



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO

TASA DE MORTALIDAD EN VASCULITIS ASOCIADA A ANCA  
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS  
2019 - 2021

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA

PRESENTADO POR  
PAMELA MAITE ARIAS PEÑA

ASESOR  
PERCY ROSSEL PERRY

LIMA, PERÚ

2022



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**USMP**  
UNIVERSIDAD DE  
SAN MARTIN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**TASA DE MORTALIDAD EN VASCULITIS ASOCIADA A ANCA  
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS  
2019 - 2021**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
PAMELA MAITE ARIAS PEÑA**

**ASESOR  
DR. PERCY ROSSEL PERRY**

**LIMA, PERÚ  
2022**

PAPER NAME	AUTHOR
<b>Arias_Pe%C3%B1a_Pamela_Tur.docx</b>	<b>PAMELA MAITE ARIAS PENA</b>

WORD COUNT	CHARACTER COUNT
<b>5810 Words</b>	<b>33047 Characters</b>

PAGE COUNT	FILE SIZE
<b>26 Pages</b>	<b>342.1KB</b>

SUBMISSION DATE	REPORT DATE
<b>Nov 3, 2022 9:57 PM GMT-5</b>	<b>Nov 3, 2022 9:59 PM GMT-5</b>

● **14% Overall Similarity**

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

- 11% Internet database
- 2% Publications database
- Crossref database
- Crossref Posted Content database
- 11% Submitted Works database

● **Excluded from Similarity Report**

- Bibliographic material



**DR. PERCY ROSSEL PERRY**

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la situación problemática

Las vasculitis sistémicas son un conjunto complejo de patologías crónicas distinguidas por el compromiso inflamatorio de los vasos sanguíneos, que comparten características fisiopatológicas, clínicas y laboratoriales; según la localización, pueden afectar a diferentes tamaños de vasos sanguíneos. Estas pueden presentarse como un proceso esencial o secundario a otra patología. Las enfermedades en las que la vasculitis es la causa fundamental se denominan vasculitis sistémicas primarias <sup>(1)</sup>. Las vasculitis sistémicas se clasifican según el Consenso Internacional de Chapel Hill (CHCC) <sup>(2)</sup>. La vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) es una de las vasculitis primarias que se presentan en su mayoría en las personas adultas <sup>(3)</sup>.

La tasa de incidencia ha ido aumentando en las últimas décadas, en un promedio de 20 a 40 / millón. Las vasculitis ANCA presentan una incidencia de 1 a 10 por millón, sobre todo en la población latinoamericana <sup>(4)</sup>. Las complicaciones y los factores de mal pronóstico van a variar dependiendo del tipo de vasculitis que se presente. El tratamiento por lo general involucra glucocorticoides y medicamentos inmunosupresores. El tratamiento debe ser individualizado según la edad, el género, el tipo y la severidad del compromiso de órganos y las preferencias de los pacientes, tiene como objetivo principal la remisión de la patología y la prevención de las complicaciones, así como, evitar la progresión de daño de órgano. Se puede lograr una remisión completa libre de fármacos, pero la recaída es común <sup>(5)</sup>. La mortalidad más alta se da durante el primer año después del diagnóstico; y usualmente las vasculitis asociadas a ANCA presentan mayores tasas de mortalidad. Los avances en el tratamiento han mejorado la morbi-mortalidad de los pacientes con vasculitis sistémica <sup>(6)</sup>.

La mortalidad de las vasculitis sistémicas primarias ha ido descendiendo en los últimos tiempos, sobre todo en el continente de Europa y América del norte,

cuyas cifras van dentro del 14-21% <sup>(7)</sup>. En América Latina las tasas de mortalidad no se encuentran actualizadas, debido a la falta de estudios <sup>(8)</sup>, pero las cifras presentan un promedio del 22% <sup>(9)</sup>. Nuestro país no es ajeno a la falta de esta información, por lo que no se cuenta con una data actual sobre la mortalidad de la misma.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la tasa de mortalidad en Vasculitis asociada a ANCA del Hospital Rebagliati durante 2019 - 2021?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Determinar la tasa de mortalidad en Vasculitis asociada a ANCA del Hospital Rebagliati durante 2019 – 2021.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

- Identificar los motivos más frecuentes de mortalidad en pacientes con Vasculitis asociada a ANCA del Hosp. Edgardo Rebagliati Martins durante 2019 – 2021.
- Determinar los factores de riesgo asociados a la mortalidad de la Vasculitis asociada a ANCA en el Hosp. Edgardo Rebagliati Martins durante 2019 – 2021.
- Describir las comorbilidades más comunes asociadas a la mortalidad de pacientes con Vasculitis asociada a ANCA del Hosp. Edgardo Rebagliati Martins durante 2019 – 2021.
- Identificar el porcentaje de pacientes con Vasculitis ANCA que fallecieron por la infección SARS-COV-2 en el Hosp. Edgardo Rebagliati Martins durante 2019 – 2021.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

El estudio aportará cifras actuales sobre la tasa mortalidad de las vasculitis ANCA positivo y las causas más frecuente que lo conllevan, así como, las comorbilidades asociadas. Además se desea dar pie a futuras investigaciones, que no solo abarquen datos estadísticos, sino también se realicen estudios experimentales que puedan contribuir a la disminución de mortalidad de la enfermedad en nuestra sociedad. Asimismo, se pretende servir de base de referencia para los diversos hospitales del Perú y dar a conocer el verdadero impacto que tiene esta enfermedad tan poco investigada en nuestra región.

### **1.4.2 Viabilidad y factibilidad**

Este proyecto es viable, ya que se cuenta con la autorización necesaria para su ejecución, tanto de la jefatura del departamento de enfermedades sistémicas como de la jefatura del servicio de Reumatología. No es necesario la autorización de los pacientes, porque los datos serán recopilados por medio de las historias clínicas y del sistema de estadística del Hospital Rebagliati. Para acceder a dicha base de datos, el trabajo de investigación será presentado a la comisión de investigación del nosocomio para su posterior aprobación. También se cuenta con el apoyo de 11 asistentes del servicio de Reumatología que laboran en dicho nosocomio.

El Hospital Rebagliati es un centro de referencia, y dispone de la afluencia apropiada de pacientes para obtener una muestra adecuada requerido para el objetivo de nuestro estudio, así mismo, el presupuesto necesario para la realización del proyecto es accesible para la investigación, por lo cual dicho proyecto también es factible.

## **1.5 Limitaciones**

El presente proyecto puede tener riesgo de sesgo de selección, debido a que durante los años 2019 al 2021, durante pequeños periodos de tiempo, no se contaba con el insumo para realizar la prueba serológica de ANCA.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Qing Z, en 2022, realizó el estudio: “Relación entre el género y la mortalidad a 1 año en pacientes con vasculitis ANCA: análisis retrospectivo y metanálisis de un solo centro”, donde emplearon la metodología, analizando a 84 pacientes con Vasculitis asociado a ANCA, de los cuales 33 eran mujeres y 51 eran varones. Obtuvieron como resultado a 14 personas fallecidas (12 hombres y 2 mujeres), de los cuales, 70 sobrevivieron durante el primer año. Llegando a la conclusión que los varones, presentan 1.54 veces de aumento en el riesgo de fallecer durante el 1er año después del diagnóstico, y los niveles elevados de creatinina, plaquetas y leucocitos; se han asociado a un mal pronóstico ( $P < 0,05$ ), por lo que recomienda que se debería realizar un seguimiento más estricto en los pacientes varones durante la etapa inicial del manejo <sup>(10)</sup>.

Dagostin M, en 2021, desarrolló una investigación, en Brasil, de tipo retrospectivo: “Predictores de mortalidad en vasculitis asociadas a ANCA”, cuya población de estudio fueron 128 pacientes brasileños, a los que le realizaron un seguimiento del año 2000 al 2018, fueron divididos en un grupo de muertos y otro de vivos en el 2018, y compararon la actividad de la enfermedad por medio del BVAS, el daño de órgano y parámetros de laboratorio durante su último control antes de fallecer. De los 128 pacientes, la investigación pudo determinar que, el 78.9% tuvo Granulomatosis con poliangeítis (GPA), y de los 25 pacientes que fallecieron, esto presentaron un mayor daño de órgano, actividad de enfermedad y dosis de glucocorticoides, así mismo, elevación de creatinina, hemoglobina, VSG y PCR. Se relacionó a la insuficiencia renal como factor que disminuía la supervivencia de los pacientes <sup>(11)</sup>.

En 2020, Luca Q, et al., desarrollaron la investigación: “Hemorragia alveolar en vasculitis asociada a ANCA: pronóstico a largo plazo y predictores de mortalidad”, en Italia, de tipo retrospectivo multicéntrico, por medio del análisis multivariable, que

contó con una población de 106 pacientes. La investigación tuvo como resultados que, el 57% era ANCA PR3 y un 72.6% presentaban compromiso renal, y el trabajo concluyó que las principales causas de fallecimiento en estos pacientes eran tanto la actividad de la enfermedad e infecciones asociadas, así mismo, destacaron que los predictores de mortalidad en los pacientes fueron: una edad >65 años y necesidad de asistencia respiratoria al momento en el que el paciente presentó el cuadro de hemorragia alveolar <sup>(12)</sup>.

Li H, en 2020, realizó un estudio: “La asociación de la proporción de neutrófilos a linfocitos con la mortalidad por todas las causas en pacientes chinos con vasculitis MPO-ANCA”, contó con una población de 188 pacientes, en quienes estudiaron la relación entre la proporción neutrófilos a linfocitos (NLR), al momento del diagnóstico y durante la enfermedad activa, donde utilizaron la metodología de tipo retrospectiva, por un análisis multivariado. Entre sus averiguaciones hallaron que existía un mayor tasa de muerte en los pacientes que tenían  $NLR \geq 9,53$ , que los que tenían  $NLR < 9,53$ , como dato adicional observaron que no hubo diferencia relevante en el daño renal entre los pacientes con  $NLR \geq 9,53$  y aquellos  $NLR < 9,53$  al momento del diagnóstico, por lo que concluyeron que la relación de la proporción de neutrófilos a linfocitos, es positiva con el valor del PCR y negativa en cuanto a los niveles séricos de C3 <sup>(13)</sup>.

En 2020, Min Y et al., desarrollaron la investigación: “Índice multivariable para evaluar la actividad y predecir la mortalidad por todas las causas en la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo”, en Corea del Sur, y se realizó a través de un análisis comparativo por medio de una regresión logística multivariable, con la revisión de 182 historias clínicas. La investigación identificó a pacientes vasculitis asociada a ANCA grave, los cuales, presentaban valores de plaquetas, neutrófilos, creatinina, VSG y PCR elevados, y los niveles de linfocitos hemoglobina y albumina disminuidos, por lo que, crearon una fórmula para AAV (MVIA) =  $0,6 \times (\text{Linfocitos} \leq 1430/\text{mm}^3) + 0,7 \times (\text{Hemoglobina} \leq 10,8 \text{ g/dl}) + 0,8 \times (\text{Creatinina} \geq 0,9 \text{ mg/dL})$ , que al aplicarla hallaron que los pacientes con vasculitis ANCA grave, presentaban al momento del diagnóstico un MVIA  $\geq 1,35$  a diferencia

de los que no la tenían (RR 4,432). Por lo que se concluyó que los pacientes con MVIA  $\geq 1,35$  presentaron una tasa de supervivencia baja, y el uso del índice multivariable para AAV podría valorar la actividad y predecir la mortalidad en pacientes con AAV <sup>(14)</sup>.

Zachary W et al., en 2020, realizaron un estudio: "Mortalidad por todas las causas y por causas específicas en las vasculitis asociadas a ANCA: global y según tipo de ANCA", donde emplearon una metodología de tipo cohorte de inicio consecutivo, contaron con una muestra de 484 pacientes, en quienes realizaron un seguimiento entre los años 2002 y 2017. Entre los resultados, se encontró que el 40% de los pacientes eran varones, 65% tenían ANCA MPO y el 65% presentaba compromiso renal, y fallecieron 130 pacientes. Dentro de las causas más frecuentes, se encontraron: enfermedad cardiovascular (7.1%), malignidad (5.9%) y las infecciones (4.1%). Concluyendo que los pacientes con ANCA-MPO presentaron mayor riesgo de fallecer por Enf. Cardiovascular y mayor compromiso renal, pero las enfermedades infecciosas también son causa de muerte en ambos tipos de ANCA, tanto MPO como PR3 <sup>(15)</sup>.

Dimitri T, en 2018, realizó un estudio: "Predictores tempranos de mortalidad al año en pacientes mayores de 65 años que presentan vasculitis renal asociada a ANCA", cuya metodología se basó en un estudio retrospectivo multicéntrico, realizado en seis hospitales que contaban con pacientes vasculitis asociada a ANCA con compromiso renal, durante el periodo 2002 – 2015. En el estudio se designó un FFS, puntuado como + 1 punto por cada factor de mal pronóstico que presentaba el paciente (edad > 65 años, compromiso cardíaco, compromiso gastrointestinal, Cr  $\geq 1.50$  y ausencia de compromiso de oídos, nariz y garganta. Entre los resultados principales encontramos una tasa de mortalidad del 19.5%, y la mayoría de estos fallecimientos ocurrieron durante los primeros 6 meses de enfermedad, por lo que concluyeron que los predictores tempranos de mortalidad con mayor frecuencia fueron la presencia de infecciones graves durante el primer mes de enfermedad y un FFS alta, por lo que recomendaron el uso de profilaxis antibiótica con cotrimoxazol y realizar un hallazgo precoz de infecciones <sup>(16)</sup>.

En 2018, Sabine J et al., desarrollaron la investigación: “Mortalidad en vasculitis necrotizantes sistémicas”, en Francia, un análisis retrospectivo del registro del French Vasculitis Study Group, donde incluyeron a 2217 pacientes (PAN 16%, GPA 41%, EGPA 22%, MPA 19%), diagnosticados antes de 1980, después del 2010, y también entre 1980 y 2010. La investigación determinó que los motivos de fallecimiento más frecuentes fueron: vasculitis, infecciones, patología cardiovascular y malignidad y la incidencia global de fallecidos fue 2,26 por 100 personas-año, con lo que concluyeron que la supervivencia general de los pacientes ha mejorado desde los años de 1980 con la disminución de las muertes relacionadas con vasculitis y las complicaciones cardiovasculares, pero la mortalidad relacionada con el cáncer permaneció constante <sup>(17)</sup>.

Ju Ann T, en 2017, realizó el estudio: “Mortalidad en vasculitis asociada a ANCA”, cuya metodología fue un meta-análisis de estudios observacionales de 10 estudios, publicados entre el 1966 hasta 2009, con una muestra de 3338 pacientes con vasculitis asociada a ANCA, donde analizaron el riesgo de mortalidad en pacientes con vasculitis asociada a ANCA en comparación con la población general, donde se hallaron 1091 muertes; con lo que concluyeron que el presentar la vasculitis ANCA aumentaba el riesgo de muerte en 2.7 veces más que la población normal, y se presentó en la mayoría de pacientes adultos mayores <sup>(18)</sup>.

En 2016, Dadoniené J, desarrolló la investigación: “Características clínicas y diferencias de supervivencia a largo plazo del grupo de vasculitis asociada a ANCA”, realizado en el Hospital Universitario de Vilna de Lituania, un estudio de tipo transversal; cuya población de estudio fueron 27 pacientes, durante el periodo 2001-2015. La investigación dio como resultados, una tasa de mortalidad de 18,5%, con un periodo de supervivencia entre los 126,6 meses, llegando a concluir que la esperanza de vida se elevó en los últimos 15 años y los factores de mal pronóstico eran: un BVAS con un puntaje alto al inicio de la enfermedad, y la asociación del *Staphylococcus Aureus* a una mayor tasa de mortalidad y riesgo de recaídas <sup>(19)</sup>.

Jan S et al., en 2016, realizaron el estudio: “Presentación clínica y evolución a largo

plazo de 144 pacientes con poliangeítis microscópica en una cohorte alemana monocéntrica”, cuya metodología fue una revisión retrospectiva desde el periodo 1991 y 2013, de los cuales 144 pacientes fueron evaluados durante 72 meses, para investigar la relación entre la presentación clínica y el resultado a largo plazo del daño crónico y la mortalidad en la vasculitis. Dentro de los hallazgos, se encontró que la mortalidad general fue de 1.4%, y los pacientes que presentaban enfermedad pulmonar intersticial fibrosante presentaron mayor grado de mortalidad (HR 4,04,  $P = 0,02$ ), por lo que concluyeron que los pacientes con poliangeítis microscópica parecen tener un fenotipo menos grave <sup>(20)</sup>.

## **2.2 Bases teóricas**

### **Vasculitis asociadas a Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos**

Las vasculitis asociadas a ANCA (VAA), son un conjunto de enfermedades que están asociadas a anticuerpos frente a los antígenos del citoplasma de los neutrófilos, sea la proteinasa 3 o la mieloperoxidasa, estos anticuerpos van a ir dirigidos contra los vasos de pequeño y mediano grosor, causando con mayor frecuencia daño a nivel nasosinusal, pulmonar y renal. Las vasculitis asociadas a ANCA tienen un curso clínico muy variable y pueden ser potencialmente mortal <sup>(21)</sup>.

**Incidenia:** En aumento durante las últimas 4 décadas, debido al mejor reconocimiento de los casos. La incidencia máxima se da entre los 65 y los 74 años. Con una incidencia anual de 10 a 20 casos por 1 millón de personas <sup>(22)</sup>.

**Epidemiología:** Con una relación hombre: mujer /1.48:1, con leve predominio masculino. Las VAA son más frecuentes en las poblaciones de raza blanca. En el sur de Europa y Japón predominan las Poliangeítis Microscópica (MPA), mientras que en el resto de la población las Granulomatosis con poliangitis (GPA) son las más frecuentes. La Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (EGPA) es la menos frecuente de las vasculitis ANCA.

No se han hallado desencadenantes claros, pero la exposición ambiental (sílice), las infecciones (*Staphylococcus Aureus*) y los fármacos pueden ser factores desencadenantes para el desarrollo de la enfermedad. La carga genética predispone al desarrollo de la enfermedad <sup>(22,23)</sup>.

## **Manifestaciones Clínicas**

### **Granulomatosis con Poliangeítis (GPA)**

La GPA se caracteriza por una inflamación granulomatosa necrosante perivascular, puede iniciar con síntomas inespecíficos o una inflamación a nivel de la vía respiratoria superior, para posteriormente desarrollarse como una vasculitis sistémica sea en semanas, meses o años, produciéndose como resultado una glomerulonefritis (GMN) o hemorragia alveolar. La GMN puede presentarse en numerosos pacientes al momento del diagnóstico. La biopsia, se caracteriza por ser pauciimune, con áreas de necrosis y presencia de medias lunas.

Es común la epistaxis, la rinorrea mucopurulenta, las costras duras en cavidad nasal y dolor a nivel de los senos paranasales. Es infrecuente la perforación y la deformidad en “silla de montar” del tabique nasal. Cursa con compromiso ocular, la conjuntivitis y la epiescleritis son frecuentes. A diferencia de la vasculitis retiniana o la uveítis que son menos frecuentes.

A nivel cutáneo, se presenta la purpura, las pápulas, las vesículas, las úlceras, la isquemia digital, los nódulos subcutáneos y la lividez racemosa. En el pulmón se pueden producir nódulos pulmonares, que se necrosan y cavitan comúnmente, siendo asintomáticos o produciendo cuadros de tos. La hemorragia alveolar, se caracteriza por disnea y hemoptisis, suele ser una complicación mortal. También es habitual la presentación de una neuropatía periférica que puede presentarse como una polineuropatía sensitiva o una mononeuritis múltiple. Los pacientes podrían tener problemas cardiacos o digestivos, pero estos son muy infrecuentes (24).

### **Poliangeítis microscópica (MPA)**

La MPA y la GPA comparten similitudes en el cuadro clínico, tanto los síntomas inespecíficos y los osteomusculares, así como, la vasculitis cutánea, la neuropatía y el riesgo de desarrollar hemorragia alveolar serán similares. El compromiso ocular no es habitual. La MPA muestra con frecuencia fibrosis pulmonar y mayor compromiso renal con un daño histológico mucho peor, y un grado de insuficiencia renal más severo (25).

## **Granulomatosis Eosinófila con poliangeítis (GEPV)**

Posee características principales como el asma y la eosinofilia periférica, insuficientes para realizar el diagnóstico, por ende, se requieren de otros criterios clínicos para llegar al diagnóstico. Los primeros síntomas suelen ser inespecíficos, tanto el compromiso cutáneo (urticaria y las vasculitis cutáneas) como de la vía respiratoria superior, tienen un carácter “alérgico”, pocas veces destructivo. Son inusuales las complicaciones mortales como la GMN y la hemorragia alveolar, estas se asocian con frecuencia a la presencia de los ANCA - MPO. La neuropatía, en particular la mononeuritis múltiple es útil para distinguir la GEPV de un síndrome hipereosinófilo (SHE) <sup>(26)</sup>.

## **Pruebas Diagnósticas**

Los ANCA (Patrón c-ANCA “PR3” y Patrón p-ANCA “MPO”), son anticuerpos específicos para el diagnóstico <sup>(31)</sup>. Una biopsia positiva para AAV es eficaz para el diagnóstico inicial o seguimiento de la recurrencia de la enfermedad. El hallazgo de la GMN paucimune o la vasculitis necrotizante en cualquier órgano, confirma el diagnóstico. El rendimiento diagnóstico varía según el órgano biopsiado <sup>(21)</sup>.

## **Tratamiento**

El tratamiento de primera opción son los glucocorticoides (GC) e inmunosupresores (IS), con alto riesgo de efectos secundarios. Se puede alcanzar la remisión completa de la enfermedad, pero la recaída es común, incluso los pacientes pueden recaer años después de lograr la remisión, incluso comprometiendo a nuevos órganos. La inducción de remisión del AAV que amenaza los órganos o la vida, se realiza con la combinación de corticoides y ciclofosfamida o rituximab. El uso de ciclofosfamida en EGPA es menos frecuente.

El rituximab está indicado como primera línea, en caso el paciente desee preservar su potencial reproductivo, ya que la ciclofosfamida se asocia con una reducción de la fertilidad, tanto en varones como en mujeres.

La inducción de la remisión de AAV que no amenazan los órganos, es a través de

la combinación de glucocorticoides y metotrexato o micofenolato mofetilo.

A excepción de los siguientes casos:

- Afectación meníngea
- Enfermedad retro-orbital
- Compromiso cardíaco o mesentérico
- Mononeuritis múltiple de aparición aguda
- Hemorragia pulmonar

El metotrexato puede usarse como opción alterna a la ciclofosfamida, cuando el compromiso es menos severo y con una función renal normal.

El tratamiento de las recaídas no graves se maneja con un aumento momentáneo de dosis de corticoides, y en su mayoría se logra restablecer la remisión de la enfermedad. El intercambio de plasma está indicado en la Glomerulonefritis rápidamente progresiva o la hemorragia alveolar difusa severa en el contexto de una enfermedad nueva o recurrente.

Para mantener la remisión, tenemos como primera línea a la azatioprina sobre el micofenolato mofetilo. La leflunomida se considera para de segunda línea en casos de intolerancia a la azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetilo o rituximab. La limitación precoz de la medicación, se correlaciona con un mayor riesgo de recaída, ya que está debe durar por lo menos 24 meses posterior al tratamiento de inducción. La adición de Trimetoprim / sulfametoxazol al mantenimiento disminuye el riesgo de recaídas en el GPA.

Los pacientes refractarios a la terapia de inducción, deben rotar de ciclofosfamida a rituximab o de rituximab a ciclofosfamida. La enfermedad refractaria se describe como la no respuesta al tratamiento, ya sea, por una reducción no menor al 50% en el puntaje de actividad de la enfermedad (BVAS), luego de 6 semanas de tratamiento, o una enfermedad crónica y persistente por la presencia de uno o tres elementos menores en la puntuación de actividad de la enfermedad luego de 12 semanas de tratamiento.

Durante el seguimiento, se debe realizar el examen clínico y laboratorial, cada 1 a 3 meses, con la finalidad de detectar un nuevo compromiso en otros órganos <sup>(27)</sup>.

## **Pronóstico**

Existe un alto riesgo de complicaciones, tanto por el proceso inflamatorio como por el tratamiento inmunosupresor. Las complicaciones renales, otorrinolaringológicas y relacionadas con el tratamiento (diabetes, enfermedad cardiovascular, osteoporosis y malignidad) y el daño de órgano, aumentan con el tiempo. Los pacientes tienen gran riesgo de enfermedad cardiovascular. También existen factores no dependientes del resultado cardiovascular: mayor edad, hipertensión diastólica y PR3-ANCA.

Al ser la AAV una enfermedad que suele recurrir, cada recaída tiene la posibilidad de aumentar la morbilidad, por lo que es esencial predecir una recaída de manera temprana <sup>(21,27)</sup>.

### 2.3 Definición de términos básicos

**Mortalidad:** Expresa el número de defunciones en una localidad en un período fijo (28).

**Vasculitis sistémica:** Son un conjunto de enfermedades que producen inflamación a nivel de las paredes de los vasos, causando daño tisular (29).

**ANCA:** Son anticuerpos dirigidos contra los antígenos en gránulos de neutrófilos o lisosomas de monocitos, la presencia de ANCA se describe como dos patrones principales: citoplasmático (cANCA) y perinuclear (pANCA) (30).

**Actividad de enfermedad:** Se puede medir por medio del índice de actividad de la vasculitis de Birmingham, y puede utilizarse para controlar el avance de la patología y la respuesta al tratamiento (31).

**Daño de órgano:** Es una cicatriz irreversible causada por un proceso inflamatorio que representa la carga acumulada de morbilidad de la enfermedad o su tratamiento, nos ayuda a diferenciarla de la actividad de la enfermedad (31).

**Glucocorticoides (GC):** Son hormonas que poseen actividad inmunosupresora, ya que ayudan a disminuir la inflamación al regular la actividad de los leucocitos (32).

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación:

El trabajo prescindió de hipótesis.

Variables	Definición	Categoría y su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Vasculitis asociada a ANCA	Grupo de enfermedades caracterizada por el compromiso de vasos de pequeño y mediano calibre	Cualitativa	Diagnóstico en historia clínica	Nominal	1: MPA 2: MPO 3: EGPA	Historia clínica
ANCA	Autoanticuerpos que se dirigen contra las proteínas de los neutrófilos	Cualitativa	Dosaje de ANCA	Nominal	1: PR3 2: MPO	Historia clínica
Edad	Tiempo que ha vivido desde que nació	Cualitativa	Años	Nominal	1: <65 años 2: ≥65 años	Historia clínica
Infección	Patología causada por la invasión de microorganismos	Cualitativa	Presencia de fiebre con cultivo positivo	Nominal	0: Ausente 1: Presente	Historia clínica
SARS-COV-2	Virus que causa la enfermedad por coronavirus	Cualitativa	Prueba antigénica o molecular positiva	Nominal	0: Ausente 1: Presente	Historia clínica
Actividad de la enfermedad	Cuadro de inflamación sistémica que causa daño de órgano	Cualitativa	Birmingham vasculitis activity score	Ordinal	0: Ausente 1: Leve 2: Moderada 3: Severa	Historia clínica
Daño de órgano	Consecuencia irreversible del proceso inflamatorio	Cualitativa	Antecedente en historia clínica	Nominal	0: Ausente 1: Presente	Historia clínica
Insuficiencia Renal	Síndrome clínico caracterizado por una baja de la función renal	Cualitativa	Creatinina sérica	Ordinal	0: Ninguna 1: AKI - I 2: AKI - II 3: AKI - III	Historia clínica
Comorbilidades	Dos o más enfermedades que ocurren en la misma persona	Cualitativa	Antecedente en historia clínica	Nominal	0: Ninguna 1: Enfermedad cardiovascular 2: Diabetes Mellitus 3: Osteoporosis 4: Malignidad 5: Otros	Historia clínica

### 3.2 Variables y su definición operacional

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Diseño metodológico

**Según la intervención del investigador:** Observacional, debido a que se no realizará una intervención, ya que se recopilarán datos ya escritos.

**Según el alcance:** Descriptivo, porque se relatan hechos descritos en las historias clínicas.

**Según el número de mediciones de las variables:** Transversal, se realizará durante el periodo 2019-2021

**Según el momento de la recolección de datos:** Retrospectivo, los datos serán recopilados de años anteriores a la realización de este proyecto.

### 4.2 Diseño muestral

#### **Población universo**

Todos los asegurados del Hospital Rebagliati Martins con el diagnóstico de Vasculitis asociado a ANCA.

#### **Población de estudio**

Todo paciente que cuente con un acta de defunción registrado en el Hospital Rebagliati en el periodo 2019 – 2021 y que posea como diagnóstico definitivo a la vasculitis asociada a ANCA.

#### **Criterios de elegibilidad**

##### **De inclusión**

- Pacientes con acta de defunción emitida en el Hospital Rebagliati durante el periodo 2019- 2021.
- Pacientes que cuenten con el diagnóstico definitivo de vasculitis asociada a ANCA comprobado en la historia clínica.
- Pacientes varón o mujer, que sea mayor de 14 años al momento de la defunción.
- Pacientes que tengan una historia clínica completa y accesible.

##### **De exclusión**

- Pacientes que cuenten con el diagnóstico presuntivo de vasculitis asociada a ANCA o el diagnóstico no se pueda comprobar en la historia clínica.

- Pacientes que no cuenten con la historia clínica completa ni accesible.

### **Tamaño de muestra**

La muestra será censal.

### **Muestreo**

Se obtendrá el registro de los pacientes que fallecieron y tenían el diagnóstico de vasculitis asociado a ANCA, durante el periodo 2019 - 2021 que se encuentra en la base estadística del Hospital Rebagliati, asimismo, se filtrarán a las personas que no cumplan los criterios de inclusión antes expuestos.

### **4.3 Técnicas de recolección de datos**

Se realizará el vaciamiento de datos extraídos de las historias en una ficha de recolección de datos.

### **Instrumentos de recolección y medición de variables**

La recolección de datos, se realizará por medio de una ficha de registro.

### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

La información para el procesamiento de los datos será obtenida por medio de la revisión de historias clínicas de aquellos pacientes que se encuentren dentro del registro que será brindado por el área de estadística. Dicha información será recopilada en una base de datos, la cual será procesada por medio del programa SSPS 25. Los resultados serán expuestos a través de tablas y representaciones gráficas como: gráficos circulares o en barras, histogramas.

### **4.5 Aspectos éticos**

El presente proyecto no requiere de consentimiento informado, y toda la información necesaria para la realización de este proyecto será proporcionada por la institución, previa aprobación por el comité de investigación del Hospital Rebagliati Martins. La base de datos que se generará de la recopilación de información, solo será manejada por el autor de esta investigación, para así, proteger la privacidad de los datos.

## CRONOGRAMA

FASES \ MESES	2021		2022				
	11	12	1	2	3	4	5
Aprobación del proyecto de	X						
investigación							
Recolección de datos		X	X	X			
Procesamiento y análisis de datos					X	X	
Elaboración del informe							X

## PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo, será necesaria la implementación de lo siguiente:

<b>CONCEPTO</b>	<b>MONTO ESTIMADO (Soles)</b>
Impresiones	30.00
Internet	150.00
Material de escritorio	17.00
Adquisición de software	500.00
Logística	40.00
Movilidad	1000.00
<b>TOTAL</b>	<b>1737.00</b>

## **FUENTES DE INFORMACIÓN**

1. Kelley y Firestein. Tratado de Reumatología, 10.<sup>a</sup> ed. Gary Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, Iain B. McInnes and James R. O'Dell. Capítulo 87: Calsificación y epidemiología de las vasculitis sistémicas. Pág. 1512-1519.
2. J C Jennette 1, R J Falk, P A Bacon, N Basu, M C Cid, F Ferrario. Et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013 Jan; 65 (1):1-11.
3. Bradley Pittam, Sonal Gupta, Ashar E. Ahmed, David M. Hughes, and Sizheng Steven Zhao. The prevalence and impact of depression in primary systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int. 2020; 40(8): 1215–1221.
4. Marc C. Hochberg, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman. Rheumatology —Sixth edition. Capítulo Clasificación y epidemiología de las vasculitis. Pág. 1327-1342.
5. Jatwani S, Goyal A. Vasculitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545186/>.
6. R. Phillip, R. Luqmani. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. Clin Exp Rheumatol 2008; 26 (Suppl. 51): S94-S104.
7. Alvise Berti, Christian Dejaco. Update on the epidemiology, risk factors, and outcomes of systemic vasculitides. Best Practice & Research Clinical Rheumatology xxx (2018) 1-24, Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.09.001>.
8. Dra. Lilia E. Chércoles Cazate y Dra. Juana Adela Fong Estrada. Algunas especificidades sobre las vasculitis. MEDISAN 2016; 20(11):2395.
9. Carlos D. Ochoa, Fabián Ramírez, Gerardo Quintana, Carlos Toro, Carlos Cañas, et al. Epidemiología de las vasculitis primarias en Colombia y su relación

con lo informado para Latinoamérica. Rev.Colomb.Reumatol. VOL. 16 No. 3, Septiembre 2009, pp. 248-263.

10. Zhu, Qing et al. "Relationship Between Gender and 1-Year Mortality in ANCA-Associated Vasculitis Patients: A Single-Center Retrospective Analysis and Meta-Analysis." *Frontiers in medicine* vol. 9 945011. 13 Jul. 2022, Disponible en: doi:10.3389/fmed.2022.945011.

11. Dagostin, Marilia A. MD; Nunes, Sergio LO MD; Shinjo, Samuel K. PhD; Pereira, Rosa MR PhD . Predictores de mortalidad en vasculitis asociadas a ANCA: Experiencia de una cohorte monocéntrica brasileña de un centro de reumatología. *Medicina*: 23 de diciembre de 2021 - Volumen 100 - Número 51 - p e28305. Disponible en: doi: 10.1097/MD.00000000000028305.

12. Luca Quartuccio, Milena Bond, Miriam Isola, Sara Monti, Mara Felicetti, Federica Furini, Stefano Murgia, Alvise Berti, Elena Silvestri, Giulia Pazzola, Enrica Bozzolo, Pietro Leccese, Bernd Raffener, Simone Parisi, Ilaria Leccese, Francesco Cianci, et al. Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: Long-term outcome and mortality predictors. *Journal of Autoimmunity*, Volume 108, 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102397>.

13. Huang, Li et al. "The association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with all-cause mortality in Chinese patients with MPO-ANCA associated vasculitis." *Clinical and experimental medicine* vol. 20,3 (2020): 401-408. Disponible en: doi: 10.1007/s10238-020-00629-0.

14. Min Young, Kevin Kim, et al. "Multivariable index for assessing the activity and predicting all-cause mortality in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis." *Journal of clinical laboratory analysis* vol. 34,1 (2020): e23022. doi:10.1002/jcla.23022.

15. Wallace, Zachary S et al. "All-cause and cause-specific mortality in ANCA-associated vasculitis: overall and according to ANCA type." *Rheumatology (Oxford, England)* vol. 59,9 (2020): 2308-2315. doi:10.1093/rheumatology/kez589.

16. Titeca-Beauport, D., Francois, A., Lobbedez, T. et al. Predictores tempranos de mortalidad a un año en pacientes mayores de 65 años que presentan vasculitis renal asociada a ANCA: un estudio retrospectivo y multicéntrico. *BMC Nephrol* 19, 317 (2018). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1102-3>.
17. Sabine Jardel, Xavier Puéchal, Alain LeQuellec, Christian Pagnoux, Mohamed Hamidou. Mortality in systemic necrotizing vasculitides: A retrospective analysis of the French Vasculitis Study Group registry. *Autoimmunity Reviews*. Volume 17, Issue 7, July 2018, Pages 653-659 July 2018.
18. Tan, Ju Ann et al. "Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 76,9 (2017): 1566-1574. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210942.
19. Dadonienė J, Kumžaitė G, Mačiulytė R, Miltinienė D. Características clínicas y diferencias de supervivencia a largo plazo del grupo de vasculitis asociada a ANCA: un estudio transversal de 27 pacientes. *Acta Med Litu*. 2017; 24 (2): 107-112. doi: 10.6001 / actamedica.v24i2.3491.
20. Jan H. Schirmer, Marvin N. Wright, Reinhard Vonthein, Kristine Herrmann, Bernhard Nölle, Marcus Both, Frank O. Henes, Andreas Arlt, Wolfgang L. Gross, Susanne Schinke, Eva Reinhold-Keller, Frank Moosig, Julia U. Holle , Presentación clínica y resultado a largo plazo de 144 pacientes con poliangeítis microscópica en una cohorte alemana monocéntrica, *Reumatología* , Volumen 55, Número 1, enero de 2016, Páginas 71–79, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev286>.
21. Kitching, AR, Anders, HJ., Basu, N. et al. Vasculitis asociada a ANCA. *Nat Rev Dis Primers* 6, 71 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0204-y>
22. Jain K, Jawa P, Derebail VK, Falk RJ. Treatment Updates in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies (ANCA) Vasculitis. *Kidney360*. 2021 Apr;2(4):763-770. doi: 10.34067/kid.0007142020.
23. Watts, RA, Hatemi, G., Burns, JC et al. *Epidemiología mundial de las*

vasculitis. *Nat. Rev. Rheumatol* 18, 22–34 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00718-8>

24. Garlapati P, Qurie A. Granulomatosis con poliangeitis. Publicación de StatPearls; enero 2022. [Internet: Actualizado el 7 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557827/>

25. Jain V, Tiwari V. Poliangeitis microscópica. Publicación de StatPearls; enero 2022. [Internet: Actualizado el 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531484/>

26. Furuta, Shunsuke et al. “Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.” *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* vol. 68,4 (2019): 430-436. doi:10.1016/j.alit.2019.06.004

27. M Yates, R A Watts, I M Bajema, M C Cid, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133.

28. Instituto Nacional de Cáncer. Diccionario de cáncer del NCI: Mortalidad. [Internet: Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/mortalidad>].

29. Peter A. Merkel, MD, MPH. Visión general y abordaje de las vasculitis en adultos. 2020 UpToDate. Última actualización: 01 de marzo de 2019.

30. Suwanchote S, Rachayon M, Rodsaward P, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and their clinical significance. *Clin Rheumatol*. 2018;37(4):875-884. doi:10.1007/s10067-018-4062-x.

31. Suppiah R, Flossman O, Mukhtyar C, et al. Medición del daño en la vasculitis sistémica: una comparación del índice de daño por vasculitis con el índice de evaluación de daño combinado. *Ann Rheum Dis* . 2011; 70 (1): 80-85. doi: 10.1136

/ ard.2009.122952.

32. Hardy, RS, Raza, K. & Cooper, MS Glucocorticoides terapéuticos: mecanismos de acción en enfermedades reumáticas. *Nat Rev Rheumatol* 16, 133-144 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0371-y>.

## **ANEXOS**

## 1. Matriz de consistencia

Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
¿Cuál es la tasa de mortalidad en vasculitis asociada a ANCA del Hosp. Rebagliati durante 2019 - 2021?	<p><b>General</b> Determinar la tasa de mortalidad en vasculitis asociada a ANCA del Hosp. Rebagliati durante 2019 – 2021.</p> <p><b>Específicos</b> Identificar las causas más frecuentes de mortalidad en pacientes con Vasculitis ANCA del HNERM durante 2019 – 2021.</p> <p>Determinar los factores de riesgo asociados a la mortalidad de la Vasculitis asociada a ANCA en el HNERM durante 2019 – 2021.</p> <p>Describir las comorbilidades más comunes asociadas a la mortalidad de los pacientes con Vasculitis ANCA del HNERM durante 2019 – 2021.</p> <p>Identificar el porcentaje de pacientes con Vasculitis ANCA que fallecieron por la infección SARS-COV-2 en el HNERM durante 2019 – 2021.</p>	El presente proyecto de investigación prescindió de hipótesis	El proyecto es observacional, retrospectivo, tipo descriptivo y transversal.	<p>Todo paciente que cuente con un acta de defunción registrado en el Hosp. Rebagliati durante el periodo 2019 – 2021 y que posea como diagnóstico definitivo a la vasculitis asociada a ANCA.</p> <p>La información será obtenida de las historias clínicas. Los datos serán recopilados en una base, la cual será procesada por el programa SSPS 25.</p>	Ficha de recolección de datos.

## 2. Instrumento de recolección de datos

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Sexo: Femenino  Masculino
  2. Edad: < 65 años  ≥65 años
  3. ¿Qué tipo de vasculitis asociada a ANCA presenta el paciente?  
GPA  MPA  EGPA
  4. ¿Grado de actividad?  
Inactivo  Leve  Moderado  Severo
  5. ¿La vasculitis le había causado daño de órgano al paciente?  
SI  NO
  6. ¿El paciente presentaba daño renal?  
SI  NO
  7. ¿Paciente presentó algún tipo de infección asociada al momento de fallecer?  
SI  NO
  8. ¿Paciente presentó infección por SARS-COV2 al momento de fallecer?  
SI  NO
  9. ¿Paciente presentó alguna patología crónica asociada? ¿Cuáles son?  
SI  NO
- |                        |                          |                    |                          |
|------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|
| Diabetes Mellitus      | <input type="checkbox"/> | TBC                | <input type="checkbox"/> |
| Cáncer                 | <input type="checkbox"/> | VIH                | <input type="checkbox"/> |
| Anemia                 | <input type="checkbox"/> | Enf Cardiovascular | <input type="checkbox"/> |
| Insuficiencia Hepática | <input type="checkbox"/> | Hipoalbuminemia    | <input type="checkbox"/> |
| Osteoporosis           | <input type="checkbox"/> | EPID               | <input type="checkbox"/> |