



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

“Factores asociados a mal pronóstico en granulomatosis con poliangeítis”

TESIS QUE PRESENTA:

Dr. Juan Arsenio Cruz Sánchez

Para obtener el Diploma de la Especialidad en:

Reumatología

TUTORES:

Dr. Mario Pérez Cristóbal

Dr. Gabriel Jose Horta Baas



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

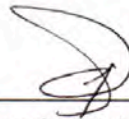
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE LA TESIS:

"Factores asociados a mal pronóstico en granulomatosis con poliangitis"

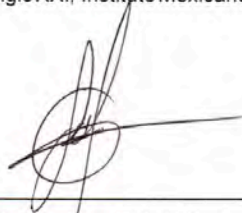


Dra. Diana Graciela Menez Díaz

Jefe de División de Educación en Salud

UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

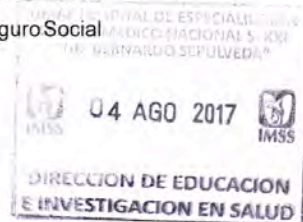


Dr. Jose Ramiro Hernández Vásquez

Profesor titular del curso de Especialización en Reumatología

UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social



Dr. Mario Pérez Cristobal

Tutor de Tesis

Médico Adscrito al servicio de Reumatología

UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **23/06/2017**

DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FACTORES ASOCIADOS A MAL PRONÓSTICO EN GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3601-147

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECMIENTOS.

Al servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Dra. Leonor Adriana Barile Fabris, Dra. Margarita Portela Hernández, Dr. Jose Ramiro Hernández Vásquez, Dr. Miguel Angel Vásquez Zaragoza, Dr. Francisco Javier Jimenez Balderas, Dra. Rocio Catana, Dra. Astrid Ramirez, Dra. Alina Hernández, quienes siempre me dirigieron con sus enseñanzas para mi formación como especialista en reumatología.

Con especial agradecimiento al Dr. Mario Pérez Cristobal por sus enseñanzas y valioso apoyo para la realización de este trabajo tipo tesis como tutor.

Al Dr. Gabriel Jose Horta Baas por su valioso apoyo para la realización de este trabajo tipo tesis como tutor.

Agradezco a mi esposa Fabiola Garcia Berumen por todo su apoyo y amor, que me ha brindado en todo momento, así como a nuestra hija Fernanda Regina Cruz Garcia por ser una bendición en nuestra vida.

A mis compañeros y amigos de generación Martin, Pamela y kitzia.

CONTENIDO

Resumen.....	06
Antecedentes	08
Planteamiento del problema	12
Justificación.....	12
Objetivo	13
Materiales y métodos	13
Descripción del estudio	18
Aspectos éticos	21
Resultados	22
Discusión.....	27
Conclusiones.....	28
Bibliografía	29
Anexos	31

RESUMEN

Introducción. La Granulomatosis con poliangitis (GPA) es una vasculitis de vaso pequeño asociada a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA), el VDI (índice de daño en vasculitis) es una escala de medición de daño acumulado en este tipo de pacientes.

Objetivo: Identificar los factores asociados a mal pronóstico en Granulomatosis con poliangitis.

Material y métodos: Se realizó estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico. Se incluyeron pacientes del servicio de reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cumplieron con criterios de clasificación del American College Rheumatology (ACR) de 1990 para Granulomatosis con poliangitis (GPA) (anteriormente llamada Granulomatosis de Wegener) de marzo a julio del 2017 que contaron con expediente clínico completo y que se encontraban en seguimiento en la consulta de reumatología. A todos los pacientes se les calculó la escala de daño VDI y se dividió en dos grupos: grupo A sin daño y grupo B con daño \geq a 1 para el análisis comparativo, además se incluyó como variable el número de hospitalizaciones durante el seguimiento donde se realizó análisis comparativo con la finalidad de buscar factores asociados a mal pronóstico es decir a mayor daño.

Resultados: Se revisó un total de 46 expedientes clínicos completos de pacientes con GPA, de los cuales 25 (54.4 %) correspondieron al sexo femenino y 21 (45.6 %) al masculino, la edad promedio fue de 50 ± 13 años, el tiempo medio de evolución de la GPA fue de 6.3 ± 3.4 años. La presencia de daño crónico en los pacientes con vasculitis se asoció con un mayor número de hospitalizaciones y un BVAS con una puntuación alta al inicio de la enfermedad también se asoció a un desenlace de mayor daño crónico, siendo ambas estadísticamente significativas.

Conclusiones: En nuestro estudio se evaluaron múltiples variables para buscar asociación con mal pronóstico, sin embargo solo dos variables correlacionaron que fueron mayor número de hospitalizaciones y BVAS mayor al inicio de la enfermedad con diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con daño y sin daño medido por VDI. Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron hipertensión y diabetes, y los órganos más frecuentemente afectados medidos por VDI fueron vía respiratoria alta, neurológico y renal.

1.-DATOS DEL ALUMNO	
Apellido Paterno	Cruz
Apellido Materno	Sánchez
Nombre(s)	Juan Arsenio
Teléfono	55 16283678
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina
Especialidad	Reumatología
Número de cuenta	516210674
2.-DATOS DE LOS ASESORES	
1.-	Mario Pérez Cristobal
2.-	Gabriel Jose Horta Baas
3.-DATOS DE LA TESIS	
Título	Factores asociados a mal pronóstico en granulomatosis con poliangitis
Número de Páginas	
Año	2017
Número de Registro	R-2017-3601-147

Antecedentes

Las vasculitis sistémicas son enfermedades inflamatorias poco frecuentes, crónicas y progresivas. Estas patologías se clasifican de acuerdo al tamaño del vaso sanguíneo afectado: grande, mediano y pequeño; las vasculitis de pequeño vaso pueden estar asociadas con los anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y también a complejos inmunes. Las vasculitis asociadas a ANCA incluyen la Granulomatosis con Poliangeítis (Granulomatosis de Wegener), Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (Síndrome de Churg–Strauss) y Poliangeítis Microscópica, de acuerdo a la Conferencia Internacional del Consenso de Chapel Hill sobre la Nomenclatura de las vasculitis sistémicas (1-3).

La Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) está caracterizada por afección del tracto respiratorio y renal, debido a vasculitis necrozante sistémica con inflamación granulomatosa (4). La incidencia anual es de 5 a 10 casos por millón de habitantes, no existe diferencia en cuanto al género y es más común en la raza blanca. Los criterios de clasificación para esta enfermedad son los establecidos por el ACR (American College of Rheumatology) de 1990 y comprenden los siguientes: a) inflamación nasal u oral: definida por la presencia de úlceras orales y secreción nasal purulenta o hemorrágica, b) alteraciones en la radiografía de tórax: definidas por la presencia de nódulos o infiltrados pulmonares no migratorios, c) sedimento urinario con microhematuria, d) presencia de inflamación granulomatosa en la biopsia de una arteria o arteriola; se requieren al menos dos criterios para definir a un paciente con GPA, con una sensibilidad del 88 % y especificidad del 92 % (5-6).

El tratamiento de la GPA se divide en dos fases: una inicial o denominada de inducción a la remisión que implica medicamentos inmunosupresores de manera intensiva con la finalidad de controlar la actividad de la enfermedad, posteriormente la segunda fase de mantenimiento que es menos intensiva y cuyo objetivo es mantener la remisión de la enfermedad. En el seguimiento de estos pacientes, es necesaria la evaluación de la actividad de la enfermedad, el estado funcional y el daño acumulado, este último se define como la pérdida o disfunción irreversible de tejidos u órganos relacionados con la enfermedad o al tratamiento. El índice de daño por vasculitis (VDI) es la primera herramienta de evaluación validada para determinar el daño irreversible en las vasculitis sistémicas y se ha utilizado en diferentes cohortes para describir las características y la asociación de daño, recaídas y supervivencia; esto ha sido estudiado en algunos países como Turquía en donde se observó que el daño temprano estaba directamente relacionado con el pronóstico, desenlace y supervivencia de los pacientes, estos tenían menos recaídas asociadas a la enfermedad sin embargo presentaban secuelas y daño

irreversible específico en los órganos relacionados a la terapia intensiva inmunosupresora. En el contexto de la afección crónica, se hace cada vez más importante monitorear la enfermedad en términos de inflamación activa que requiere inmunosupresión y daño acumulado el cual no responderá al tratamiento inmunosupresor (7-9).

El VDI es una herramienta validada para la evaluación del daño en las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA. Las ventajas de este índice son la buena confiabilidad, fácil de completar y es una medida de resultado ampliamente aceptada en ensayos clínicos. Cualquier descripción de la enfermedad crónica requiere múltiples componentes, incluyendo una evaluación del daño, la actividad de la enfermedad, la mortalidad, la calidad de vida y los costos de atención médica. Aunque los ensayos clínicos se centran frecuentemente en las medidas de la actividad de la enfermedad, el daño representa el resultado a largo plazo experimentado por los pacientes y la prevención del daño acumulado debería ser objetivo importante a largo plazo de cualquier terapia de vasculitis (10-12).

Datos del grupo europeo para el estudio de vasculitis (EUVAS) han arrojado información de las manifestaciones de daño más frecuentes a los 6 meses del diagnóstico como la proteinuria, disminución de la tasa de filtración glomerular, costras nasales, pérdida auditiva y neuropatía periférica. A largo plazo se observó mayor incidencia de hipertensión arterial, osteoporosis, malignidad y diabetes mellitus tipo 2. El daño relacionado al tratamiento con glucocorticoides, incluye diabetes, osteoporosis y cataratas; estas alteraciones impactan de forma negativa en el pronóstico de estos pacientes (13-15).

En algunos estudios se ha observado una disminución en la supervivencia de los pacientes con vasculitis cuando existe daño basal, retraso en el inicio del tratamiento y una concentración elevada de creatinina sérica. Los factores predictivos básicos de la reducción de la supervivencia fueron la edad más alta, la dependencia de diálisis y la presencia de daño orgánico. La insuficiencia renal crónica en etapa terminal se presentó más frecuentemente cuando los pacientes tenían una función renal reducida desde el inicio de la enfermedad. El tratamiento prolongado con dosis altas de prednisona y ciclofosfamida contribuyó significativamente a la morbilidad tardía. Una medida importante de los futuros enfoques terapéuticos será su capacidad para reducir el daño acumulado en el tiempo (16-17).

Los factores asociados a mal pronóstico son diferentes en algunas poblaciones estudiadas, son pocos los estudios que evalúan los factores pronósticos, en nuestro estudio se pretende medir los factores asociados a mal pronóstico es decir mayor daño establecido.

Definimos mal pronóstico cuando el paciente presenta daño medido por VDI, ya que es una medida de desenlace en el seguimiento crónico de nuestra población de estudio y es irreversible, el VDI es un instrumento validado de evaluación que se compone de 64 elementos agrupados en 11 sistemas de órganos (músculo-esquelético, mucocutáneo, ocular, vías respiratorias superiores, pulmonar, cardiovascular, enfermedad vascular periférica, gastrointestinal, renal, neuropsiquiátrico y otros); el daño se define como la alteración irreversible con una duración mayor de 3 meses que ocurre en pacientes con vasculitis sistémica, se registra el número de elementos positivos (1 punto para cada uno), y se incluyó también el número de hospitalizaciones como factor asociado a daño.

En el seguimiento de los pacientes con GPA se evalúan los datos de actividad o secuela en los diferentes sistemas de órganos. Con respecto al VDI el cual evalúa el daño acumulado que definiría al mal pronóstico en esta enfermedad, para lo cual utiliza medición de los diferentes sistemas afectados: a nivel músculo-esquelético se evalúa si existe atrofia muscular, debilidad muscular o artritis apoyado por estudios de imagen y de neuroconducción; a nivel cutáneo se evalúa la presencia de úlceras orales, cutáneas o alopecia; a nivel ocular deterioro en la visión, ceguera o destrucción de la pared orbitaria para lo cual son enviados a valoración por otras especialidades como oftalmología; a nivel de la vía respiratoria superior se examina la presencia de secreción nasal purulenta o hemorrágica, estridor laríngeo sugerente de estenosis subglótica; a nivel pulmonar se evalúa la presencia de disnea apoyado por estudios paraclínicos como ecocardiograma para determinar hipertensión arterial pulmonar, tomografía de tórax de alta resolución para determinar la presencia de fibrosis pulmonar, así como pruebas de funcionamiento respiratorio y dependiendo de estos hallazgos los pacientes son valorados también por la especialidad de neumología; a nivel cardiovascular el estudio de ecocardiograma nos sirve como apoyo diagnóstico para descartar enfermedad valvular cardíaca y también mide la presión arterial pulmonar; para la evaluación de la enfermedad vascular periférica se realiza evaluación clínica de los pulsos en extremidades superiores e inferiores, claudicación y pérdida de tejidos; el antecedente o la presencia de infarto intestinal, pancreatitis, peritonitis, estenosis esofágica son los datos de evaluación a nivel gastrointestinal; para monitorizar la función renal se evalúa por medio de la depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina de 24 horas, así como los niveles séricos de azoados en la química sanguínea; el daño a nivel neuropsiquiátrico es manifestado por deterioro cognitivo, psicosis, convulsiones, enfermedad vascular cerebral, neuropatía periférica, como estudios paraclínicos de apoyo se realiza tomografía y/o resonancia magnética de encéfalo y velocidades de conducción nerviosa; finalmente existe el daño asociado a la terapia

inmunosupresora, que en consecuencia termina en falla gonadal, falla de médula ósea, diabetes mellitus y cistitis química entre otras manifestaciones. A menudo los pacientes tienen comorbilidades antes de desarrollar vasculitis que explican la afección o el daño a órganos específicos, en estos casos no se puntúan en el VDI. La medición se realiza de forma basal y se ha documentado que una puntuación mayor de 1 está asociada a mayor mortalidad en el seguimiento de la enfermedad (18).

JUSTIFICACIÓN

La GPA es una vasculitis sistémica, con morbilidad elevada; la enfermedad es crónica, recurrente y a menudo progresiva, frecuentemente los estudios en su mayoría se centran en escalas de actividad lo cual es importante para establecer el tratamiento más adecuado en cada paciente en específico, sin embargo en la práctica clínica medir el daño acumulado es igual de importante, ya que con la terapia inmunosupresora se pretende disminuir el daño acumulado y cuando este ya se presenta evitar el sobre tratamiento; los pacientes con GPA pueden tener daño desde el inicio de la enfermedad y hay factores que impactan sobre el daño acumulado lo cual representa el resultado a largo plazo experimentado por el paciente en donde la prevención del daño acumulativo debería ser un objetivo importante a largo plazo de cualquier terapia de vasculitis, por lo que el identificar los factores asociados a mal pronóstico es decir a mayor daño es de relevancia para intentar en lo posible evitarlo, mejorando la calidad de vida de los pacientes con este padecimiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han informado algunos factores asociados a mal pronóstico en la GPA en poblaciones de otros países de Europa, Norteamérica y Asia, en las cuales se ha concluido que la edad avanzada, deterioro de la función renal y la afección del tracto respiratorio superior e inferior se asocian a pobres resultados en cuanto al daño de órganos y supervivencia de este tipo de pacientes. No hay estudios que evalúen estos factores en población mexicana y no se ha documentado en relación a este padecimiento con sus desenlaces; la población atendida en el Centro Médico Nacional Siglo XXI perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social, es un centro de referencia a nivel nacional de población del centro y sureste del país, y al ser un hospital de referencia se tiene una muestra representativa con este padecimiento (GPA) de la población mexicana, dado que este tipo de vasculitis que es una enfermedad con una alta morbilidad y mortalidad en nuestra población; es de importancia identificar y evaluar estos factores para determinar acciones que beneficiaran a los pacientes en el seguimiento crónico al adecuar la terapia inmunosupresora y evitar el sobre tratamiento.

La pregunta de investigación es:

¿Cuáles son los factores asociados a mal pronóstico en una cohorte mexicana de pacientes con Granulomatosis con poliangitis?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores asociados a mal pronóstico en la Granulomatosis con poliangitis en una cohorte de pacientes mexicanos con GPA.

HIPOTESIS DE TRABAJO

HIPOTESIS

Existen factores que se pueden asociar a mal pronóstico en pacientes con Granulomatosis con poliangitis en la población mexicana.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se incluyeron pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cumplieron con criterios de clasificación del American College Rheumatology (ACR) de 1990 para Granulomatosis con Poliangitis (anteriormente llamada Granulomatosis de Wegener) de marzo a agosto del 2017 que contaron con expediente clínico completo y que se encontraran en seguimiento de la consulta de reumatología. A todos los pacientes se les calculó la escala de daño VDI y se dividieron en dos grupos: grupo A sin daño y grupo B con daño \geq a 1 punto para el análisis comparativo, además en número de hospitalizaciones con la finalidad de buscar factores asociados a mal pronóstico es decir a mayor daño.

VARIABLES

Independientes: Granulomatosis con poliangitis.

Dependientes: Factores asociados a mal pronóstico en GPA.

DEFINICIONES OPERACIONALES DE LAS VARIABLES

	Variable	Definición	Tipo de variable
1.	Edad	Tiempo transcurrido apartir del nacimiento de un individuo expresada en años.	Independiente Cuantitativa
2.	Género	Clasificación en hombre o mujer de acuerdo a las características fenotípicas y anatómicas.	Independiente Cualitativa
3.	Raza	Grupo en que se subdivide una población en base de rasgos fenotípicos, a partir de una serie de características que se transmiten por herencia genética.	Independiente Cualitativa Nominal
4.	Granulomatosis con Poliángitis	Vasculitis sistémica de vaso pequeño, asociada a anticuerpos anti citoplasma de los neutrófilos.	Independiente Cualitativa Nominal
5.	Mal pronóstico	Se define como la presencia de daño acumulado a nivel de los órganos.	Dependiente Cualitativa Nominal
6.	Daño acumulado	Presencia de daño irreversible en los órganos medido por el índice de daño de vasculitis (VDI).	Dependiente Cualitativa Nominal
7.	VDI	Consta de 64 elementos en 11 sistemas de órganos, considerando daño si es mayor de 1.	Independiente Cuantitativa Discreta
8.	Tiempo de inicio de los síntomas	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la evaluación del VDI	Independiente Cuantitativa Continua
9.	Tiempo de inicio de tratamiento	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de tratamiento inmunosupresor	Independiente Cuantitativa Continua
10.	Glucocorticoide	Hormona que participa en la regulación del metabolismo de carbohidratos favoreciendo la gluconeogénesis, con actividad inmunosupresora.	Independiente Cualitativa Nominal
11.	Inmunosupresor	Sustancia o fármaco que inhibe uno o más componentes del sistema adaptativo o innato; actúan inhibiendo citocinas proinflamatorias, alterando la proliferación o función de los linfocitos y en algunos casos generando citotoxicidad.	Continua Cualitativa Nominal
12.	Afección	Se define como la presencia de atrofia	Independiente

	musculo-esqueletica	muscular significativa, debilidad muscular, artritis erosiva o deformidad, necrosis avascular u osteomielitis. Medida clinicamente o apoyada con estudios de imagen.	Cualitativa Nominal
13.	Afección de piel	Se define como la presencia de alopecia, ulceras cutaneas ulceras orales. Medida clinicamente.	Independiente Cualitativa Nominal
14.	Afección ocular	Se define como la presencia de catarata, cambios en la retina, deterioro visual, diplopía, ceguera en un ojo, ceguera en un segundo ojo, destrucción de la pared orbitaria. Medida clinicamente y por estudios de imagen.	Independiente Cualitativa Nominal
15.	Afección de oído, nariz o garganta	Se define como la presencia de pérdida auditiva, descarga crónica, costras, colapso de puente nasal/perforación septal, sinusitis crónica o daño radiológico, Estenosis subglotica (sin cirugía, estenosis subglotica (con cirugía). Medida clinicamente, por estudios de imagen y pruebas auditivas.	Independiente Cualitativa Nominal
16.	Afección pulmonar	Se define como la presencia de Hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, infarto pulmonar, fibrosis pleural, asma crónica, disnea crónica, deterioro de la función pulmonar. Medido clinicamente y con apoyo de estudios paraclínicos de Ecocardiograma y tomografía de tórax.	Independiente Cualitativa Nominal
17.	Afección cardiovascular	Se define como la presencia de angina o angioplastia. Medida clinicamente o por los procedimientos realizados.	Independiente Cualitativa Nominal
18.	Afección vascular periférica	Se define como la presencia de ausencia de pulsos en 1 miembro, segundo episodio de ausencia de pulsos en 1 miembro, estenosis de vaso principal, claudicación > 3 meses, perdida menor de tejido, perdida de tejido mayor, perdida de tejido mayor subsecuente o trombosis venosa complicada. Medida clinicamente y por estudios de imagen, ultrasonido venoso o arterial.	Independiente Cualitativa Nominal
19.	Afección gastrointestinal	Se define como la presencia de infarto intestinal/resección, insuficiencia mesentérica, pancreatitis, peritonitis crónica, estenosis esofágica o cirugía. Medida clinicamente y apoyada por estudios de imagen.	Independiente Cualitativa Nominal
20.	Afección renal	Se define como a presencia de tasa de filtrado glomerular estimada/medida < 50 %, proteinuria > 0.5 g/24 horas, enfermedad	Independiente Cualitativa Nominal

		renal en estado terminal. Medida por estudios de laboratorio de depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina de 24 horas y química sanguínea.	
21.	Afección neuro-psiquiátrica	Se define como la presencia de deterioro cognitivo, psicosis mayor, convulsiones, accidente cerebrovascular, segundo accidente cerebrovascular, lesión de nervio craneal, neuropatía periférica o mielitis transversa. Evaluadas clínicamente y por estudios de imagen de cerebro tomográfico y/o resonancia magnética.	Independiente Cualitativa Nominal
22.	Afección a otro nivel	Se define como la presencia de falla gonadal, falla de médula ósea, diabetes, cistitis, química, malignidad. Evaluada clínicamente y por estudios de laboratorio.	Independiente Cualitativa Nominal
23.	Hospitalización	Ingreso de una persona a un hospital con fines de diagnóstico y tratamiento.	Independiente Cualitativa Nominal

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se incluyeron pacientes del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional siglo XXI que cumplieron con criterios de clasificación del ACR para GPA.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que cumplieron criterios de clasificación del ACR para GPA
- Mayores de 18 años
- Cualquier género
- Con expediente completo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no contaron con expediente o que este se encontrara incompleto.

PROCEDIMIENTO

De manera inicial se les aplicó la escala de VDI a los pacientes en consulta externa y posteriormente se revisaron los expedientes y se eligieron todos los pacientes que cumplieron con criterios de clasificación de ACR para GPA y se dividieron en dos grupos: grupo A sin daño y grupo B con daño es decir $VDI \geq 1$, y se buscó si había factores que se asociaron a mal pronóstico.

La medición del VDI identifica datos clínicos documentados de daño acumulado por los siguientes sistemas: musculoesquelético que incluye atrofia muscular, debilidad muscular o artritis; a nivel cutáneo se evaluó la presencia de úlceras orales, cutáneas o alopecia; a nivel ocular deterioro en la visión o ceguera; en vía aérea superior la secreción nasal purulenta o hemorrágica, costras o estridor laringeo, a nivel pulmonar la disnea, desaturación y reforzamiento del segundo ruido cardiaco sugerente de hipertensión arterial pulmonar; con respecto a la enfermedad vascular periférica se identificaron los hallazgos en cuanto a los pulsos en extremidades superiores e inferiores, claudicación y pérdida de tejidos; a nivel gastrointestinal datos clínicos de infarto intestinal o pancreatitis; a nivel Neuropsiquiátrico el deterioro cognitivo, psicosis, convulsiones y datos de neuropatía periférica; además se determinó el número de hospitalizaciones.

En cuanto a los estudios paraclínicos se revisaron en el expediente clínico, los resultados de laboratorio incluyendo química sanguínea, examen general de orina, biometría hemática, depuración de creatinina en orina de 24 horas, cuantificación de proteínas en orina de 24 horas, examen general de orina, hemoglobina glicosilada, perfil hormonal; de los estudios de imagen nos centramos en la tomografía de tórax, tomografía y/o resonancia magnética de encefalo, velocidades de conducción nerviosa y electromiografía.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados obtenidos se presentaron con el número absoluto de casos y su porcentaje (n [%]) para las variables categóricas; la media con su desviación estándar (media \pm DE) para las variables continuas con distribución normal y la mediana con su rango intercuartíl en caso de distribución libre. La prueba de Shapiro-Wilk se empleó para contrastar la normalidad de los datos. Para la comparación de las variables cuantitativas se empleó prueba t de student o la U de Mann Whitney de acuerdo a la distribución de los datos.

Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre las variables que influyen en el pronóstico, el peso de cada variable se expresó en OR con intervalo de confianza del 95% y los valores de p menor a 0.05 se consideraron estadísticamente significativas. El análisis estadístico fue realizado con los programas Stata-14 para Windows. La información se presentó en gráficas y tablas.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos:

- Médicos del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recursos materiales:

- Expedientes clínicos del servicio de Reumatología.
- Programas Stata-14 para Windows
- Hoja de recolección de datos

Aspectos Éticos

Dado que se pretendió explorar algunos aspectos de la vida personal del paciente, se sometió el protocolo a juicio del comité de investigación del departamento de enseñanza para su aprobación ó realización de las correcciones que se consideraran pertinentes. Al tratarse de una investigación sin riesgo (estudio documental retrospectivo por medio de revisión de expedientes clínicos, sin modificación de ninguna de las variables empleadas), y de acuerdo al artículo 17 y 23 de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, no fue necesaria la obtención de consentimiento informado por escrito.

Resultados.

Se incluyó un total de 46 pacientes con Granulomatosis con poliangeitis, 25 (54.4 %) correspondieron al sexo femenino y 21 (45.6 %) al masculino, la edad promedio fue de 50 ± 13 años, el tiempo medio de evolución de la GPA fue de 6.3 ± 3.4 años, 9 (19.5%) tenían positividad a pANCA, 39 (84.7%) positividad a cANCA y 8 (17.3%) para ambos, a 17 pacientes se les realizó el diagnóstico por biopsia (renal, pulmonar y cutánea). De acuerdo a la gravedad y a las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes, en la terapia de inducción a la remisión la mayoría recibió ciclofosfamida 24 (52.1%) en comparación con rituximab 13 (28.2%), en cuanto a la terapia de mantenimiento se utilizó principalmente Azatioprina 21 (45.6%), seguida de metotrexato 13 (28.2%) y en menor porcentaje micofenolato 9 (19.5%). En 45 pacientes (97.9%) tuvieron indicación de glucocorticoides con dosis moderadas en mayor porcentaje 33 (71.7 %), seguida de dosis altas 9 (19.5 %) y bajas 3 (6.5 %) respectivamente. Las características clínicas y demográficas se resumen en la tabla número 1.

Se encontró un alto porcentaje de pacientes con daño 91.3%, al realizar la comparación de los pacientes con y sin daño crónico, se observó que los pacientes con daño crónico tenían mayor edad, aunque no fue estadísticamente significativo. La presencia de daño crónico en los pacientes con vasculitis se asoció con un mayor número de hospitalizaciones y un BVAS con una puntuación alta al inicio de la enfermedad, asociándose a mayor daño crónico, siendo ambas estadísticamente significativas.

Característica	Total, de pacientes (n=46)	Pacientes sin daño crónico (n=4)	Pacientes con daño crónico (n=42)	Valor de p
Edad (años)	50 ± 13	40.5 ± 17.1	50.9 ± 12.8	0.13
Mujer, n(%)	25 (54.4%)	4 (16%)	21 (84%)	0.11
Hombre, n(%)	21 (45.6%)	0 (0%)	21 (100%)	
Evolución (años)	6.3 ± 3.4	6 ± 4.16	6.3 ± 3.46	0.86
Creatinina (mg/dL)	0.9 (0.7)	1 (0.85)	0.9 (0.7)	0.78
pANCA, n(%)	9 (19.5%)	1 (25%)	8 (19%)	1
cANCA, n(%)	39 (84.7%)	4 (100%)	35 (83%)	1

Ambos, n(%)	8 (17.3%)	1 (25%)	7 (16.6%)	0.54
Biopsia, n(%)	17 (36.9%)	2 (50%)	15 (35.7%)	0.61
Tratamiento, n(%):				
Ciclofosfamida	24 (52.1%)	1 (25%)	23 (54.7%)	0.33
Rituximab	17 (36.9%)	0 (0)	17 (40.5%)	0.28
Azatioprina	21 (45.6%)	3 (75%)	18 (48.9%)	0.31
Metotrexato	13 (28.2%)	1 (25)	12 (28.6%)	1
Micofenolato	9 (19.5%)	1 (25)	8 (19%)	1
Glucocorticoides GC, n(%):				
Dosis (mg/día)	20 (20)	13.7 (15)	20 (20)	0.36
Ninguno	1 (2.1%)	0 (0%)	1 (2.3%)	0.63
Dosis bajas	3 (6.5%)	0 (0%)	3 (7.1%)	
Dosis moderadas	33 (71.7%)	4 (100%)	29 (69.5%)	
Dosis altas	9 (19.5%)	0 (0%)	9 (21.4%)	
Número de hospitalizaciones	1 (1)	0 (0.5)	1 (1)	0.05*
Ninguna, n(%)	0 (14%)	3 (75%)	11 (26.19%)	0.24
1, n(%)	27 (58.7%)	1 (25%)	26 (61.9%)	
2, n(%)	3 (6.5%)	0 (0%)	3 (7.14%)	
3, n(%)	2 (4.3%)	0 (0%)	2 (4.76%)	
Diálisis al diagnóstico	7 (15.2%)	0 (0)	7 (16.6%)	
BVAS	8 (6)	5 (3.5)	9 (7)	0.03*
VDI score	2 (2)	0 (0)	2 (2)	

*Un valor de p menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo

BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score.

VDI: índice de daño de vasculitis.

En la tabla número 2. Se muestra el modelo de regresión logística para la presencia de daño con el número de hospitalizaciones y la comorbilidad. Para la asociación de daño crónico en los pacientes con GPA y el número de hospitalizaciones se calculó un OR (odds ratio) de 11.8, con intervalo de confianza del 95 % (0.97 a 143.9) siendo estadísticamente significativa con una p de 0.05. Se calculó un OR de 4.9 para la comorbilidad, sin embargo no fue estadísticamente significativo.

En los pacientes del presente estudio las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus, osteoporosis y la presencia de neoplasias, como se muestra en el gráfico 1. Una puntuación de BVAS alta (mayor o igual a 8) al inicio de la enfermedad fue más frecuente en los pacientes con daño crónico como se observa en el gráfico 2. En este tipo de pacientes la medición del índice de daño en vasculitis, la afección de 1-2 sistemas fue más frecuente con el 58.7 % y solo 8.7 % de los pacientes no tenía daño crónico en el seguimiento como se muestra en el gráfico 3; los sistemas más afectados fueron a nivel otorrinolaringológico (siendo las más frecuentes la hipoacusia, sinusitis crónica y la nariz en silla de montar, con menor frecuencia la estenosis subglótica con o sin cirugía) con el 45.6%, neurológico (siendo la neuropatía periférica la más frecuente, solo un paciente presentó convulsiones atribuidas a daño por la enfermedad) 37 %, renal (siendo la enfermedad renal crónica la alteración más frecuente y con menor frecuencia la proteinuria en 24 horas mayor de 500 mg) 28.2% y otros 26.1 % (principalmente diabetes mellitus y osteoporosis, una paciente presentó falla gonadal atribuida a toxicidad por dosis acumulada por ciclofosfamida). La presencia de diabetes mellitus y osteoporosis antes del diagnóstico de GPA, no se tomaron en cuenta para su puntuación en la escala de VDI.

Tabla 2. Odds ratio (OR) calculado a partir del modelo de regresión logística múltiple para predecir la presencia de daño, el número de hospitalizaciones y comorbilidad en 46 pacientes con Granulomatosis con poliangitis.

	OR (IC95%)	Valor de p
Número de hospitalizaciones	11.8 (0.97-143.9)	0.05 *
Número de comorbidos	4.97 (0.63-39.18)	0.12

* Un valor de p menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

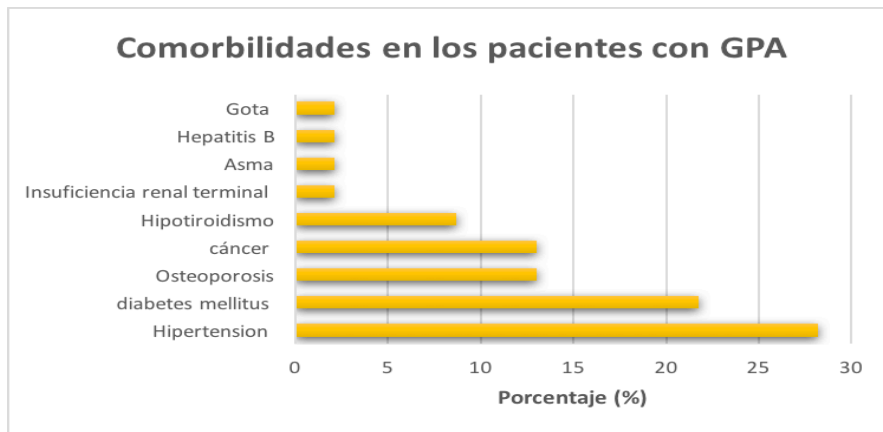


Gráfico 1. Comorbilidades en los pacientes con Granulomatosis con poliangitis (GPA).

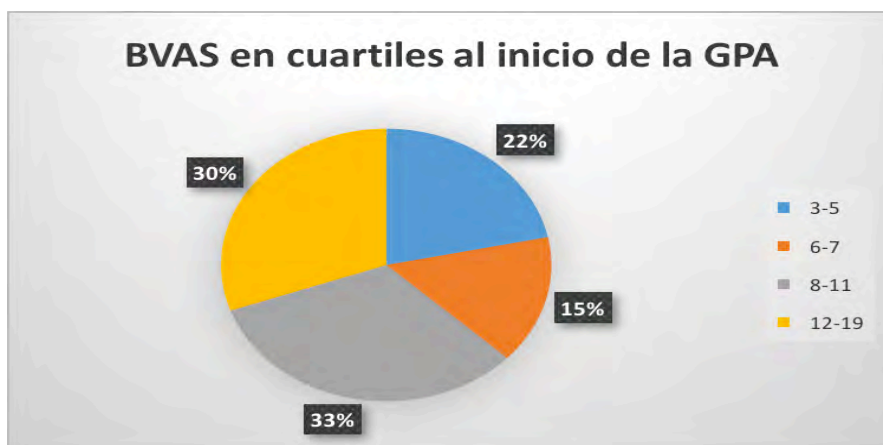


Gráfico 2. BVAS al inicio de la GPA.

BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score.

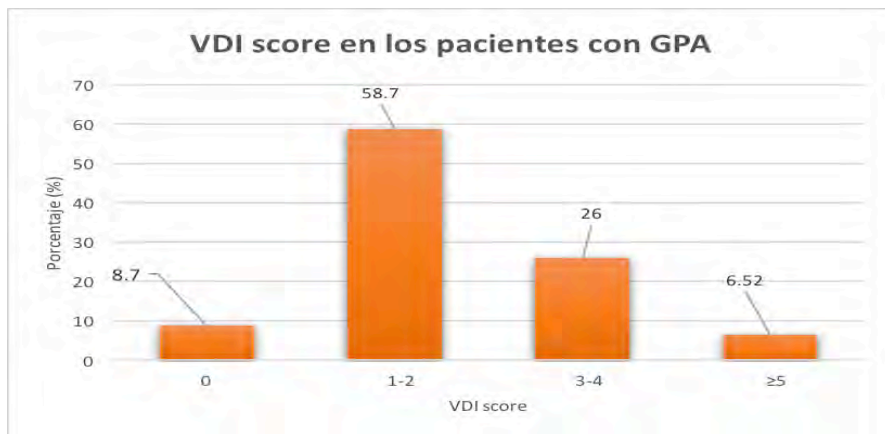


Gráfico 3. VDI desglosado por puntaje.

BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score.

VDI: índice de daño de vasculitis.



Gráfico 4. Frecuencia de los sistemas de órganos en los pacientes con Granulomatosis con poliangitis (GPA).

VDI: índice de daño de vasculitis.

Discución.

En este estudio transversal, retrospectivo y observacional, que se realizó en una cohorte de pacientes mexicanos con GPA, en donde se midió el daño crónico acumulado; se observó que la presencia de daño crónico en este tipo de pacientes medido por el índice de daño en vasculitis se asoció a un riesgo mayor y número de hospitalizaciones, lo que es de suma importancia en el pronóstico de los pacientes con este tipo de vasculitis, lo que nos puede apoyar en la toma de decisiones terapéuticas individualizadas, distinguiendo entre las secuelas de la enfermedad y la actividad de la misma, también se demostró que un BVAS con una puntuación más alta al inicio de esta enfermedad, se asoció con mayor daño crónico a los órganos confiriendo peor pronóstico.

La información que se obtuvo en nuestra población con respecto al daño crónico a los sistemas de órganos, se observó que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la hipoacusia, la neuropatía periférica, la disminución en la tasa de filtración glomerular; datos que son similares a lo reportado en la población europea; también se observó que los pacientes de edad mayor, tenían tendencia a presentar mayor daño crónico, resultados que son similares a lo reportado en la literatura (7, 14). En nuestro estudio se observó además que un alto porcentaje de los pacientes presentaban comorbilidades diagnosticadas posterior al desarrollo de la vasculitis, como fueron la diabetes mellitus, osteoporosis y cataratas, probablemente en relación con la terapia empleada en estos pacientes.

La muestra que incluimos fue pequeña y tal vez esto explique que algunas variables no se hayan encontrado con diferencia estadística significativa, por lo que se requieren más estudios que incluyan poblaciones mayores, para identificar y darle el peso justo a estos factores que se asocian con el mal pronóstico, que sean posibles de modificar y tratar para evitar el daño crónico acumulado, distinguiendo estas manifestaciones de la propia actividad por vasculitis y determinar que pacientes se beneficiaran de un tratamiento inmunosupresor intensivo.

Conclusiones.

En nuestro estudio se evaluaron múltiples variables para buscar asociación con mal pronóstico, sin embargo solo dos de ellas correlacionaron, que fueron un mayor número de hospitalizaciones y BVAS mayor al inicio de la enfermedad con diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con daño y sin daño medido por VDI. Los órganos más afectados medidos por VID fueron la vía respiratoria superior (hipoacusia, colapso del puente nasal, sinusitis crónica, estenosis subglótica), neurológico (neuropatía periférica), renal (disminución en la tasa de filtración glomerular), musculoesquelético (osteoporosis) y otros (diabetes mellitus); estas alteraciones impactan en el pronóstico y requieren la intervención de un equipo multidisciplinario para su correcta identificación y tratamiento. Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron hipertensión y diabetes. Se requiere una muestra mayor para darle el peso justo a cada una de las variables estudiadas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Christian Pagnoux. **Updates in ANCA-associated vasculitis**. Eur J Rheumatol 2016; 3: 122-33
- 2.- Marc C. Hochberg, Alan J. **Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis**. Rheumatology's Textbook of Rheumatology. Sixth Edition, Elsevier; 2015: Chapter 157
- 3.- Jennette et al. **2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides**. Arthritis Rheum. 2013 Jan;65(1):1-11
- 4.- West, Sterling G., MD. **Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis**. Rheumatology Secrets Textbook of Rheumatology. Third Edition, Elsevier; 2015: Chapter 29
- 5.- Kallenberg, C. G. M. **Key advances in the clinical approach to ANCA-associated vasculitis**. Nat. Rev. Rheumatol 2014; 10: 484–493
- 6.- P.M.K. Lutalo, D.P. D’Cruz. **Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener’s granulomatosis)**. Journal of Autoimmunity 48-49 (2014) 94-98
- 7.- Kamali, et al. **Predictors of Damage and Survival in Patients with Wegener's Granulomatosis: Analysis of 50 Patients**. J Rheumatol 2010;37;374-378
- 8.- Vega LE, Espinoza LR. **Predictors of Poor Outcome in ANCA-Associated Vasculitis**. Curr Rheumatol Rep (2016) 18: 70
- 9.- Kuljeet Bhamra, Raashid Luqmani. **Damage Assessment in ANCA-Associated Vasculitis**. Curr Rheumatol Rep (2012) 14:494–500
- 10.- Ravi Suppiah, et al. **Measurement of damage in systemic vasculitis: a comparison of the Vasculitis Damage Index with the Combined Damage Assessment Index**. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:80–85
- 11.- Suppiah et al. **Outcome Measures in ANCA-associated Vasculitis**. Rheum Dis Clin North Am. 2010 Aug;36(3):587-607
- 12.- Philip Seo et al. **Assessment of damage in vasculitis: expert ratings of damage**. Rheumatology 2009;48:823–827
- 13.- C. Ponte et al. **Optimisation of vasculitis disease assessments in clinical trials, clinical care and long-term databases**. Clin Exp Rheumatol 2014; 32 (Suppl. 85): S118-S125.
- 14.- Robson J, et al. **Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study group (EUVAS) therapeutic trials**. Ann Rheum Dis 2015;74:177–184.
- 15.- Fukui et al. **Antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis with hypocomplementemia has a higher incidence of serious organ damage and a poor**

prognosis. Medicine (2016) 95:37

16.- Koldingsnes et al. **Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis.** Rheumatology (Oxford). 2002 May;41(5):572-81

17.- Seo et al. **Damage Caused by Wegener's Granulomatosis and Its Treatment.** Arthritis Rheum. 2005 Jul;52(7):2168-78

18.- Flossmann, Bacon, de Groot, et al. **Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis.** Ann Rheum Dis 2007; 66:283–292

ANEXOS:

Anexo 1. Consentimiento informado.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre del estudio: Factores asociados a mal pronóstico en la Granulomatosis con Poliangeitis.

Lugar y fecha: Ciudad de México, a _____ de _____ del 2017.

Justificación y objetivo del estudio: La Granulomatosis con Poliangeitis es una enfermedad que afecta a los vasos sanguíneos de pequeño tamaño, con una alta morbilidad y mortalidad, es de importancia la identificación de los factores asociados a mal pronóstico en esta enfermedad, que nos permitan intervenir de forma temprana para la prevención y tratamiento del daño acumulado en los órganos.

Procedimientos: Se tomarán datos del expediente físico y electrónico.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: de acuerdo a los resultados se podrá intervenir de forma preventiva en los factores modificables para evitar el daño acumulado o en las intervenciones terapéuticas.

Posibles riesgos y molestias: no existe ningún riesgo.

Confidencialidad: los datos personales no serán públicos ya que se manejará de forma confidencial, con folios sin usar el nombre o número de seguridad social.

Investigador principal:

Dr. Mario Pérez Cristóbal. Médico Adscrito al servicio de Reumatología. HE CMN siglo XXI.

Investigador asociado:

Dr. Juan Arsenio Cruz Sánchez. Residente de Reumatología. HE CMN Siglo XXI

Comprendiendo en que consistirá mi participación y el objetivo del estudio, acepto que mi participación es voluntaria y tengo la libertad de rehusar y revocar e cualquier momento sin que afecte mi atención médica posteriormente. En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

**Nombre y firma del paciente
responsable**

Nombre y firma del médico

Testigo 1

Testigo 2

Anexo 2. Hoja de recolección de datos.

Escala del índice de daño en vasculitis.

INDICE DE DAÑO DE VASCULITIS (VDI)					
1. Musculoesqueletico	No	Si	7. Enfermedad vascular periferica	No	Si
Ninguno			Ninguno		
Atrofia muscular significativa/debilidad			Ausencia de pulsos en 1 miembro		
Artritis erosiva o deformidad			Segundo episodio de ausencia de pulsos en 1 miembro		
Necrosis avascular			Estenosis de vaso principal		
Osteomielitis			Claudicación > 3 meses		
2. Piel			Perdida menor de tejido		
Ninguno			Perdida de tejido mayor		
Alopecia			Perdida de tejidomayor subsecuente		
Ulceras cutaneas			Trombosis venosa complicada		
Ulceras orales			8. Gastrointestinal		
3. Ocular			Ninguno		
Ninguno			Infarto intestinal/resección		
Catarata			Insuficiencia mesenterica/pancreatitis		
Cambios en la retina			Peritonitis cronica		
Deterioro visual/diplopia			Estenosis esofagica/ cirugia		
Ceguera en un ojo			9. Renal		
Ceguera en un segundo ojo			Ninguno		
Destrucción de la pared orbitaria			TFG estimada/medida < 50 %		
4. ETN			Proteinuria > 0.5 g/24 horas		
Ninguno			Enfermedad renal en estadio terminal		
Perdida auditiva			10. Neuropsiquiatrico		
Descarga cronica/ costras			Ninguno		
Colapso de puente nasal/perforación septal			Deterioro cognitivo		
Sinusitis cronica/ daño radiologico			Psicosis mayor		
Estenosis subglotica (sin cirugia)			Convulsiones		
Estenosis subglotica (con cirugia)			Accidente cerebrovascular		
5. Pulmonar			Segundo accidente cerebrovascular		
Ninguno			Lesión de nervio craneal		
Hipertensión pulmonar			Neuropatia periferica		
Fibrosis pulmonar			Mielitis transversa		
Infarto pulmonar			11. Otros		
Fibrosis pleural			Ninguno		
Asma cronica			Falla gonadal		
Disnea cronica			Falla de medula osea		
Deterioro de la función pulmonar			Diabetes		
6. Cardiovascular			Cistitis quimica		

Ninguno			Malignidad		
Angina/angioplastia			Otros		
Infarto al miocardio			Folio:		
Infarto al miocardio subsecuente			Edad:		
Cardiomiopatía			Sexo:		
Enfermedad valvular			Tratamiento:		
Pericarditis > 3 meses o pericardiotomía			Comorbilidades:		
Presión diastólica > 95 mmhg o requerimiento de antihipertensivos			Numero de hospitalizaciones:		
			BVAS al inicio:		
			cANCA:		
			pANCA:		
			Creatinina basal:		