por guiarme en el diseño y elaboración del presente estudio.

Y a todo el equipo que contribuyó a que este trabajo se lograra exitosamente.

Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN.....	8
 Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.....	10
 Capítulo III	
3. JUSTIFICACIÓN.....	12
 Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.....	12

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS	13
-----------------------------	----

Capítulo VI

6. RESULTADOS.	16
---------------------	----

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN	23
--------------------	----

Capítulo VIII

8. CONCLUSIONES	26
-----------------------	----

Capítulo IX

9. BIBLIOGRAFIA	27
-----------------------	----

Capítulo X

10. RESUMEN AUTOBIOGRAFICO.....	35
---------------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tablas	Página
TABLA 1.....	18

INDICE DE FIGURAS

Figuras	Pagina
FIGURA 1.....	17
FIGURA 2.....	19
FIGURA 3.....	19
FIGURA 4.....	20
FIGURA 5.....	20
FIGURA 6.....	21
FIGURA 7.....	21
FIGURA 8.....	21
FIGURA 9.....	22

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica con una prevalencia del 1%, que afecta principalmente a mujeres de entre 25 y 45 años. Se clasifica por la edad en artritis reumatoide de inicio en la juventud (YORA, 16-65 años) y artritis reumatoide de inicio en la senectud (EORA, más de 65 años), siendo EORA la que suele presentarse de manera súbita con síntomas sistémicos y afectación de grandes articulaciones debido a los cambios inmunitarios relacionados con la edad.

Objetivo

Describir las características clínicas y epidemiológicas entre la artritis reumatoide de inicio en la senectud versus la artritis reumatoide de inicio en la juventud.

Material y Métodos

Se seleccionaron estudios observacionales de PubMed, Scopus, EMBASE, Web of Science y la base de datos Cochrane Central hasta octubre de 2023. Dos investigadores independientes seleccionaron y evaluaron la calidad de los estudios y extrajeron datos relevantes. Se incluyeron estudios observacionales, que evaluaran cualquier resultado o característica entre la artritis reumatoide de inicio en la juventud versus la artritis reumatoide de inicio en la senectud, que tuvieran tiempo de evolución clínica similar y una duración de tratamiento limitada a un mes o menos. El análisis estadístico se realizó en RStudio (Versión 4.1.3) usando el paquete "meta", aplicando un modelo de efectos

aleatorios, el método de varianza inversa, y el ajuste de Hartung-Knapp. Los resultados para las variables continuas se combinaron y agruparon usando la fórmula de Cochrane, con medianas y rangos intercuartílicos transformados para su uniformidad. Se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa para el análisis de riesgo de sesgo.

Resultados

Se incluyeron cuatro estudios de 4 países, representado a 1228 pacientes. Se observó una tendencia hacia una mayor actividad de la enfermedad al diagnóstico en el grupo EORA (diferencia media [MD]: 0.19, IC del 95% -1.90 a 2.27), indicada por los índices DAS28 y SDAI (MD 6.17, IC del 95% -20.60 a 32.94). El grupo EORA también mostró mayores puntuaciones en el Cuestionario de Evaluación de Salud (HAQ) (MD 0.21, IC del 95% -0.03 a 0.46) y un mayor número de articulaciones dolorosas (MD 1.31, IC del 95% -0.86 a 3.47) e inflamadas (MD 2.35, IC del 95% 0.77 a 3.92). Las manifestaciones extraarticulares, incluyendo nódulos reumatoides, afectación pulmonar y síndrome de Sjögren secundario, fueron más comunes en pacientes con EORA ($p < 0.004$). El riesgo de sesgo fue bajo acorde a la escala Newcastle-Ottawa.

Conclusión

Los pacientes con EORA presentan una actividad más intensa de la enfermedad al inicio, una mayor prevalencia de manifestaciones extraarticulares, mayores niveles de discapacidad y cambios radiográficos más pronunciados. Estos hallazgos resaltan la importancia de un enfoque de tratamiento personalizado en EORA, considerando los

perfiles clínicos únicos de estos pacientes para optimizar los resultados terapéuticos y mejorar su manejo a largo plazo.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una condición inflamatoria crónica caracterizada por artritis erosiva y afectación sistémica de órganos. Tiene una prevalencia del 1% y puede afectar a personas de cualquier edad y sexo, afectando principalmente a mujeres jóvenes de entre 25 y 45 años [1,2]. Se puede clasificar en dos subtipos según la edad de inicio: artritis reumatoide de inicio temprano (YORA), que abarca de 16 a 65 años, y artritis reumatoide de inicio en ancianos (EORA) después de este rango de edad, que representa un tercio de toda la población de pacientes con AR [1-4].

La prevalencia es mayor en mujeres; sin embargo, cambia con la edad avanzada, con una mayor proporción en hombres. Se observa una frecuencia similar entre hombres y mujeres, como se observó en una cohorte asiática [5]. Con la edad, el sistema inmunológico experimenta un proceso conocido como inmunosenescencia, en el cual la inmunidad adaptativa e innata funcionan incorrectamente y la capacidad de distinguir entre los propios tejidos y cuerpos extraños disminuye [6-8].

La inmunidad innata se activa de manera inespecífica, llevando a inflamación crónica [8,9]. La función de los linfocitos T en la respuesta inmune adaptativa es la más afectada. Este proceso se caracteriza por la involución tímica, la proliferación oligoclonal de células

T periféricas, el acortamiento de los telómeros y la pérdida de la expresión de CD28, lo que reduce la capacidad de las células T para reconocerse a sí mismas y lleva a un aumento de enfermedades autoinmunes, como EORA, en los ancianos [2,6-9,10-11]. Informes en la literatura han encontrado diferencias en la presentación clínica de EORA y YORA. La primera presenta un inicio más abrupto acompañado de síntomas constitucionales generales como fatiga, pérdida de peso, y afectación más frecuente de grandes articulaciones [12-15].

Algunos estudios han encontrado un mayor grado de erosión ósea y niveles más altos de la velocidad de sedimentación de eritrocitos (VSE) en EORA en comparación con YORA [16-18]. En cuanto a los tratamientos, EORA y YORA difieren. Esto se debe en parte a las comorbilidades, que ocurren con mayor frecuencia en el primer grupo. Además, actualmente no existen guías específicas para el tratamiento de EORA, por lo que la mayoría de las decisiones clínicas se basan en la literatura de YORA [6,19]. Los pacientes con EORA también tienen una mayor probabilidad de desarrollar eventos adversos. Con frecuencia se tratan con dosis más altas de glucocorticoides y AINEs, y hay una tendencia a utilizar menos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o a prescribirlos en dosis más bajas [3,5,18,20-25]. Aunque ambos grupos se benefician de manera similar del tratamiento con FAMEs, se debe considerar el riesgo de eventos adversos graves y una mayor probabilidad de cambiar a otro tipo de tratamiento, especialmente en los pacientes mayores [26-31].

CAPITULO III

JUSTIFICACIÓN

Existe evidencia limitada sobre el curso clínico y las características epidemiológicas de los pacientes con EORA. Hasta donde sabemos, ninguna revisión sistemática se ha centrado específicamente en las diferencias entre YORA y EORA en términos de características clínicas, pronóstico, calidad de vida, mortalidad, morbilidad o afectación sistémica. Como resultado, las decisiones clínicas para los pacientes con EORA a menudo se basan en evidencia derivada de sus contrapartes más jóvenes, lo que podría llevar a resultados subóptimos.

CAPITULO IV

OBJETIVO PRIMARIO

Describir las características clínicas y epidemiológicas de EORA y YORA, la prevalencia de comorbilidades y manifestaciones extraarticulares, y comparar los datos serológicos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar los datos serológicos.
- Determinar la prevalencia de comorbilidades.

CAPÍTULO V

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio se desarrolló siguiendo la declaración PRISMA (Elementos Preferidos para Protocolos de Revisión Sistemática y Metaanálisis) y se registró en el Registro Internacional Prospectivo de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO; número de registro CRD42021238906). Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura el 16 de octubre de 2023 en las bases de datos Embase (1974-octubre de 2023), Scopus, Medline y Web of Science (1946-octubre de 2023).

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

La estrategia de búsqueda incluyó una combinación de encabezados de materias médicas (MeSH): ["artritis," "reumatoide," "ancianos," "adulto joven"], junto con palabras clave relevantes para la población de estudio ("artritis reumatoide"), la intervención ("ancianos," "edad avanzada," "mayor," "ancianos," "envejecimiento," "inicio tardío") y el grupo de comparación ("joven," "inicio en juventud"), con restricciones de idioma a inglés y español.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron estudios observacionales que evaluaron cualquier resultado o característica comparando EORA y YORA. La progresión clínica debía ser de un mes o menos después de iniciar el tratamiento con una duración comparable desde el inicio de los síntomas. La búsqueda se limitó a estudios en inglés y español.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron estudios que no comparaban las características de EORA y YORA, asegurando que la revisión se enfocara en comparar directamente las manifestaciones y progresión de la enfermedad entre los grupos de edad.

PROCESO DE SELECCIÓN

Dos miembros del equipo de investigación (VDAR y DRC) trabajaron de manera independiente y en duplicado para recopilar información de los estudios incluidos. El proceso de selección se dividió en una fase de títulos/resúmenes y una fase de texto completo. Se realizó una prueba piloto entre los revisores antes de cada fase para asegurar un adecuado acuerdo entre evaluadores (índice kappa igual o mayor a 0.7). Esta fase fue seguida por una fase de extracción de datos, en la que los estudios se analizaron cualitativa y cuantitativamente. Los conflictos en la recopilación de datos se resolvieron por consenso y con la intervención de un tercer revisor (DEFA).

RIESGO DE SESGO

El riesgo de sesgo se evaluó utilizando la Escala de Newcastle-Ottawa [32]. Un par de revisores (VDAR y DEFA) evaluaron de manera independiente la confiabilidad del estudio. Las discrepancias posteriores fueron resueltas mediante un proceso de revisión conjunta.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El metaanálisis se realizó en RStudio (Versión 4.1.3 por Posit Software, PBC) con el paquete "meta," utilizando un modelo de efectos aleatorios, el método de varianza inversa y el ajuste de Hartung-Knapp. Las variables continuas se expresaron como medias y desviaciones estándar, y se analizaron usando la diferencia de medias. Se utilizó la fórmula de Cochrane para combinar grupos y agrupar los resultados de las variables continuas de los subgrupos YORA y EORA. Para las variables reportadas como medianas y rangos intercuartílicos, se realizó una transformación a medias y desviaciones estándar con el método de estimación de cuantiles de McGath [33].

CAPITULO VI

RESULTADOS

SELECCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

La búsqueda sistemática identificó 645 estudios, de los cuales 54 pasaron a la fase de revisión de texto completo. Tras esta revisión, 4 estudios cumplieron todos los criterios de inclusión y fueron seleccionados para la extracción de datos, que implicó análisis cualitativo y cuantitativo (Figura 1). Todos los estudios incluidos definieron los 60 años de edad como el punto de corte para clasificar a los pacientes en los grupos EORA y YORA [18,34-36]. Con respecto a la duración de la enfermedad, tres estudios se encontraban dentro de un rango de 4 a 6 meses [18,34,35], en contraste con un estudio en Malasia [36], donde el promedio fue de 100 meses (Tabla 1).

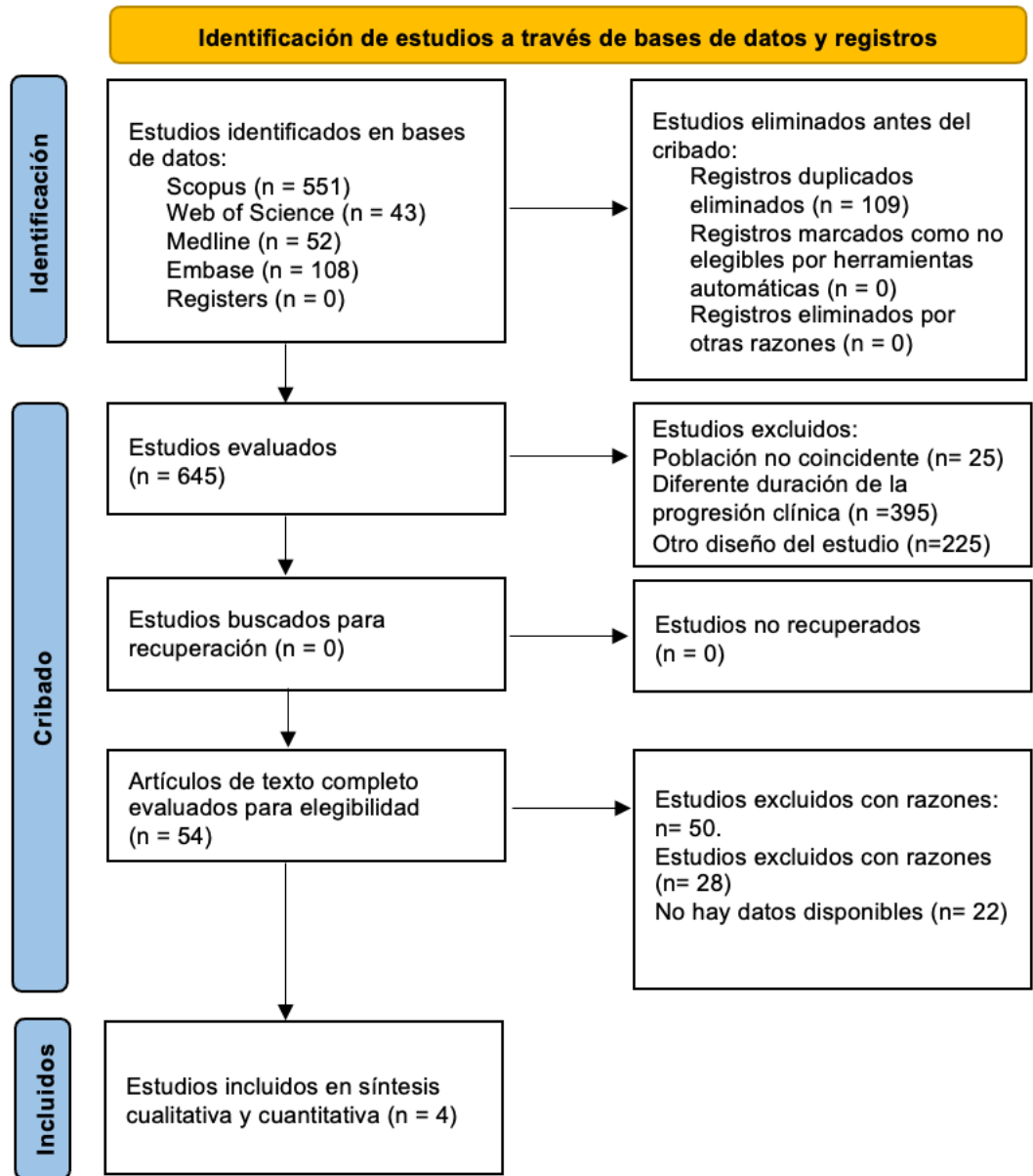


Figura 1. Diagrama de flujo sistemático.

Primer autor, año	País	Tipo de estudio	Población	Grupo de edad	Edad promedio (DE)	Muestra total	Duración de evolución clínica	DAS28-ESR (DE)	SDAI (DE)	HAQ (DE)	VSG (mm/h) (DE)	PCR (mg/dL) (DE)	Factor reumatoide (%)	Anti-CCP (U/mL) (DE)
Koichi Murata, et al., 2019 [18]	Japón	Cohorte	EORA	≥60	69.6 (6.9)	122	5.3 (4.1)	5 (1.5)	23.4 (15.2)	0.7 (0.7)	50.8 (27.8)	3.08 (4.4)	78 (63.9)	276.3 (328.7)
				<60	47 (8.9)	117	6.1 (3.9)	4 (1.2)	15 (10)	0.4 (0.4)	28.9 (21.7)	1.2 (2.6)	85 (72.6)	178.7 (173.5)
Thomas Krams, et al., 2016 [34]	Francia	Cohorte	EORA	≥60	64.6 (2.72)	118	4.9 (3.19)	ND	32.15 (13.11)	1.06 (0.86)	25 (28.15)	13 (28.15)	56 (47)	ND
				<60	45.85 (10.93)	580	4.92 (3.36)	ND	27.97 (12.93)	0.94 (0.74)	21.54 (17.31)	8.68 (15.16)	316 (54.4)	ND
Vasco C. Romao, et al., 2020 [35]	Inglaterra	Cohorte	EORA	≥60	71 (8)	41	5.7 (3.5)	5.8 (1.4)	ND	1.6 (0.8)	42.4 (28.1)	2.3 (3.3)	ND	ND
				<60	44 (11)	99	6 (3.2)	5.6 (1.4)	ND	1.4 (0.7)	33.8 (28.6)	1.5 (2.3)	ND	ND
Sakthiswary R, et al., 2021 [36]	Malasia	Transversal	EORA	≥60	67.19 (2.49)	69	96.72 (60.48)	3.29 (1.37)	ND	1.47 (0.87)	54.20 (20.50)	1.33 (1.37)	47 (68.11)	84.52 (117.97)
				<60	31.93 (5.10)	82	104.4 (43.56)	3.96 (1.68)	ND	1.58 (0.71)	67.04 (23.60)	3.79 (8.11)	62 (75.61)	151.14 (138.02)

DAS28-ESR: Actividad de la enfermedad basado en Velocidad de Sedimentación Globular; SDAI: Índice de actividad de enfermedad simple; HAQ: Cuestionario de evaluación de la salud; PCR: Proteína C Reactiva; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; Anti-CCP: Anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados; ND: No disponible; DE: Desviación estándar.

Tabla 1. Características principales de los estudios incluidos.

META-ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD, AFECTACIÓN ARTICULAR, CALIDAD DE VIDA, REACTANTES DE FASE AGUDA, Y FACTOR REUMATOIDE

Con respecto a la actividad de la enfermedad al diagnóstico, los pacientes clasificados como EORA mostraron significativamente mayor actividad de la enfermedad que los pacientes YORA. Este hallazgo se cuantificó utilizando una diferencia media (MD) de 0.19 (intervalo de confianza del 95% [IC] -1.90 a 2.27) basado en el índice DAS-28 (Figura 2) y una MD de 6.17 (IC del 95% -20.60 a 32.94) usando el Índice SDAI (Figura 3) [8, 34, 35, 36]. Sin embargo, esta diferencia inicial en la actividad de la enfermedad disminuyó después de 1 y 2 años de tratamiento, indicando una eficacia terapéutica comparable a largo plazo entre ambos grupos en tres de nuestros estudios [18,34,35].

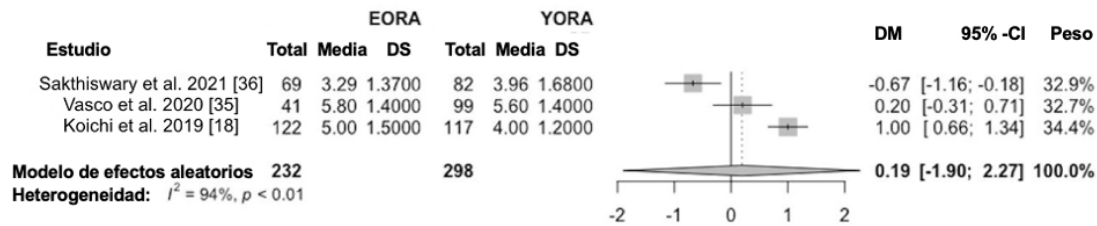


Figura 2. Índice de Actividad de la Enfermedad-28 basado en la velocidad de sedimentación globular (DAS-28-VSG).

Foresplot que muestra las diferencias medias en los puntajes de DAS28 entre pacientes con EORA y YORA.

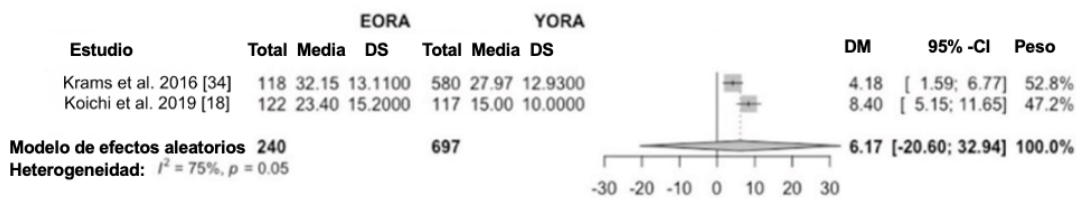


Figura 3. Índice de Actividad de la Enfermedad Simplificado (SDAI).

Foresplot que muestra las diferencias medias en los puntajes de SDAI entre pacientes con EORA y YORA.

Adicionalmente, en términos de medición de articulaciones dolorosas (MD 1.31, IC del 95% -0.86 a 3.47) (Figura 4) y articulaciones inflamadas (MD 2.35, IC del 95% 0.77 a 3.92) (Figura 5), los pacientes con EORA tuvieron una mayor prevalencia de articulaciones dolorosas ($p = < 0.01$) e inflamadas ($p = < 0.001$) en tres de los estudios incluidos.

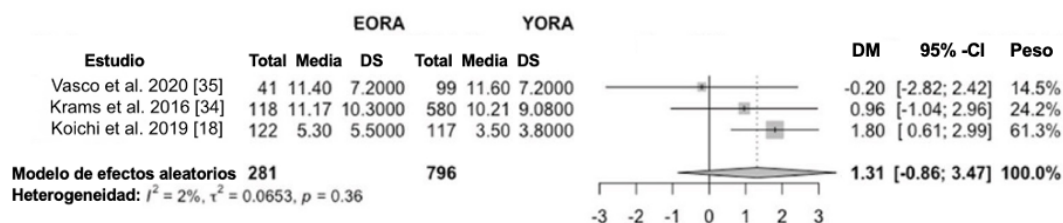


Figura 4. Articulaciones sensibles y dolorosas.

Foresplot que muestra las diferencias medias en los puntajes de articulaciones sensibles y dolorosas entre pacientes con EORA y YORA.

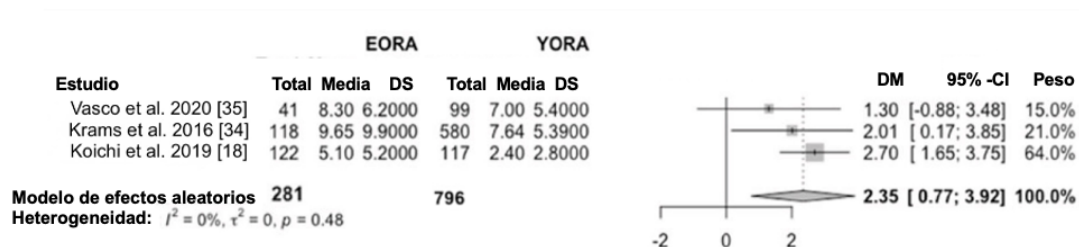


Figura 5. Articulaciones inflamadas.

Foresplot que muestra las diferencias medias en los puntajes de articulaciones inflamadas entre pacientes con EORA y YORA.

En términos de síntomas y su prevalencia al momento del diagnóstico, los análisis revelaron que el grupo EORA tenía puntajes más altos en el Cuestionario de Evaluación de Salud (HAQ) (MD 0.14, IC del 95% -0.13 a 0.41) [18,34-36] (Figura 6). En la primera visita, se encontró una tasa de sedimentación eritrocitaria (VSE) elevada (Figura 7) y proteína C reactiva (PCR) elevada (Figura 8) en el grupo EORA (MD 5.26, IC del 95% - 17.71 a 28.24 para VSE; MD 0.69, IC del 95% -3.33 a 4.70 para PCR) [18,34-36]. En cuanto a los marcadores serológicos, se encontró factor reumatoide (FR) en el 67% de los pacientes YORA y en el 60% de los pacientes EORA, destacando las diferencias en los perfiles serológicos entre los grupos [18,34, 36] (Figura 9).

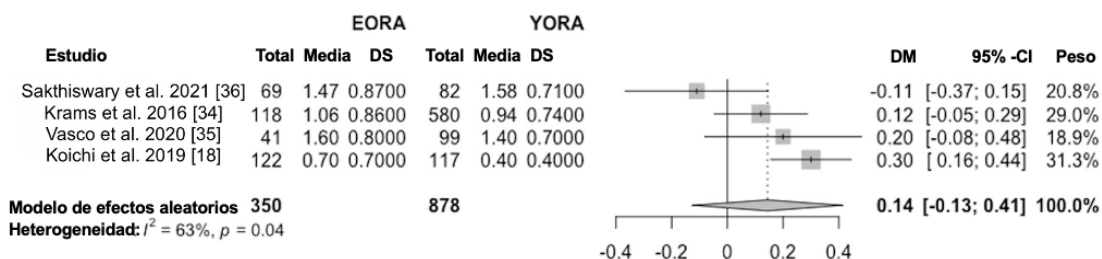


Figura 6. Cuestionario de Evaluación de Salud (HAQ).

Foresplot que muestra las diferencias medias en los puntajes de HAQ entre pacientes con EORA y YORA.

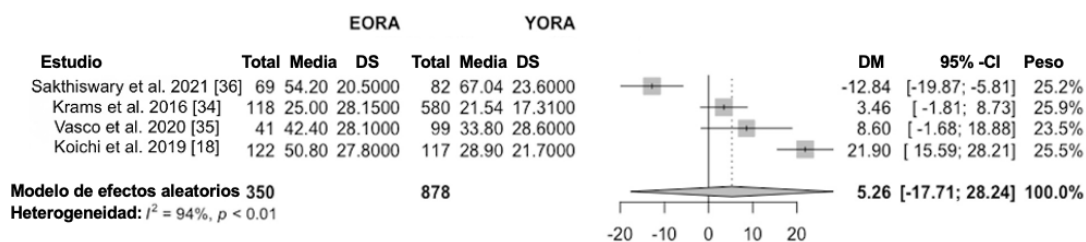


Figura 7. Velocidad de Sedimentación Globular (VSG).

Foresplot que muestra las diferencias medias en los puntajes de VSG entre pacientes con EORA y YORA.

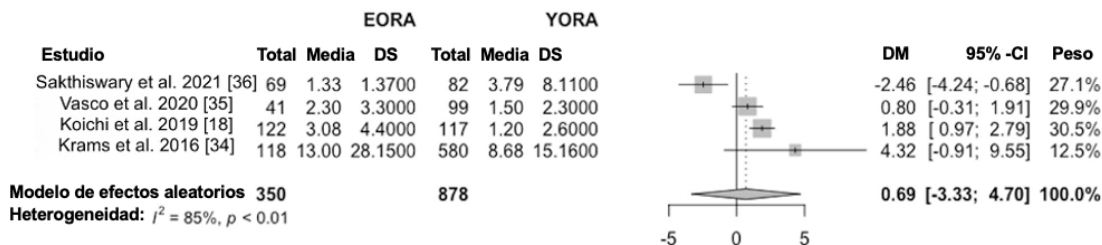


Figura 8. Proteína C Reactiva (PCR). Foresplot que muestra las diferencias medias en los puntajes de PCR entre pacientes con EORA y YORA.

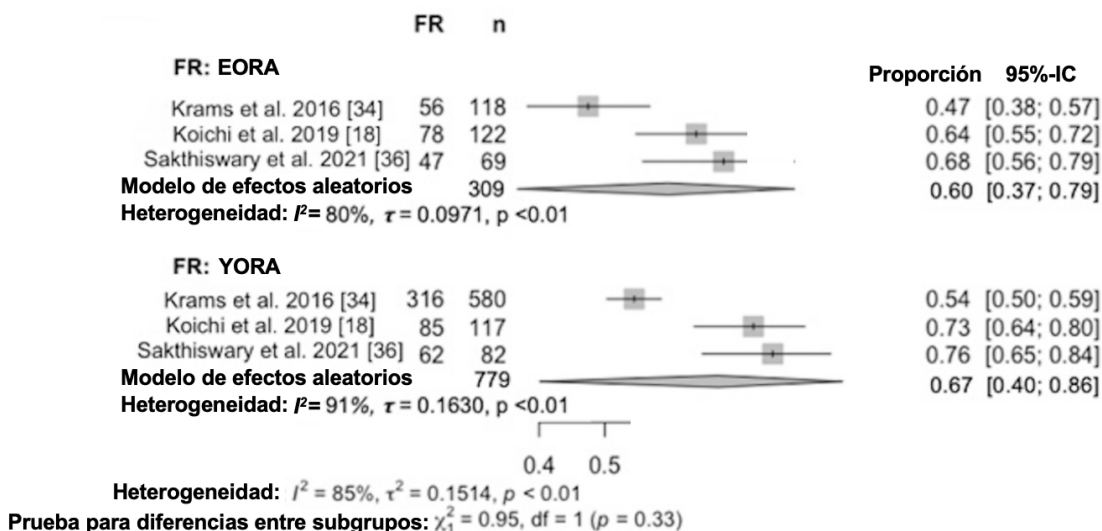


Figura 9. Factor Reumatoide (FR).

Foresplot que muestra la proporción de positividad de FR en pacientes con EORA y YORA.

En un estudio, las manifestaciones extraarticulares, como nódulos reumatoides, afectación pulmonar y síndrome de Sjögren secundario, fueron más comunes en el grupo EORA ($p < 0.004$) [35].

PROGRESION RADIOGRAFICA

La progresión radiográfica fue mayor en los pacientes con EORA [18,34-36], evaluada mediante el índice de Larsen [18], los índices mTSS [34], la puntuación SvdH [35] y el puntaje MSS [36]. En un estudio, esta mayor progresión se asoció significativamente con EORA (OR 5.6; $p < 0.001$) y con la presencia de anticuerpos anticitrulinados positivos (OR 4.0; $p < 0.001$) [18].

TRATAMIENTO

Con respecto a la tolerancia y la respuesta al tratamiento, aunque el régimen terapéutico se adhirió a las guías internacionales en todas las cohortes estudiadas, los pacientes con EORA presentaron una tolerancia reducida al metotrexato después de un año, lo que resultó en la necesidad de administrar dosis más bajas debido a la presencia de comorbilidades asociadas [18,34,35].

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

En nuestra revisión sistemática de cuatro estudios [18,34-36], analizamos datos de 1,228 pacientes y exploramos el impacto de la edad de inicio de la enfermedad sobre la progresión de la artritis reumatoide y la respuesta al tratamiento. Los pacientes con artritis reumatoide de inicio en ancianos (EORA) presentaron mayor actividad de la enfermedad al diagnóstico, evidenciada por puntajes más altos de DAS28-ESR y SDAI, aunque esto no fue estadísticamente significativo en el metaanálisis. Sin embargo, una tendencia hacia una mayor actividad de la enfermedad en EORA fue consistente con otros estudios [5,37,38], que encontraron diferencias no significativas pero sugirieron una tendencia hacia mayor actividad en EORA. Además, clínicamente, todos los pacientes de esos estudios se encontraban dentro del mismo rango de severidad con un impacto clínico similar.

El seguimiento longitudinal de los pacientes con EORA y YORA durante intervalos de tratamiento de uno y dos años demostró que, a pesar de tener inicialmente mayor severidad en EORA, la probabilidad de lograr la remisión o mantener una baja actividad de la enfermedad fue similar a la observada en el grupo YORA [18,34-36], lo cual es consistente con investigaciones previas [37]. Otros estudios indicaron que el grupo EORA experimentó una mayor tasa de remisión, posiblemente explicada por la mayor proporción de pacientes seronegativos dentro de la población EORA.

Este hallazgo podría atribuirse a la inmunosenescencia en EORA, donde se logran tasas de remisión similares incluso con tratamientos menos agresivos que los utilizados en cohortes YORA. Esta hipótesis merece una mayor exploración a través de ensayos clínicos rigurosos.

Nuestro análisis indicó que el grupo EORA tenía puntajes más altos en el Cuestionario de Evaluación de Salud (HAQ) (MD 0.14, IC del 95% -0.13 a 0.41), reflejando hallazgos de otros estudios [3,5,17,38-39,40-42] donde se observó un mayor puntaje HAQ en pacientes con EORA. En esta revisión, encontramos niveles iniciales más altos de VSE y PCR en pacientes con EORA [18,34-36], alineándose con otros estudios [3,5,17,39,41,43] y contrastando con otros [38,40,43] posiblemente debido a una duración de la enfermedad de al menos 4 años en ambos estudios. Además, se observaron niveles basales más altos de FR en todos nuestros pacientes YORA [18,34-36], lo cual es consistente con otras investigaciones [6,17,38,41,43,44].

En cuanto a las comorbilidades, los pacientes con EORA mostraron frecuentemente diabetes mellitus (DM), hipertensión (HTA), osteoartritis (OA), enfermedad renal crónica (ERC), osteoporosis y cardiopatía isquémica [18,35,36], similar a otros estudios [3,5,38,39]. En cuanto a las manifestaciones extraarticulares, uno de nuestros estudios [35] reportó una mayor prevalencia en EORA, tales como nódulos reumatoides, enfermedad pulmonar intersticial (ILD), derrame pleural, síndrome de Sjögren primario y vasculitis cutánea; contrastando con otros estudios [5,39] donde el grupo YORA mostró más afectación de ILD, posiblemente debido a una mayor duración de la enfermedad en el estudio.

Murata et al. reportaron títulos más altos de ACPA en EORA que en el grupo YORA de Rajalingham et al. [18,36], que tuvo los títulos más altos. Una mayor duración de la enfermedad en el estudio de Rajalingham podría explicar los niveles más bajos de ACPA en EORA, lo cual es compatible con los resultados de otros estudios [17,37,38,40] y contrasta con otro [3] donde el grupo YORA tuvo una mayor prevalencia del polimorfismo T de PTPN22 asociado con títulos más altos de ACPA.

En cuanto a la progresión radiográfica, los pacientes con EORA mostraron una mayor afectación en nuestros estudios de cohorte [18,34,35], lo cual es consistente con otros estudios [3,17,43]. Por otro lado, un estudio [36] mostró una mayor afectación radiográfica en YORA. Los hallazgos de otros estudios [5,43] sugieren que esto podría deberse a una mayor progresión de la enfermedad.

Nuestra revisión sistemática encontró una mayor prevalencia de articulaciones inflamadas, dolorosas y sensibles al diagnóstico en EORA, a diferencia de otros estudios

[3,17,37]. Sin embargo, un estudio [18] reportó una mayor actividad al diagnóstico con una actividad similar a los dos años.

La pobre tolerancia al metotrexato observada en los pacientes con EORA después de un año de tratamiento [18,34,35] enfatiza la importancia de individualizar el tratamiento del paciente considerando las condiciones concomitantes. Sugiere la necesidad de futuras investigaciones sobre las dosis de tratamiento en diferentes grupos de edad para optimizar los resultados terapéuticos.

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES

Este metaanálisis y revisión sistemática muestra que los pacientes con artritis reumatoide de inicio en ancianos (EORA) tienden a presentar una mayor actividad de la enfermedad al diagnóstico, incluyendo puntajes elevados de DAS28-ESR y SDAI, así como cambios radiográficos más severos y mayores niveles de marcadores inflamatorios, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

A pesar de la severidad inicial y la mayor prevalencia de comorbilidades y manifestaciones extraarticulares, los pacientes con EORA logran una tasa de remisión a largo plazo similar a la de los pacientes con artritis reumatoide de inicio temprano (YORA), probablemente debido a los cambios inmunológicos relacionados con la edad, como la inmunosenescencia, que podrían permitir un control efectivo de la enfermedad con regímenes de tratamiento potencialmente menos agresivos.

Estos hallazgos subrayan la necesidad de un tratamiento personalizado en pacientes con EORA, enfatizando la importancia de considerar los perfiles clínicos únicos de los

pacientes mayores con AR para optimizar los resultados terapéuticos y mejorar el manejo a largo plazo.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Soubrier M, Mathieu S, Payet S, et al.: Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2010, 77:290-6. 10.1016/j.jbspin.2010.04.004
2. Kobak S, Bes C: An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018, 10:3-11. 10.1177/1759720X17740075.
3. Innala L, Berglin E, Möller B, et al.: Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2014, 16:94. 10.1186/ar4540.
4. Martin WJ, Shim M, Paulus HE, et al.: Older age at rheumatoid arthritis onset and comorbidities correlate with less Health Assessment Questionnaire-Disability Index and Clinical Disease Activity Index response to etanercept in the RADIUS 2 registry. *J Clin Rheumatol*. 2014, 20:301-5. 10.1097/RHU.000000000000152.

5. Tan TC, Gao X, Thong BYH, et al.: Comparison of elderly-and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort. **Int J Rheum Dis**. 2017, 20:737-45. 10.1111/1756-185X.12861
6. Serhal L, Lwin MN, Holroyd C, et al.: Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. **Autoimmun Rev**. 2020, 19:102528-10.1016/j.autrev.2020.102528
7. van Onna M, Boonen A: The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. **BMC Musculoskelet Disord**. 2016, 17:1-9. 10.1186/s12891-016-1038-3
8. Costenbader KH, Prescott J, Zee RY, et al.: Immunosenescence and rheumatoid arthritis: does telomere shortening predict impending disease?. **Autoimmun Rev**. 2011, 10:569-73. 10.1016/j.autrev.2011.04.034
9. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR: The etiology of rheumatoid arthritis. **Autoimmun Rev**. 2020, 110:102400. 10.1016/j.jaut.2019.102400
10. Chalan P, van den Berg A, Kroesen BJ, et al.: Rheumatoid arthritis, immunosenescence and the hallmarks of aging. **Curr Aging Sci**. 2015, 8:131-46. 10.2174/1874609808666150727110744

11. Barbé-Tuana F, Funchal G, Schmitz CRR, et al.: The interplay between immunosenescence and age-related diseases. **Semin Immunopathol**. 2020, 42:545-57. 10.1007/s00281-020-00806-z
12. Yazici Y, Paget S: Elderly-onset rheumatoid arthritis. **Rheum Dis Clin North Am**. 2000, 26:517-26. 10.1016/s0889-857x(05)70154-x
13. Targońska-Stępnia B: Rheumatoid arthritis in elderly people. **Wiad Lek**. 2019, 72:1676-82.
14. Zhang JF, Ye XL, Duan M, et al.: Clinical characteristics of elderly and younger onset rheumatoid arthritis. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**. 2020, 100:3788-92. 10.3760/cma.j.cn112137-20200506-01439
15. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, et al.: Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**. 2013, 52:1809-17. 10.1093/rheumatology/ket224.
16. Sparks JA: Rheumatoid Arthritis. **Ann Intern Med**. 2019, 170:1-16. 10.7326/AITC201901010
17. Mueller RB, Kaegi T, Finckh A, et al.: Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the

Swiss prospective observational cohort. **Rheumatology (Oxford)**. 2014, 53:671-7.
10.1093/rheumatology/ket399

18. Murata K, Ito H, Hashimoto M, et al.: Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort. **Int J Rheum Dis**. 2019, 22:1084-93. 10.1111/1756-185X.13428

19. Smolen J, Aletaha D, McInnes I: Rheumatoid arthritis. **Lancet**. 2016, 388:2023-38.
10.1016/S0140-6736(16)30173-8

20. Dalal DS, Duran J, Brar T, et al.: Efficacy and safety of biological agents in the older rheumatoid arthritis patients compared to young: A systematic review and meta-analysis. **Semin Arthritis Rheum**. 2019, 48:799-807. 10.1016/j.semarthrit.2018.07.009.

21. Oishi S, Wendling D, Sibilila J, et al.: Treatment of active rheumatoid arthritis: comparison of patients younger vs older than 75 years (CORPUS cohort). **Hum Vaccin Immunother**. 2018, 14:2612-7. 10.1080/21645515.2018.1522470.

22. Alpay-Kanitez N, Pehlivan Ö, Omma A, et al.: Favorable retention rates and safety of conventional antirheumatic drugs in older patients with rheumatoid arthritis. **Medicine (Baltimore)**. 2020, 99:e19696. 10.1097/MD.00000000000019696

23. Villa-Blanco JI, Calvo-Alen J.: Elderly onset rheumatoid arthritis: **Drugs Aging**. 2009, 26:739-50. 10.2165/11316740-000000000-00000.
24. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, et al.: Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment?. **Ann Rheum Dis**. 2006, 65:1226-1229. 10.1136/ard.2005.051144
25. Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D, et al.: Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**. 2006, 33:234-243.
26. Freitas R, Godinho F, Madeira N, et al.: Safety and effectiveness of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in older patients with rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. **Drugs Aging**. 2020, 37:899-907. 10.1007/s40266-020-00801-x.
27. Díaz-Borjón A.: Guidelines for the use of conventional and newer disease-modifying antirheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis: **Drugs Aging**. 2009, 26:273-293. 10.2165/00002512-200926040-00001.
28. Bauer ME: Accelerated immunosenescence in rheumatoid arthritis: impact on clinical progression. **Immun Ageing**. 2020, 17:6-10. 10.1186/s12979-020-00178-w

29. Bechman K, Oke A, Yates M, et al.: Is background methotrexate advantageous in extending TNF inhibitor drug survival in elderly patients with rheumatoid arthritis? An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Rheumatology (Oxford)**. 2020, 59:2563-71. 10.1093/rheumatology/kez671.
30. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al.: Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient?. **Ann Rheum Dis**. 2011, 70:1914-20. 10.1136/ard.2011.151043.
31. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D, et al.: Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. **Ann Rheum Dis**. 2018, 77:1405-1412. 10.1136/annrheumdis-2018-213378
32. Stang A: Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. **Eur J Epidemiol**. 2010, 25:603-605. 10.1007/s10654-010-9491-z
33. McGrath S, Zhao X, Steele R, et al.: Estimating the sample mean and standard deviation from commonly reported quantiles in meta-analysis. **Stat Methods Med Res**. 2020, 29:2520-2537. 10.1177/0962280219889080

34. Krams T, Ruysen-Witrand A, Nigon D, et al.: Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. **Joint Bone Spine**. 2016, 83:511-5. 10.1016/j.jbspin.2015.09.010
35. Romão VC, Humby F, Kelly S, et al.: Treatment-resistant synovitis and radiographic progression are increased in elderly-onset rheumatoid arthritis patients: findings from a prospective observational longitudinal early arthritis cohort study. **Semin Arthritis Rheum**. 2020, 50:735-43. 10.1016/j.semarthrit.2020.03.018.
36. Rajalingham S, Shaharir SS, Mahadzir H: Comparative Analyses of Serological Biomarkers and Disease Characteristics between Elderly-onset and Younger-onset Rheumatoid Arthritis. **Med Health**. 2021, 16:237-45. 10.17576/MH.2021.1601.19
37. Li X, Cesta A, Movahedi M, et al.: Late-onset rheumatoid arthritis has a similar time to remission as younger-onset rheumatoid arthritis: results from the Ontario Best Practices Research Initiative. **Arthritis Res Ther**. 2022, 24:255-10. 10.1186/s13075-022-02952-1
38. Huscher D, Sengler C, Gromnica-Ihle E, et al.: Clinical presentation, burden of disease and treatment in young-onset and late-onset rheumatoid arthritis: a matched-pairs analysis taking age and disease duration into account. **Clin Exp Rheumatol**. 2013, 31:256-62.

39. Jung SM, Kwok SK, Ju JH, et al.: Risk factors associated with inadequate control of disease activity in elderly patients with rheumatoid arthritis: Results from a nationwide Korean College of Rheumatology BIOlogics (KOBIO) registry. **PLoS One**. 2018, 13:e0205651. 10.1371/journal.pone.0205651
40. Mena-Vázquez N, Lisbona-Montañez JM, Redondo-Rodríguez R, et al.: Inflammatory profile of incident cases of late-onset compared with young-onset rheumatoid arthritis: A nested cohort study. **Front Med**. 2022, 9:1016159. 10.3389/fmed.2022.1016159
41. El-Labban AS, Omar HASA, El-Shereif RR, et al.: Pattern of young and old onset rheumatoid arthritis (YORA and EORA) among a group of Egyptian patients with rheumatoid arthritis. **Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord**. 2010, 3:25-31. 10.4137/cmamd.s4935
42. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, et al.: Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors. **Rheumatology (Oxford)**. 1999, 38:228-34. 10.1093/rheumatology/38.3.228
43. Kim EJ, Lee J, Ryu YS, et al.: Shared epitope and radiologic progression are less prominent in elderly onset RA than young onset RA. **Rheumatology International**. 2013, 33:2135-2140. 10.1007/s00296-013-2670-y

44. Turkcapar N, Demir O, Atli T, et al.: Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006, 42:225-231. 10.1016/j.archger.2005.07.003

CAPÍTULO X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Victor Daniel Acuña Rocha

Candidato para el Grado de
Especialista en Medicina Interna

Tesis: “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO EN LA JUVENTUD VERSUS EN LA SENECTUD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en la ciudad Mante, Tamaulipas, el 16 de febrero de 1995, hijo de María del Carmen Rocha Martínez e Ildefonso Victor Manuel Acuña Vega.

Educación: En enero de 2014 inicia la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León finalizando en enero de 2020.

En marzo del 2020 realizó su servicio social en el Departamento de Medicina Familiar del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

En marzo del 2021 inició sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.