

Deterioro cognitivo en la artritis reumatoide

Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis

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

Lisandra Campbell Salomón¹ <https://orcid.org/0000-0002-0182-6336>

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

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

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

*Autor para la correspondencia: aracelica@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica que causa una inflamación simétrica y destructiva en las articulaciones y en múltiples tejidos. Los pacientes con artritis reumatoide presentan un riesgo incrementado de presentar deterioro cognitivo comparado con individuos sanos.

Objetivo: Estimar la frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con artritis reumatoide y su posible relación con la actividad y el tratamiento de la enfermedad.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en 550 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras en el período de febrero de 2020 hasta febrero de 2022. Se aplicó el *test* Montreal Cognitive Assessment para identificar deterioro cognitivo, se evaluó la actividad de la enfermedad con Disease Activity Score 28 (DAS₂₈).

Resultados: La edad media fue de 57,5 ± 12,6 años; 91,3 % mujeres y 85,3 % con piel blanca, 48,2 % con más de 10 años de evolución de la enfermedad. El 65,0 % se encontraba en remisión de la enfermedad. Se identificó deterioro cognitivo en el 26,4 %. El grupo con este padecimiento tuvo un porcentaje mayor de pacientes con una actividad alta y moderada, así como el empleo de glucocorticoides y terapia biológica (43,4 % frente a 6,4 %) y menor porcentaje los que utilizaban metotrexato (44,8 % frente a 59,5 %).

Conclusiones: El deterioro cognitivo se encontró en la quinta parte de los pacientes asociado a la edad, con una mayor actividad de la enfermedad y el empleo de terapias biológicas.

Palabras clave: artritis reumatoide; deterioro cognitivo.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is a chronic systemic inflammatory disease that causes symmetrical and destructive inflammation in the joints and multiple tissues. Patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of developing cognitive impairment compared to healthy individuals.

Objective: To estimate the frequency of cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis and its possible relationship with disease activity and treatment.

Methods: A descriptive cross-sectional study was conducted in 550 patients diagnosed with rheumatoid arthritis at Hermanos Ameijeiras Clinical Surgical Hospital in the period from February 2020 to February 2022. The Montreal Cognitive Assessment test was applied to identify cognitive impairment; disease activity was assessed with the Disease Activity Score 28 (DAS28).

Results: The mean age was 57.5 ± 12.6 years; 91.3% women and 85.3% with white skin, 48.2% with more than 10 years of evolution of the disease. 65.0% were in remission of the disease. Cognitive impairment was identified in 26.4%. The group with this condition had higher percentage of patients with high and moderate activity, as well as the use of glucocorticoids and biological therapy (43.4% versus 6.4%) and lower percentage of those who used methotrexate (44.8% versus 59.5%).

Conclusions: Cognitive impairment was found in one fifth of patients associated with age, with greater disease activity and the use of biological therapies.

Keywords: rheumatoid arthritis; cognitive impairment.

Recibido: 24/07/2023

Aceptado: 17/08/2023

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica que causa inflamación simétrica y destructiva en las articulaciones y en múltiples tejidos.⁽¹⁾

En la fase inicial de la enfermedad los pacientes desarrollan por lo general manifestaciones articulares, en las articulaciones sinoviales de la rodilla y la mano. Durante la progresión de la enfermedad, la AR también se asocia con manifestaciones extraarticulares que incluyen, enfermedades cardiovasculares, vasculitis, nódulos reumatoides y deterioro cognitivo (DC).^(2,3)

La incidencia anual de la enfermedad oscila entre 8 y 50 casos nuevos por 100 000 habitantes con una prevalencia entre el 0,5 %-1 % de la población adulta. La AR afecta con mayor frecuencia a mujeres con una relación mujer/hombre de 3:1. Puede iniciarse en cualquier época de la vida, siendo su pico máximo de incidencia entre los 30 y 55 años de edad.⁽⁴⁾

La evaluación de la actividad de la enfermedad tiene una importancia fundamental para la toma de decisiones terapéuticas y para establecer el pronóstico. En las últimas décadas se han desarrollado y validado diversos instrumentos con este fin; entre ellos destacan el Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) de Stanford, las puntuaciones ACR 20-50-70 y el índice combinado de actividad de enfermedad Disease Activity Score (DAS, por sus siglas en inglés). Este último se ha convertido en la medida de actividad preferida por la mayoría de los investigadores y clínicos en Europa, ya que es una medida de rango continuo, lineal, que permite una medición continuada del estado de actividad, tanto en pacientes individuales como en ensayos clínicos.⁽⁵⁾

El dolor es una experiencia subjetiva y multidimensional que puede tener un marcado impacto tanto en el estado fisiológico como psicológico de un individuo. El dolor crónico tiene implicaciones biopsicosociales que afectan las relaciones, la capacidad de trabajo, el estado de ánimo, la calidad de vida y las limitaciones incapacitantes de la función física.^(6,7)

Se cree que el funcionamiento cognitivo se ve afectado en los pacientes con dolor crónico (dolor que persiste durante 3 a 6 meses o más). La cognición se ha descrito como la adquisición, el procesamiento, el almacenamiento y la recuperación de información por parte del cerebro. Los trastornos afectivos comórbidos, los efectos de la fatiga, los trastornos del sueño y el uso de medicamentos se consideran factores importantes que afectan la cognición en la AR.⁽⁷⁾

El DC se describe como la dificultad para recordar, aprender cosas nuevas, resolver problemas, concentrarse o tomar decisiones. Estudios previos también informaron que el funcionamiento cognitivo se ve afectado por la AR.⁽⁶⁾

Las dificultades cognitivas en la AR pueden tener suficiente impacto en el manejo del tratamiento, del funcionamiento diario y la adaptación a la enfermedad. Investigaciones anteriores han afirmado que el dolor crónico en la artritis interrumpe la atención, ocasionando un deterioro funcional significativo y una disminución de la calidad de vida.⁽⁶⁾

El mecanismo que subyace a la interacción entre el dolor y la atención/función cognitiva no se comprende, pero es probable que involucre algunos elementos corticales comunes porque el dolor involucra recursos atencionales similares a los de otros procesos cognitivos.⁽⁶⁾

Se ha evidenciado que los pacientes con AR presentan un riesgo incrementado de presentar DC comparado con individuos sanos. De ahí, que surge la importancia acerca de este tema, ya que existe en nuestro medio pocos trabajos para definir la frecuencia del DC y así mejorar la calidad de vida.

Métodos

Se realizó un estudio transversal, descriptivo de 550 pacientes adultos (de 19 años y más) con diagnóstico confirmado de AR según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), que se atendían en el Servicio de Reumatología del Hospital Hermanos Ameijeiras, en La Habana, Cuba, en el período comprendido entre febrero de 2020 a febrero del 2022.

Se excluyeron los pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas, con antecedentes de enfermedad cerebrovascular (ECV), fibromialgia, enfermedades sistémicas degenerativas como demencia y Parkinson o con datos incompletos en las historias clínicas.

Se estudiaron las variables sociodemográficas: edad, sexo, color de la piel, nivel educacional y las variables clínicas:

- Tiempo de evolución de la enfermedad: Se clasificó, primeros 2 años, 2 a 5 años, 5 a 10 años, más de 10 años.
- Factor reumatoide: según resultado de laboratorio, positivo o negativo.
- Medicamentos empleados: glucocorticoides, antimaláricos, metrotexate, leflunomida, terapia biológica, azatioprina.
- Evaluación del índice de DC: Montreal Cognitive Assessment (MoCA): La versión final del MoCA es una prueba de una página de 30 puntos que se administra en 10 min. Los detalles sobre los elementos específicos del MoCA:
 - La tarea de recuerdo de memoria a corto plazo (5 puntos) implica dos intentos de aprendizaje de cinco sustantivos y recuerdo retardado después de 5 min.
 - Las habilidades visoespaciales se evalúan mediante una tarea de dibujo de reloj (3 puntos) y una copia de cubo tridimensional (1 punto).
 - Se evalúan múltiples aspectos de las funciones ejecutivas mediante una tarea de alternancia adaptada de la tarea *Trail Making B* (1

- punto), una tarea de fluidez fonémica (1 punto) y una tarea de abstracción verbal de dos elementos (2 puntos).
- La atención, la concentración y la memoria de trabajo se evalúan mediante una tarea de atención sostenida (detección de objetivos mediante *tapping*, 1 punto), una tarea de resta en serie (3 puntos) y dígitos hacia adelante y hacia atrás (1 punto cada uno).
 - El lenguaje se evalúa mediante una tarea de denominación de confrontación de tres *ítems* con animales poco familiarizados (león, camello, rinoceronte; 3 puntos), repetición de dos oraciones complejas (2 puntos) y la tarea de fluidez antes mencionada.
 - Por último se evalúa la orientación al tiempo y al lugar (6 puntos). El punto de corte para determinar la presencia del índice de DC cuando se obtienen después de realizar la sumatoria de los *ítems* del MoCA es cuando se obtienen 26 o menos puntos.^(8,9,10)
- Evaluación de la actividad inflamatoria de la enfermedad: DAS₂₈: Disease Activity Score (DAS),⁽⁹⁾ se clasifican en: remisión: < 2,6; actividad baja: 2,6 a 3,2, actividad moderada: 3,2 a 5,1, alta actividad: > 5,1. La capacidad – funcional se evaluó mediante la utilización del índice HAQ.⁽¹⁰⁾ Se dividieron las variables en: sin discapacidad (0), discapacidad ligera (0-1), discapacidad moderada (> 1-2), discapacidad severa (> 2).

En cuanto a los aspectos éticos se tuvieron presente los principios de la ética médica de justicia, autonomía, beneficencia y no maleficencia. Se solicitó en todos los casos el consentimiento informado por escrito de los pacientes o familiares responsables, para ser incluidos en la investigación.

Bajo ningún concepto se reveló la identidad de los pacientes en ningún foro científico o publicación. En todo momento se garantizó la confidencialidad de los enfermos.

La información se obtuvo a partir de la realización de *test*, dentro de los cuales usamos en nuestro estudio: (MoCA), se evaluó el DC, además se evaluó la actividad de la enfermedad con el DAS₂₈. Toda la información fue recolectada por el autor principal de la investigación lo que garantizó la homogeneidad de esta. Para las variables cualitativas se calcularon números absolutos y porcentajes. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas aritméticas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar). La información se presentó en tablas estadísticas y gráficos.

Resultados

Se observó que la edad media fue de $57,8 \pm 12,7$ años, con predominio del sexo femenino con 502 mujeres, lo que representa el 91,3 %. Así mismo, se encontró pacientes con piel blanca en el 85,3 % y con más de 10 años de evolución de la enfermedad en el 48,2 % (tabla 1).

Tabla 1- Distribución de los pacientes en estudio según variables sociodemográficas

Variables	n = 550	%
Edad (Media \pm D.E)	57,5 \pm 12,6	
Sexo: femenino/masculino	502/48	91,3/8,7
Color de la piel: blanca/no blanca	469/81	85,3/14,7
Años de estudio (Media \pm D.E)	13,0 \pm 3,6	
Tiempo de evolución		
Menos de 2 años	21	3,8
2 a 5 años	123	22,4
5 a 10 años	141	25,6
Más de 10 años	265	48,2

Fuente: Historias clínicas.

El 26,4 % de los pacientes fueron identificados con DC, mientras que en 76,3 % no presentó DC (fig.).

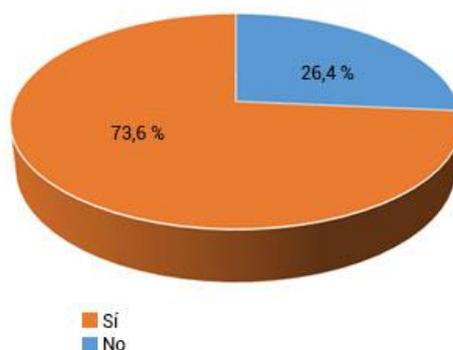


Fig. Distribución de los pacientes según deterioro cognitivo.

Fuente: Historias clínicas.

Se observa que en el grupo de pacientes con DC la edad media $61,6 \pm 12,5$ resultando desde el punto de vista estadístico significativo cuando se compara con el grupo sin DC. El tiempo de medio de evolución de la enfermedad fue de $15,3 \pm 11,1$ años mayor comparado con el grupo sin DC con predominio del color de piel blanco, del sexo femenino. La comparación de las variables socio-demográficas y características de la enfermedad en la población en estudio según presencia o no de DC (tabla 2).

Tabla 2- Distribución de los pacientes según variables sociodemográficas y características de la enfermedad con la presencia de deterioro cognitivo

Variables	Deterioro Cognitivo		p
	Sí n = 145	No n = 405	
Edad (años) Media \pm DE	61,6 \pm 12,5	56,0 \pm 12,3	< 0,001
Color de la piel: blanco/no blanco	110 (75,9 %)/35 (24,1 %)	359 (88,6 %)/46 (11,4 %)	0,001
Sexo: femenino/masculino	130 (89,7 %)/15 (10,3 %)	372 (91,9 %)/33 (8,1 %)	0,259
Años de estudio Media \pm DE	12,3 \pm 3,8	13,2 \pm 3,5	0,007
Tiempo de evolución Media \pm DE	15,3 \pm 11,1	12,4 \pm 9,8	0,003
Factor reumatoide: positivo/negativo	132 (91,0 %)/13 (9,0 %)	384 (94,8 %)/21 (5,2 %)	0,081
HAQ: Media \pm DE	2 \pm 1	1 \pm 0,5	0,006
VSG: Media \pm DE	19 \pm 12,6	11 \pm 7,8	0,002

Fuente: Historias clínicas.

Asociación entre la DC y la actividad de la enfermedad

El comportamiento de la actividad de la enfermedad según la presencia o no de DC, observando que en el grupo con DC, se encontró un porcentaje mayor de pacientes con alta y moderada actividad con 77 de estos, lo que representa el 53,1 % (tabla 3).

Tabla 3- Distribución de los pacientes según actividad de la enfermedad y presencia de DC

Actividad de la enfermedad	Disfunción cognitiva		Total n = 550
	Sí n = 145	No n = 405	

Remisión	35 (24,1 %)	322 (79,7 %)	357 (65,0 %)
Baja actividad	33 (22,8 %)	46 (11,4 %)	79 (14,4 %)
Moderada actividad	73 (50,3 %)	36 (8,9 %)	109 (19,9 %)
Alta actividad	4 (2,8 %)	0 (0,0 %)	4 (0,7 %)

$$X^2 = 163,7; p < 0,001$$

Fuente: Historias clínicas.

Los pacientes con afectaciones de cada uno de los dominios, con excepción de la abstracción, los valores medios del DAS₂₈ fueron mayores, respecto a los que no tenían esta afectación.

Tabla 4- Afectación cognitiva por dominios y su asociación con la actividad de la enfermedad

Dominio cognitivo		DAS ₂₈ (Media ± D.E)	<i>p</i>
Visoespacial/ejecutiva	Sí	3,33 ± 1,42	< 0,001
	No	2,38 ± 0,87	
Identificación	Sí	3,17 ± 1,53	< 0,001
	No	2,40 ± 0,89	
Atención	Sí	5,35 ± 2,06	< 0,001
	No	2,43 ± 0,92	
Lenguaje	Sí	3,12 ± 1,03	< 0,001
	No	2,36 ± 0,91	
Abstracción	Sí	2,14 ± 0,584	0,056
	No	2,47 ± 0,973	
Recuerdo diferido	Sí	2,79 ± 1,07	< 0,001
	No	2,12 ± 0,69	
Orientación	Sí	3,17 ± 1,01	< 0,001
	No	2,36 ± 0,91	

Fuente: Historias clínicas.

Discusión

En relación con la edad, se ha descrito que entre 20-30 % de los pacientes con AR inician la sintomatología a partir de los 60 años. Estos hechos junto con el carácter crónico de la enfermedad y el mejor pronóstico de esta, gracias al mejor control que se logra con los tratamientos antirreumáticos, hacen que en las series de pacientes con AR exista un elevado porcentaje de enfermos que sobre pasan los 60 años y que la edad media de los pacientes en muchas de estas series se encuentre entre los 60-65 años. Los resultados del presente estudio indican una edad media menor. En el caso del sexo femenino, se describe un incremento en la expresión de receptores de estrógenos en el tejido sinovial inflamado, lo cual ha sugerido que los esteroides sexuales tienen una función muy importante en la inflamación del tejido sinovial en la AR. Diversas series de pacientes con AR en Cuba^(11,12) han reportado de igual manera un predominio marcado del sexo femenino, con un rango del 83,1 % al 94,5 %.

Hernández y otros⁽¹³⁾ reportaron también que el sexo femenino aparece con un rango que va del 79,5 %. Igual manera en Chico y otros⁽¹⁴⁾ de hasta el 90,1 %.

En cuanto al color de la piel, se ha demostrado una mayor prevalencia en individuos afroamericanos y afrocaribeños comparado con la población negra africana. De manera similar en Prada y otros⁽¹⁵⁾ se encontró un predominio de pacientes con color de piel blanca (61,9 %), lo que coincide con Carvalho y otros.⁽¹⁶⁾

Estudios llevados a cabo en otras regiones, respecto al grado de escolaridad como el de Mohammed y otros⁽¹⁷⁾ en Egipto, describe un predominio del nivel secundario de educación (40,0 %), al igual que en el estudio de Otón y otros,⁽¹⁸⁾ se reflejó un predominio del nivel de escolaridad primaria y secundaria.

En el presente estudio, la prevalencia de DC fue del 26,4 %. Los rangos reportados en publicaciones previas son variables, y están influenciados por el tamaño de la muestra de los pacientes incluidos, así como las diferentes metodologías e instrumentos empleados para la evaluación de la DC.

En un reciente estudio⁽¹⁹⁾ que exploró la proporción y los posibles predictores de DC en pacientes coreanos con AR, la proporción de personas que fueron identificadas con DC en cada *test* fue del 23,1 % al 92,3 % en cuatro o más *tests*. No obstante, esa investigación empleó un instrumento diferente (Computerized Neuropsychological Function Test). Así mismo, en 38 pacientes con AR examinados mediante el Addenbrooke's Cognitive Examination III, la prevalencia de DC leve fue de 60,5 %.⁽²⁰⁾ Bartolini y otros⁽²¹⁾ informaron que el 38 al 71 % de sus participantes con AR tenían problemas cognitivos con afectación de los resultados en las funciones visoespaciales y de planificación. Por su parte, Appenzeller y otros⁽²²⁾ encontraron

DC en el 30 % del grupo con AR, con resultados más pobres en la fluidez verbal y la memoria episódica.

Hamed y otros⁽²³⁾ observaron que el 71 % de los pacientes con AR tenían DC, cifra muy superior a la de nuestro estudio y los comentados con anterioridad. En comparación con los controles sanos, los pacientes con AR mostraron peores resultados en 11 subpruebas que evaluaron 4 subdominios de cognición (función verbal, organización visoespacial, memoria y resolución de problemas).

En estos estudios en los que se empleó el MoCA la frecuencia de DC es similar a la encontrada en este trabajo. Una excepción constituye el estudio de Katchamart y otros⁽²⁴⁾ en el que se empleó también la puntuación MoCA en 434 pacientes con AR y un tiempo medio de duración de la enfermedad de 10 años, y en el que la prevalencia de DC fue tan elevada como un 70,0 %, así como el estudio de Olah y otros⁽²⁵⁾ en 60 pacientes con AR y una duración de la enfermedad de 12 años, en el que la frecuencia de DC con el MoCA fue del 63 %.

Debe resaltarse en estos reportes la larga duración de la enfermedad. Por otra parte, en el estudio de McDowell y otros⁽²⁶⁾ el 72,0 % de los pacientes fue identificado con DC pero en ese estudio el punto de corte para definir la disfunción según MoCA fue ≤ 27 .

Uno de los hallazgos más importantes en el presente trabajo fue la confirmación de la asociación significativa entre una peor actividad de la enfermedad con la DC. De igual manera, en el estudio de Kotb y otros⁽²⁷⁾ en 30 pacientes con AR, además de demostrar que la puntuación media del MoCA fue menor en el grupo de casos, frente al control, esta también mostró una correlación inversa y significativa con el DAS₂₈.

Coinciden también con estos resultados, los obtenidos por Katchamart y otros⁽²⁴⁾ al encontrar una probabilidad 2,2 veces mayor de actividad de la enfermedad elevada en el grupo con DC. En el estudio de Lee y otros⁽²⁸⁾ que incluyó 70 pacientes con AR y 40 controles, demostró un DAS₂₈ mayor en el grupo con DC respecto a los que no tenían DC. Así mismo, McDowell y otros⁽²⁶⁾ reportaron también una frecuencia mayor de pacientes con actividad elevada de la enfermedad en aquellos con DC.

Olah y otros⁽²⁵⁾ encontraron en su estudio que el grupo de pacientes con AR con terapia biológica mostraron la mayor frecuencia de DC, diferencias que fueron significativas, lo que coincide con los resultados del presente trabajo. Este resultado puede deberse a que las personas con AR tratados con terapia biológica tienen por lo general formas más severas de la enfermedad, respecto a otros pacientes controlados con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) diferentes.

Aunque algunos estudios han sugerido que el metrotexate por sí mismo puede ocasionar DC, de acuerdo con los resultados de Meade y otros⁽²⁹⁾ en el que pacientes con altas dosis de metrotexate tenían menor rendimiento cognitivo, debe señalarse que a pesar de ser menor la puntuación aún se encontraba en el rango de la normalidad. Por el contrario, en el reporte de McDowell y otros⁽²⁶⁾ no encontraron asociación entre la DC y el empleo de glucocorticoides o FAME.

Se concluye que las características sociodemográficas de los pacientes incluidos son similares a los reportados en la literatura. El DC estuvo presente en una quinta parte de los pacientes estudiados, se relaciona con la alta actividad de la enfermedad en pacientes con AR y se asoció a la edad avanzada, el empleo de glucocorticoides y terapia biológica.

Referencias bibliográficas

1. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *Jama*. 2018;320(13):1360-72. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
2. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020;9(4). DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
3. Deane KD, Holers VM. Rheumatoid arthritis pathogenesis, prediction, and prevention: an emerging paradigm shift. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(2):181-93. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.41417>
4. Díaz GEF, Proenza CAL, Parra WC, Maquilón AGC, Meza ISL. Papel de las citoquinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide. *Correo Científico Médico*. 2020 [acceso 13/03/2023];24(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812020000100341
5. Castrejón Fernández I. Metrología de las enfermedades reumáticas. En: Tornero J, Blanco FJ, directores/ Andreu Sánchez JL, *et al*/ coordinadores. *Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER*. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2018 [acceso 13/03/2023] p. 224-30. Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/Manual_ERAS.pdf
6. Meade T, Manolios N, Cumming SR, Conaghan PG, Katz P. Deterioro cognitivo en la artritis reumatoide: una revisión sistemática. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1):39-52. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.23243>

7. Shin SY, Katz P, Wallhagen M, Julian L. Deterioro cognitivo en personas con artritis reumatoide. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1144-50. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.21683>
8. Simos P, Ktistaki G, Dimitraki G, Papastefanakis E, Kougkas N, Fanouriakis A, *et al*. Déficit cognitivos al principio del curso de la artritis reumatoide. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016;38(7):820-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1167173>
9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-estado mental'. Un método práctico para calificar el estado cognitivo de los pacientes para el médico. *J Psychiatr Res* 1975;2:189-98. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
10. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The minimental state: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:922-35. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x>
11. Abasolo L, Ivorra-Cortes J, León L, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Rodríguez-Rodríguez L. Influence of demographic and clinical factors on the mortality rate of a rheumatoid arthritis cohort: A 20-year survival study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45:533-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.10.016>
12. Batún JA, Hernández E, Olán F. Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales en una población de pacientes con artritis reumatoide. *Rev Cub. Reumatol*. 2015 [acceso 13/03/2023];3:200-7. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/442>
13. Hernández Muñoz Y, López Mantecón AM, Pozo Abreu SM, Torres Carballeira R, Carrillo Reyes C, Martínez Sánchez A, Rivas Reguena L. Factores de riesgo para la aparición de aterosclerosis en pacientes con artritis reumatoide. *Rev Cub de Reumatol*. 2019 [acceso 13/03/2023];21(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000300006
14. Chico Capote A, Bertoli González L, Estévez del Toro M, Kokuina E, Casas Figueredo N, Sánchez Bruzón Y. Manifestaciones extrarticulares y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados en artritis reumatoide. *Rev Cub de Med*. 2021 [acceso 13/03/2023];60(4). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v60n4/1561-302X-med-60-04-e2520.pdf>
15. Prada Hernández D, Santana Hernández I, Molinero Rodríguez C, Gómez Morejón JA, Milera Rodríguez J, Hernández Cuellar MV. Caracterización clínico-Epidemiológica y tratamiento precoz en la artritis reumatoide temprana. *Rev Cub de Reumatol*. 2012 [acceso 13/03/2023];14(21). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4940564>
16. Carvalho N, Neubarth R, Vargas-Santos A, Albuquerque C. Real-rheumatoid arthritis in real life- study cohort: a sociodemographic profile of rheumatoid arthritis

in Brazil. *Adv Rheumatol.* 2020;02,17;60(20). DOI: <https://doi.org/10.1186/s42358-020-0121-5>

17. Mohammed AT, Khattab M, Ahmed AM, Turk T, Sakr NM, Khalil A, *et al.* The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Clinical rheumatology.* 2017;36:2697-707. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3814-3>

18. Otón T, Carmona L, The epidemiology of established rheumatoid arthritis, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101477>

19. Shin SY. Factors influencing cognitive dysfunction in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Korean Gerontological Nursing.* 2020 [acceso 13/03/2023];22(3):197-204. Disponible en: <https://jkgn.org/journal/view.php?number=461>

20. Gwinnutt JM, Toyoda T, Jeffs S, Flanagan E, Chipping JR, Dainty JR, *et al.* Reduced cognitive ability in people with rheumatoid arthritis compared with age-matched healthy controls. *Rheumatology advances in practice.* 2021;5(2):rkab044. DOI: <https://doi.org/10.1093/rap/rkab044>

21. Bartolini M, Candela M, Brugni M, Catena L, Mari F, Pomponio G, *et al.* Are behaviour and motor performances of rheumatoid arthritis patients influenced by subclinical cognitive impairments? A clinical and neuroimaging study. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2002 [acceso 13/03/2023];20(4):491-8. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/12175104>

22. Appenzeller S, Bertolo MB, Costallat LT. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology.* 2004;26(5):339-43. DOI: <https://doi.org/10.1358/mf.2004.26.5.831324>

23. Hamed SA, Selim ZI, Elattar AM, Elserogy YM, Ahmed EA, Mohamed HO. Assessment of biocorrelates for brain involvement in female patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology.* 2012;31:123-32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1795-1>

24. Katchamart W, Narongroeknawin P, Phutthinart N, Srinonprasert V, Muangpaisan W, Chaiamnauy S. Disease activity is associated with cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology.* 2019;38:1851-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04488-3>

25. Oláh C, Kardos Z, Andrejkovics M, Szarka E, Hodosi K, Domján A, *et al.* Assessment of cognitive function in female rheumatoid arthritis patients: associations with cerebrovascular pathology, depression and anxiety. *Rheumatology International.* 2020;40:529-40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04449-8>

26. McDowell B, Marr C, Holmes C, Edwards C, Cardwell C, McHenry M, *et al.* Prevalence of cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study. BMC Psychiatry. 2022;22(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04417-w>
27. Kotb HG, Attar RS, Elabd HA, Nagger BMMA, Maabady MH. Cognitive function in rheumatoid arthritis female patients: a prospective cohort study. Clin Med Diagn. 2019;9(2):36-40. DOI: <https://doi.org/10.5923/j.cmd.20190902.03>
28. Lee JH, Kim GT, Kim YK, Lee SG. Cognitive function of patients with rheumatoid arthritis is associated with disease activity but not carotid atherosclerotic changes. Clin Exp Rheumatol. 2018 [acceso 13/03/2023];36(5):856-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29652660/>
29. Meade T, Cumming S, Hallab L, Spencer D, Howe G, Manolios N. A preliminary investigation of cognitive function in rheumatoid arthritis patients on long-term methotrexate treatment. Journal of health psychology. 2013;18(10):1353-9. DOI: <https://doi.org/10.1177/1359105312461660>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Araceli Chico Capote.

Curación de datos: Araceli Chico Capote, Lisandra Campbell Salomón, Ana Lidia Moreira León.

Análisis formal: Araceli Chico Capote, Lisandra Campbell Salomón, Ana Lidia Moreira León.

Investigación: Araceli Chico Capote, Lisandra Campbell Salomón, Miguel Estévez Del Toro, Ana Lidia Moreira León.

Metodología: Araceli Chico Capote, Lisandra Campbell Salomón, Miguel Estévez Del Toro, Ana Lidia Moreira León.

Administración del proyecto: Araceli Chico Capote, Miguel Estévez Del Toro.

Software: Araceli Chico Capote, Lisandra Campbell Salomón, Ana Lidia Moreira León.

Supervisión: Araceli Chico Capote, Miguel Estévez Del Toro.

Validación: Araceli Chico Capote, Lisandra Campbell Salomón, Ana Lidia Moreira León.

Visualización: Araceli Chico Capote, Lisandra Campbell Salomón, Ana Lidia Moreira León.

Redacción del borrador original: Lisandra Campbell Salomón, Miguel Estévez Del Toro, Ana Lidia Moreira León.

Redacción, revisión y edición: Araceli Chico Capote, Lisandra Campbell Salomón, Miguel Estévez Del Toro, Ana Lidia Moreira León.