

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Segunda Especialidad en Medicina Interna



**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR ENFERMEDADES
REUMÁTICAS AUTOINMUNES. HOSPITAL GOYENECHE, PERÍODO 2017 – 2021.
AREQUIPA**

Proyecto de investigación presentado por la
Médica Cirujana:

Mengoa Gómez, Claudia Daniela

para optar el Título de Segunda Especialidad
en **Medicina Interna**

Asesor:

Dr. Castañeda Conde, Gonzalo

Arequipa – Perú

2022

Dedicatoria

A mis padres, que son la base fundamental de la vida que voy forjando paso a paso. Su sola existencia me motiva a superarme cada día.

Mis logros, son suyos. Los amo

A mi hermano, el apoyo que me das y me diste es el más profundo acto de hermandad que nos une. Te amo.

A mis hijas, Zoe y Noa, muchas horas les fueron robadas en favor de lograr este gran paso. Prometo compensarlas y darles las alas que necesitan para volar y llegar lo más alto que ustedes decidan. Las amo

Agradecimiento

A Dios, por todas las personas que me acompañaron en el camino y me dieron ánimos en los momentos que más los necesitaba.

Sra Malenita, Reyna, Sra Victoria, Susan, mis amigas.

*Son las personas especiales que mis abuelitos pusieron en mi camino.
Gracias*



RESUMEN

A nivel mundial existe una importante incidencia y prevalencia de las enfermedades reumáticas autoinmunes, siendo las más frecuentes la Artritis Reumatoide y el Lupus Eritematoso Sistémico. En el Perú alrededor de una de cada cuatro personas mayores de 20 años, sufren de alguna enfermedad reumática, siendo la Artritis Reumatoide, la que viene presentando mayor incremento en su incidencia, sobre todo en mujeres; además su importancia radica en que estas enfermedades incrementan la carga de morbilidad y mortalidad prematura de las personas afectadas. En el Hospital Goyeneche se ha observado un incremento en la incidencia de las enfermedades reumáticas autoinmunes, así como en su tasa de mortalidad, es por ello que el presente proyecto tuvo como objetivo general determinar los factores asociados a la mortalidad por enfermedades reumáticas autoinmunes en el Hospital Goyeneche, período 2017 – 2021, Arequipa. Se realizará una investigación de campo, de tipo descriptiva correlacional, retrospectiva y con diseño es de casos y controles. La población estará conformada por todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedades Reumáticas Autoinmunes que hayan fallecido durante el periodo del 2017 al 2021 en el Hospital Goyeneche, asimismo se incluirá un grupo control que estará conformado por dos personas por cada caso (fallecido con ERAS). La técnica a emplear será la observación documental y como instrumento se aplicará la Ficha de recolección de datos. Una vez obtenidos los datos, serán analizados mediante la Prueba de Chi cuadrado y la Prueba de Odds Ratio.

Palabras clave: Enfermedades, Reumáticas, Autoinmunes, Mortalidad.

ABSTRACT

Worldwide there is a significant incidence and prevalence of autoimmune rheumatic diseases, the most frequent being Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. In Peru, about one in four people over 20 years of age suffer from some rheumatic disease, with Rheumatoid Arthritis being the one that has been showing the greatest increase in its incidence, especially in women; In addition, its importance lies in the fact that these diseases increase the burden of morbidity and premature mortality of the affected people. In the Goyeneche Hospital, an increase in the incidence of autoimmune rheumatic diseases has been observed, as well as in their mortality rate, which is why the present project had the general objective of determining the factors associated with mortality due to autoimmune rheumatic diseases in the Goyeneche Hospital, period 2017 – 2021, Arequipa. A field investigation will be carried out, of a correlational descriptive type, retrospective and with a design of cases and controls. The population will be made up of all the patients diagnosed with Autoimmune Rheumatic Diseases who have died during the period from 2017 to 2021 at the Goyeneche Hospital, as well as a control group that will be made up of two people for each case (deceased with ERAS). The technique to be used will be documentary observation and the data collection sheet will be applied as an instrument. Once the data is obtained, it will be analyzed using the Chi Square Test and the Odds Ratio Test.

Keywords: Diseases, Rheumatic, Autoimmune, Mortality.

ÍNDICE

RESUMEN	iii
ABSTRACT	iv
INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	3
1. Problema de investigación.....	4
1.1. Enunciado del problema.....	4
1.2. Descripción del problema.....	4
2. Marco Teórico	5
2.1. Enfermedades reumáticas autoinmunes	5
2.2. Causas de mortalidad en los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes	14
3. Objetivos.....	22
3.1. Objetivo general	22
3.2. Objetivos específicos.....	22
4. Material y Métodos.....	22
4.1. Tipo de investigación	22
4.2. Operacionalización de Variables.....	23
5. Hipótesis	24
6. Campo de verificación.....	24
6.1. Ubicación espacial.....	24
6.2. Ubicación temporal	24
6.3. Población.....	24
6.4. Técnicas e instrumentos	25
6.5. Estrategia de recolección de datos	26
7. Cronograma de trabajo	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
ANEXOS	33
Anexo 1. Ficha de Recolección de Datos	34

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas autoinmunes son un grupo heterogéneo de procesos crónicos también llamados conectivopatías, se caracterizan por afectar cualquier sistema del organismo, su inicio por lo general es insidioso con manifestaciones clínicas muy diversas, y esto justifica que tanto el diagnóstico como el tratamiento deban ser precoces para controlar la actividad inflamatoria de la enfermedad, preservar la función de los diferentes órganos y evitar complicaciones graves cuando no letales (1).

A nivel mundial se estima que sólo en los Estados Unidos, más de 90 millones de personas sufren algún tipo de enfermedad reumática autoinmune, siendo las más frecuentes la Artritis Reumatoide y el Lupus Eritematoso Sistémico, el país con mayor incidencia de estas enfermedades es Puerto Rico, mientras que la incidencia más baja se observa en Cuba (2). En el Perú se estima que una de cada cuatro personas mayores de 20 años, sufren de alguna enfermedad reumática, también se señala que, en nuestro país, cada año se diagnostican más de cien casos nuevos de Artritis Reumatoide y que por cada seis mujeres con esta enfermedad hay un varón afectado (3, 4).

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) se asocian con una mayor mortalidad prematura, esto se debe en gran parte porque este tipo de enfermedades se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular prematura (ECV) (5), así como al desarrollo de algunos tipos de cánceres (ECV) (6, 7). Estas afecciones comparten los puntos en común de la inflamación sistémica crónica, así como las estrategias de tratamiento que a menudo incluyen glucocorticoides y otras terapias inmunosupresoras crónicas. Además, por lo general estas enfermedades requieren de tratamientos de por vida, una vez que son diagnosticadas, por lo cual a pesar de que se suele tener un diagnóstico oportuno de algunas comorbilidades, estas con frecuencia influyen en la mortalidad prematura. En el caso del Lupus Eritematoso Sistémico (LES), por ejemplo, varios estudios han demostrado un mayor riesgo de ECV, incluido un riesgo doble de accidente cerebrovascular e infarto agudo de miocardio (IAM) (7, 8), así como el doble de riesgo de mortalidad general (9).

Un gran estudio de población del Reino Unido sobre esclerosis sistémica (ES) encontró 2,6 veces el riesgo de accidente cerebrovascular y 1,8 veces el riesgo de infarto de miocardio en comparación con sus pares (10). De manera similar, en la granulomatosis con poliangeítis,

un gran estudio poblacional en Columbia Británica, Canadá, encontró un riesgo 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular y un riesgo 1,8 veces mayor de MI (11), y un metaanálisis reciente de estudios observacionales encontró 2,7 veces mayor aumento de la mortalidad asociada con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA) (12). En la miositis, la mortalidad general aumenta y la evidencia creciente sugiere un riesgo de ECV prematuro, ya que un gran estudio poblacional previo encontró 1.7 veces mayor riesgo de accidente cerebrovascular y 3.9 veces mayor riesgo de infarto de miocardio en dermatomiositis (DM) y polimiositis (PM) (13, 14).

El propósito del presente estudio, es que a partir de los hallazgos se podrán llenar lagunas importantes respecto a la comprensión de las características de los pacientes asociados con la mortalidad por enfermedades sistémicas autoinmunes. El estudio permitirá examinar el riesgo de mortalidad por causas específicas, particularmente cuando se incorporan con las características clínicas que se han identificarán en este estudio. A su vez, esto puede ayudar a identificar a las personas con mayor riesgo de mortalidad prematura y permitir la implementación de terapias y exámenes de detección dirigidos en una etapa más temprana del curso de la enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

La relevancia científica para el desarrollo del presente estudio, es que a nivel internacional existe evidencia sustancial de un riesgo colectivamente más alto de enfermedad cardiovascular y mortalidad para los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes, siendo por ello necesario efectuar investigaciones que aporten al conocimiento sobre este tema a nivel nacional y local.

La relevancia práctica consiste en que en la práctica clínica se atienden pacientes que presentan algunas de estas enfermedades y en varios casos se presentan complicaciones que derivan en mortalidad, es por ello, que surge la motivación personal para efectuar la presente investigación, para ayudar a abordar esta brecha en el conocimiento, lo que permitirá generar evidencias que contribuyan a la mejora de los algoritmos de atención para poder evitar complicaciones y la mortalidad que muchas veces es prematura.

La relevancia social del estudio, se basa en que el sólo diagnóstico de alguna de las enfermedades reumáticas autoinmunes, genera un profundo estrés en los pacientes, altera su forma de vida debido a la necesidad de tratamientos de por vida, que, a su vez, causan una serie de efectos adversos que muchos pacientes toleran con gran dificultad. Asimismo, los pacientes presentan alteración de su capacidad laboral, muchos descuidan su autocuidado o no tienen buena adherencia al tratamiento y también se ven afectados económicamente por los altos costos que muchas veces tienen que asumir para el control médico y el tratamiento. El interés personal se originó porque se ha observado que los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes, de forma frecuente son atendidos en el hospital por presentar complicaciones derivadas tanto de la propia enfermedad o sus complicaciones o del tratamiento, y varios de estos casos concluyen con la muerte del paciente, es por ello que el estudio constituirá un aporte a esta línea de investigación poco explorada en nuestro medio. El estudio es factible porque se cuenta con los recursos necesarios para su ejecución.

1. Problema de investigación

1.1. Enunciado del problema

¿Cuáles son los factores asociados a la mortalidad por enfermedades reumáticas autoinmunes en el Hospital Goyeneche, período 2017 – 2021, Arequipa?

1.2. Descripción del problema

a. Área de Intervención de Conocimiento

Área General : Ciencias de la Salud.

Área Específica : Medicina Humana.

Especialidad : Medicina Interna.

Línea : Enfermedades reumáticas autoinmunes.

b. Interrogantes Básicas

- ¿Cuáles son los factores sociodemográficos y clínicos de los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes atendidos en el Hospital Goyeneche durante el periodo 2017 - 2021?
- ¿Cuál es la frecuencia y tipo de enfermedades reumáticas autoinmunes en los pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche durante el periodo 2017 – 2021?
- ¿Cuál es la tasa de mortalidad por enfermedades reumáticas autoinmunes en los pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche durante el periodo 2017 - 2021?
- ¿Cuáles son las causas de mortalidad en los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes atendidos en el Hospital Goyeneche durante el periodo 2017 – 2021?

2. Marco Teórico

2.1. Enfermedades reumáticas autoinmunes

- a. **Concepto.** Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) se caracterizan por la inflamación crónica de las articulaciones y de otros tejidos del cuerpo (1). Además, las enfermedades autoinmunitarias constituyen un espectro amplio que abarca desde aquéllas que afectan de modo específico a un solo órgano, hasta los trastornos generalizados con afectación de varios órganos (15).

La enfermedad autoinmunitaria “es una condición patológica causada por la respuesta autoinmunitaria adaptativa, en la que se genera una respuesta inmunitaria dirigida contra un antígeno en el cuerpo del huésped” (16).

Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas difieren de las específicas de órgano en que las lesiones afectan órganos y tejidos múltiples y distintos. La característica quizá más importante de estas enfermedades es la demostración de las manifestaciones autoinmunitarias pertinentes relacionadas, las mismas que al parecer constituyen la causa de la alteración orgánica. Dentro de toda la amplia variedad de enfermedades que conforman este vasto grupo, el prototipo ideal por sus abundantes fenómenos autoinmunitarios es el lupus eritematoso sistémico (SLE) (15).

- b. **Epidemiología.** Las enfermedades autoinmunitarias afectan alrededor de 3 a 5% de los seres humanos, pero con una incidencia marcadamente mayor en las mujeres. Tienen incidencia de 90 por cada 100,000 habitantes y prevalencia de 3225 por cada 100,000 habitantes y en 80% de los casos afectan a las mujeres en edad reproductiva. Dado su condición de enfermedad crónica incurables tienen un alto costo social. Todavía no están muy claras todas las causas directas de los procesos autoinmunitarios, pero hay claros indicios de la participación de factores genéticos y ambientales que interactúan a lo largo de la vida de un individuo para generar una enfermedad autoinmunitaria (15).

- c. **Clasificación de las enfermedades autoinmunitarias.** Las enfermedades autoinmunitarias se clasifican según el tipo de afectación que producen en el

organismo y dependiendo si produce manifestaciones sistémicas, órgano-específicas o ambas. Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas, - respecto a las cuales se efectúa el presente estudio, por ser las más frecuentes-, se subclasifican en enfermedades del tejido conectivo y del tejido mixto conectivo, y las enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas se subclasifican de acuerdo con el órgano afectado, por ejemplo: tiroides, músculo, corazón, hígado, piel, páncreas, entre otros.

- **Enfermedades autoinmunitarias sistémicas.** Este tipo de enfermedades se subclasifican en dos grandes grupos según el tipo de daño y afectación en enfermedades del tejido conectivo y enfermedades del tejido mixto conectivo:
 - **Enfermedad del tejido conectivo.** Incluyen al Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis reactiva, polimiositis/dermatomiositis, síndrome de Sjögren.
 - **Enfermedad del tejido mixto conectivo.** Síndrome de Behçet, síndromes vasculíticos, poliarteritis nodosa, arteritis temporal, arteritis de Takayasu, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, sarcoidosis (16).
- **Enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas.** Se clasifican según el sistema u órgano afectado, estas enfermedades se subclasifican en diferentes grupos:
 - **Tiroides.** tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves.
 - **Sistema nervioso.** esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré.
 - **Músculo.** miastenia gravis.
 - **Corazón:** fiebre reumática.
 - **Estómago:** anemia perniciosa.
 - **Intestino:** enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celiaca.
 - **Glándula suprarrenal:** enfermedad de Addison.
 - **Páncreas:** diabetes tipo 1 autoinmunitaria.
 - **Piel:** pénfigo, psoriasis, vitíligo.
 - **Hígado:** hepatitis autoinmunitaria.

- **Hematológicas:** anemias hemolíticas, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria (16).

d. Aspectos fisiopatológicos de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Entre las características centrales del sistema inmunitario se tiene la capacidad para establecer una respuesta inflamatoria contra elementos ajenos al tiempo que se evita el daño a los tejidos propios. Aunque el reconocimiento de lo propio tiene una función importante en la formación de recursos de los receptores inmunitarios en los linfocitos T y B, así como en la eliminación de detritos apoptóticos de los tejidos de todo el organismo, en general se impide la generación de respuestas inmunitarias dañinas contra autoantígenos. La característica más importante que presentan este tipo de enfermedades es que la lesión hística se debe a una reacción inmunitaria del organismo con sus propios tejidos. Por otra parte, la autoinmunidad significa simplemente la presencia de autoanticuerpos o de linfocitos T que reaccionan contra los autoantígenos y no implica necesariamente que la aparición de autorreactividad tenga consecuencias patológicas.

A pesar de que la autoinmunidad está presente en todas las personas; las enfermedades autoinmunitarias sólo se desarrollan en individuos en los que la transgresión de uno o más de los mecanismos básicos que regulan la tolerancia inmunitaria culmina en autorreactividad y con ello, daño hístico. La autoinmunidad se observa en personas normales y con mayor frecuencia en aquéllas de edad avanzada sanas. Durante toda la vida, existen autoanticuerpos con reactividad múltiple que reconocen muchos antígenos del hospedador. La expresión de estos anticuerpos aumenta después de algunos fenómenos desencadenantes. Por lo general, se trata de isótopos de la cadena pesada de IgM y están codificados por genes de la región variable de la inmunoglobulina de la línea germinal sin mutaciones. Cuando un fenómeno desencadenante induce la autoinmunidad, como una infección o el daño de tejidos por traumatismo o isquemia, la autorreactividad casi siempre es limitada. Sin embargo, cuando persiste la autoinmunidad mencionada pueden surgir alteraciones en la forma de enfermedades. Incluso en presencia de enfermedad orgánica, puede ser difícil

determinar si el daño está mediado por la autorreactividad. Después de un fenómeno activador, el surgimiento de autorreactividad puede ser consecuencia de un proceso patológico continuo; es posible que esta respuesta no sea patógena o que contribuya a la inflamación y el daño hísticos. Las personas con enfermedades autoinmunitarias pueden tener innumerables autoanticuerpos; algunos de ellos (o tal vez ninguno) pueden ser patógenos. Los pacientes de esclerosis sistémicas pueden tener una gran variedad de anticuerpos antinucleares que son importantes en la clasificación de la enfermedad, pero que no son claramente patógenos; los enfermos de pénfigo también pueden tener innumerables autoanticuerpos, y de ellos solamente uno (contra la desmogleína) sería patógeno (15).

En el estudio de Gelpí (2008), mencionan que los autoanticuerpos son la expresión de la respuesta humoral contra lo propio que caracteriza las enfermedades autoinmunitarias y en determinados casos son diagnósticos de enfermedad. En el Lupus, que es la enfermedad con mayor presencia de alteraciones fisiopatológicas de todo este grupo de enfermedades, se ha demostrado que con frecuencia estos van dirigidos a estructuras macromoleculares como el nucleosoma o el spliceosoma. Estos antígenos se encuentran en forma de complejos de proteína-ADN o proteína-ARN como los reconocidos por los autoanticuerpos antinucleosomas y anti-RNP (U1, Sm, Ro, La) respectivamente. Son los nuevos conocimientos sobre la inmunidad innata lo que ha aportado luz al papel que pueden tener estos autoanticuerpos en la patología. Los complejos antígeno - anticuerpo, que se forman como consecuencia de la aparición en sangre de antígenos provenientes de un aumento de la muerte celular por apoptosis, se unirán al receptor FcII de células dendríticas o al receptor de antígeno de células B específicas. A través de la unión al receptor, el complejo será interiorizado y se unirá en las membranas endosómicas a receptores TLR (Toll like receptor) pertenecientes al sistema inmunitario innato. Se han descrito hasta 13 TLR distintos, localizados en la membrana celular o en las vesículas endosómicas, presentando todos ellos gran especificidad por sus ligandos respectivos. De ellos, el TLR-7 reconoce específicamente ARN de

cadena simple y el TLR-9 es específico para ADN. Ambos se localizan en las membranas endosómicas. La unión de los complejos antígeno-anticuerpo con estos receptores activa una cascada de cinasas que lleva a la producción de interferón alfa, molécula del sistema inmunitario innato y adaptativo crucial en el estudio del papel de los autoanticuerpos en el lupus. El interferón alfa es responsable de la disregulación del sistema inmunitario y de la aparición de signos patológicos en el lupus. Entre otros, tiene un efecto importante en la presentación eficaz del antígeno a células T autorreactivas quiescentes y en la prolongación de la supervivencia de células dendríticas y células B. Asimismo, el incremento de antígenos propios liberados por un incremento en la apoptosis amplifica la producción de autoanticuerpos y su efecto en la mayor producción de interferón alfa (17).

El estudio de Su et al (2021), refiere que las lesiones de órganos requieren reparación y regeneración de tejidos, mientras que las lesiones sutiles de tejidos también conducen a la activación de macrófagos y la proliferación de fibroblastos o células estromales, como la formación de placas en la aterosclerosis. En el proceso de curación intervienen tres fases: modificación del proceso inflamatorio, proliferación celular y remodelación de la matriz extracelular. La inflamación del tejido se define claramente por la presencia de células inflamatorias o citocinas en el tejido (18).

Sin embargo, las diferencias entre la reparación de tejidos, la regeneración de tejidos y la proliferación de tejidos son sutiles. La reparación natural del tejido ocurre después de la inflamación o daño del tejido, y la transición de la inflamación a la reparación ocurre de forma automática y secuencial. Es importante destacar que el cambio entre la reparación de heridas y las vías de regeneración e inflamación conduce a diferentes resultados de la enfermedad (19).

Tanto la inmunidad innata como la adaptativa contra los estímulos ambientales necesitan suministros de energía. La interacción entre la activación inmunológica y el suministro de energía se basa en la inmuno-metabólica. En resumen, los

requerimientos de energía para respuestas rápidas, como los neutrófilos, las células dendríticas o los macrófagos, provienen principalmente de la glucosa disponible, es decir, la respuesta glucolítica o el almacenamiento de glucógeno dentro de la célula (20). Una vez que finaliza la primera respuesta rápida, el sistema inmunológico requiere suministros de energía para otras reacciones continuas, como diferenciaciones, transformación, fagocitosis o muerte de patógenos extracelulares. Al mismo tiempo, el suministro de energía se desplaza principalmente desde la glucólisis hacia el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) o la beta-oxidación de los ácidos grasos.

La mitocondria tiene un papel indispensable en el desarrollo y función de las células inmunes, desde el suministro de energía hasta la activación, proliferación y fagocitosis, y terminando con las reparaciones y la regeneración. Además del suministro de energía, con la ayuda de las especies reactivas de oxígeno (ROS) mitocondriales, las células inmunes ejecutan funciones complejas, como apoptosis, piroptosis, netosis y activación de la inmunidad adaptativa. El ROS mitocondrial ayuda a la activación de las células T y la producción de anticuerpos contra las células B (20, 21).

- **Células inmunes en tejidos en condiciones de homeostasis.** En la homeostasis, la vigilancia continua de las células inmunitarias implica que los sistemas de inmunidad innata e inmunidad adaptativa trabajen en colaboración para mantener el equilibrio entre los estímulos ambientales y prevenir la invasión de patógenos no deseados. En conjunto, la inmunidad innata incluye las células estromales que forman la barrera cutánea, las células endoteliales que forman la barrera vascular y las células epiteliales que forman la barrera mucosa, así como los leucocitos, las células asesinas naturales, las células dendríticas y los macrófagos. Mientras tanto, la inmunidad adaptativa, incluidas las células T y las células B, está bajo vigilancia inmunitaria regular, las células B plasmáticas producen inmunoglobulina para contrarrestar los patógenos invasores y las células T de memoria permanecen inactivas, a la espera de la estimulación para desencadenar la activación. La diafonía entre

la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa depende de las células presentadoras de antígeno, como las células dendríticas o los macrófagos, que presentan señales constantes a las células T. Si las células presentadoras de antígeno presentan autoantígeno a las células T, esto hace que las células T se vuelvan anérgicas, convirtiéndose así en células T reguladoras (Treg). Mientras tanto, es más probable que los perfiles de citocinas sean citocinas antiinflamatorias, como IL-4, IL-10 o TGF-beta. Las células inmunitarias, ya sean células de inmunidad innatas o adaptativas, son capaces de moverse fuera de los vasos y rodar hacia la ubicación de inicio de acuerdo con la atracción de citocinas o la tracción de las moléculas de adhesión. En general, bajo la condición de homeostasis, todos los actores del sistema inmunológico, incluidas las células Th1, Th2, Th17, las células mieloides y las células B, interactúan con patógenos normales sin inflamación clínica, si las células presentadoras de antígeno presentan autoantígeno a las células T, esto hace que las células T se vuelvan anérgicas, convirtiéndose así en células T reguladoras (Treg).

El tamaño, la morfología y la cantidad de mitocondrias dentro de la célula son pistas importantes sobre las actividades y funciones de las células inmunes. En términos generales, las enzimas, ya sea del ciclo del TCA o de la beta-oxidación, pueden ser un indicio de las elevaciones de la actividad mitocondrial en las células. Los diferentes subtipos de células inmunes favorecen diferentes recursos energéticos, y los recursos de energía pueden ser diversos dentro de cada tipo de célula. Tomemos los macrófagos, por ejemplo, las células M1 usan no solo la glucólisis, sino también la vía de las pentosas fosfato, mientras que su ciclo de TCA está alterado, mientras que se cree que M2 y las células T maduras dependen de la β -oxidación asociada con un aumento de TCA, aumento de la frecuencia respiratoria, capacidad y aumento de la producción de ATP por fosforilación oxidativa (22, 23). La dinámica mitocondrial y los eventos de fusión y fisión también afectan la función inmunológica. La dinámica mitocondrial afecta principalmente a la

posterior reacción inmunitaria adaptativa más que al inicio de la inmunidad innata.

- **Células inmunes en condiciones inflamatorias o lesionadas.** Durante la lesión tisular, las células inmunes de respuesta inmediata (inmunidad innata) responden a las alarmas enviadas por las células lesionadas de diferentes formas; con los mecanismos de inmunidad adaptativa incorporándose posteriormente a la reacción inflamatoria. El alcance general de la inflamación depende de la extensión de la lesión. El mecanismo de control de cada reacción inmunitaria se basa en la orquestación de diferentes tipos de células T auxiliares y los activadores, señales 1, 2 y 3, células presentadoras de antígenos, moléculas coestimuladoras y citocinas. Una vez que se activan las células T colaboradoras (Th), Th1, Th2 o Th17 operan y convocan a las células de inmunidad innata para contrarrestar los patógenos invasivos (18). Las células B también se activan y producen anticuerpos relevantes para combatir el antígeno y, a través de los mecanismos de cambio de isotipo y maduración por afinidad, la unión del anticuerpo al antígeno se vuelve más específica con el tiempo. Para ilustrar esto, en la nefritis lúpica, la deposición de complejos inmunes en los glomérulos de los riñones puede activar mecanismos de inmunidad innatos y adaptativos para unirse y despejar el campo de batalla. Cualquiera de las dos acciones podría provocar inflamación de órganos y daño tisular, y la consiguiente proteinuria o hematuria, que se denomina glomerulonefritis lúpica. Antes y durante la evidencia clínica de glomerulonefritis, el daño tisular ya ha comenzado y la reparación tisular necesaria está en marcha. El macrófago M1 es una célula proinflamatoria que secreta citocinas proinflamatorias, como el interferón- γ (IFN- γ), las interleucinas (IL) (IL-1, IL-6, 15, 16, 17); mientras que se cree que el macrófago M2 es un fenotipo antiinflamatorio que depende de varios otros subconjuntos de citocinas antiinflamatorias, incluidas IL-4 e IL-13 (24). Los estudios demuestran que el fenotipo de macrófagos había cambiado del tipo M1 al tipo M2 en algunos pacientes con nefritis lúpica bajo tratamiento parcial. Aunque el papel preciso de los macrófagos M1 en la inflamación y

los macrófagos M2 en la reparación o regeneración sigue sin estar claro, el cambio de M1 a M2 indica el inicio de la reparación o regeneración en una condición dinámica (19).

La regeneración de tejidos depende parcialmente de los macrófagos, las células T reguladoras y otras células, pero principalmente de las células madre. Los diferentes sistemas de órganos tienen sus propias funciones altamente especificadas y, por lo tanto, la regeneración tisular necesaria está fuertemente regulada. Algunas moléculas específicas, como las galectinas y las citocinas, pueden regular positiva o negativamente la inflamación, la regeneración, el envejecimiento y las enfermedades medidas por alteraciones en la inmunidad en diferentes sistemas de órganos (18).

- **Adiponectina en enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas.** Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, son trastornos heterogéneos con una desregulación autoinmune prominente que conduce a la afectación de múltiples órganos y grados variables de inflamación. Se desconoce su etiología, pero se ha encontrado una predisposición genética. Las ERAS incluyen Artritis reumatoide (AR, la enfermedad más frecuente), enfermedades del tejido conectivo como el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren (SS), la esclerosis sistémica (SSc) y el síndrome antifosfolípido (APS). Dado que no existe cura para estas enfermedades, se requiere una farmacoterapia a largo plazo y se observa una morbilidad y mortalidad significativas. Se ha encontrado que en la mayoría de las enfermedades sistémicas autoinmunes se presentan alteraciones en las concentraciones normales de adiponectina, los cuales explican varias de las manifestaciones y complicaciones propias de estas entidades nosológicas (25).

2.2. Causas de mortalidad en los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes

a. *Lupus eritematoso sistémico.* El lupus eritematoso sistémico (LES) puede variar desde una enfermedad leve hasta una condición potencialmente mortal, los pacientes con LES generalmente presentan signos y síntomas específicos y constitucionales de órganos debido a la inflamación sistémica (26, 27). El estado inflamatorio crónico en este trastorno se ha relacionado con una aceleración de la aterosclerosis y, por lo tanto, con una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad (28). De forma general, la mortalidad más significativa que se observa en el Lupus, se presenta por enfermedades cardíacas, sobre todo Infarto Agudo de Miocardio (IAM), incluso en personas jóvenes, mujeres en edad fértil, a pesar de la protección conferida por los estrógenos. Cualquier parte del corazón puede verse afectada, incluido el sistema de conducción; el pericardio; el miocardio; las válvulas y la arteria coronaria. Cuando la arteria coronaria se ve afectada, los mecanismos fisiopatológicos que conducen al IAM son muchos y variados, incluida la aterosclerosis (la más común); arteritis (la segunda más común); embolización de trombosis, espasmo. El espasmo de la arteria coronaria es uno de los mecanismos menos comunes que causan IAM en un paciente con LES y, en ocasiones, puede pasarse por alto (29). Un estudio reciente de Montiel y Cacace (2021), reporta que las causas principales de muerte en pacientes con LES fueron las causas infecciosas (44%), seguida por actividad de la enfermedad (36%) y por otras causas no relacionadas con el lupus (20%) como la insuficiencia mitral y aortica severa, edema agudo de pulmón secundaria a una enfermedad renal crónica como complicación de una nefritis lúpica y el ictus hemorrágico). Asimismo, se asocian a estas causas de mortalidad complicaciones derivadas del tratamiento con corticoides e inmunosupresores (60%) (30).

En el estudio de Muñoz et al (2013), refieren que la frecuencia de complicaciones infecciosas en pacientes con LES varía; se calcula que hasta el 50% de los pacientes con LES presentará una infección seria durante el curso de la

enfermedad, en la mayoría de países se reporta que las infecciones representan la primera causa de hospitalización en pacientes con LES y, dependiendo de la serie, las complicaciones infecciosas son la primera o segunda causa de mortalidad temprana (31).

- b. Artritis reumatoide.** Además de experimentar deterioros físicos sustanciales y reducciones en la calidad de vida relacionada con la salud, los pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen una mayor mortalidad que no ha mejorado a pesar de los importantes avances recientes en el tratamiento. Las razones de mortalidad estandarizadas (SMR) para pacientes con AR reflejan un aumento en el riesgo de mortalidad de aproximadamente 30 a 70% (32, 33). Aunque ambos sexos sufren de una supervivencia reducida, los hombres con AR parecen tener un riesgo de mortalidad absoluta desproporcionadamente más alto que las mujeres afectadas (32). Anteriormente, se observaba un riesgo más de dos veces mayor de mortalidad por todas las causas entre los hombres con AR que se asoció con raza blanca, mayor actividad e inflamación de la enfermedad, índice de masa corporal (IMC) bajo, enfermedad extraarticular y tratamientos selectos (34).

La causa de muerte en la AR refleja la de la población general, siendo las enfermedades cardiovasculares (ECV), el cáncer y las enfermedades respiratorias entre las principales causas. A pesar de la alta frecuencia de ECV y mortalidad relacionada con ECV en la AR, las razones de este aumento del riesgo no se comprenden bien. Ni los factores de riesgo de ECV tradicionales ni la inflamación resultante de la AR parecen explicar completamente el aumento de la carga de ECV en los pacientes con AR. El aumento del riesgo de ECV en la AR parece afectar de manera diferente a hombres y mujeres, lo que sugiere que los factores de riesgo podrían influir en la incidencia de ECV y los resultados relacionados de manera diferente en hombres y mujeres (35, 36).

En un metanálisis, se observó un aumento pequeño pero significativo de la incidencia de cáncer en la AR, y se notificó una reducción de las tasas de supervivencia del cáncer a 5 años en una cohorte de pacientes con poliartritis en el Reino Unido (37). El sexo masculino y los marcadores inflamatorios elevados

se han asociado con una mayor incidencia de cáncer en la AR; sin embargo, los determinantes de la mortalidad relacionada con el cáncer en la AR siguen siendo en gran parte desconocidos.

La enfermedad respiratoria, incluida la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), es una manifestación extraarticular común de la AR y es más común en hombres que en mujeres. Tiene un impacto dramático en la mortalidad, con una disminución reportada de 7 años en la mediana de supervivencia en comparación con otros pacientes con AR. Se ha informado un aumento de la mortalidad respiratoria en pacientes con positividad para el factor reumatoide (FR), pero se sabe poco más sobre otros factores de riesgo de muerte relacionada con las vías respiratorias en la AR. En contraste con aquellos con mayor actividad de la enfermedad, aquellos en remisión de la enfermedad mostraron riesgos de mortalidad que no eran sustancialmente elevados en comparación con la población sana. La mayor actividad de la enfermedad se asocia con la mortalidad por todas las causas y por causas específicas, lo que demuestra una sorprendente relación dosis-dependiente con la muerte cardiovascular, es decir, resultados no evidentes entre los individuos que mueren por cáncer y causas respiratorias. Esto puede reflejar una falta de poder en los subgrupos de cáncer y respiratorio o, lo que es más interesante, sugerir que los mecanismos subyacentes a la actividad de la enfermedad en la AR contribuyen más a la ECV que los procesos malignos y respiratorios. Juntos, estos hallazgos sugieren que las intervenciones deben centrarse en el abandono del tabaquismo, optimizar el peso corporal y reducir el uso de prednisona (32).

Ha habido una investigación sustancial sobre los posibles beneficios de los FARME en la AR con respecto a la mortalidad (38). Aparte de la asociación mencionada anteriormente con el uso de prednisona, no se observó ningún beneficio significativo en la mortalidad con el uso de MTX o de agentes biológicos (incluidos los fármacos anti-factor de necrosis tumoral [anti-TNF]) después de considerar otros factores, incluida la actividad de la enfermedad. En referencia a otros FARME no biológicos / no MTX, los pacientes con AR que

tomaban MTX demostraron un riesgo 15% menor de mortalidad por todas las causas y relacionada con ECV, aunque ninguna de estas asociaciones alcanzó significación estadística. En los análisis de sensibilidad, la monoterapia biológica se asoció con un aumento del 46% en el riesgo de mortalidad por todas las causas. Estos resultados difieren de trabajos anteriores que muestran una reducción de aproximadamente un 70% en las muertes relacionadas con las enfermedades cardiovasculares asociadas con el uso de MTX, encontrándose una reducción de aproximadamente un 60% en los resultados de ECV combinados asociados con el uso de anti-TNF, incluidos, entre otros, los eventos fatales.

Un estudio realizado por Fátima et al (2021), en el que se incluyeron un total de 1.724 pacientes con AR precoz encontró que la edad media fue de 55 años y el 72% eran mujeres. Durante 10 años, se registraron 62 muertes (3,6%). Los pacientes fallecidos tenían puntuaciones más altas de discapacidad general que los pacientes vivos. La puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (DAS28) fue mayor en los pacientes fallecidos que en los vivos al inicio del estudio. La edad avanzada, el sexo masculino, el nivel educativo más bajo, el tabaquismo, más comorbilidades, DAS28 basal más alto y el uso de glucocorticoides se asociaron con la mortalidad (39).

- c. **Esclerosis sistémica (ES).** El estudio de Fairley et al (2021), incluyó 1.728 pacientes, 97 (5,6%) tenían esclerosis sistémicas y otros síndromes del tejido conectivo superpuestos (SSc-MCTD) en 126 pacientes (7,3%), encontraron que esta enfermedad es más frecuente en personas asiáticas (18.3% versus 10.1% en la superposición) y más jóvenes al inicio de la enfermedad (38.4 años versus 46.5 o 46.8 años). Los pacientes con esclerosis sistémica con superposición SSc-MCTD o SSc tenían más probabilidades de tener esclerosis sistémica cutánea limitada. Los 3 grupos tuvieron una frecuencia similar de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), aunque la hipertensión arterial pulmonar (HAP) fue menos común en la superposición de SSc. La sinovitis y la miositis fueron más frecuentes en la superposición de SSc y SSc-MCTD que en SSc solamente. Las curvas KM mostraron una mejor supervivencia en SSc-MCTD que la superposición de SSc o

solo SSc, pero esto no fue significativo después del ajuste por sexo y edad al inicio de la enfermedad. Los anticuerpos específicos de SSc fueron marcadores de pronóstico de supervivencia, y el centrómero de anticuerpos antinucleares o anti-RNP confirió una mejor supervivencia que anti-Scl-70 o anti-ARN polimerasa III. Los pacientes con SSc-MCTD y superposición de SSc tuvieron una menor mortalidad después del diagnóstico de EPI y HAP que los pacientes con SSc solamente (40).

El estudio de Gigante, Villa y Rosato (2021), evaluó la perfusión sanguínea periférica y el gradiente proximal-distal (PDG) de las manos como biomarcadores de las complicaciones vasculares mayores de la ES (úlceras digitales, hipertensión arterial pulmonar, crisis renal por esclerodermia) y la mortalidad mediante el análisis de contraste con láser. Incluyeron 176 pacientes con Esclerosis Sistémica (158 mujeres, mediana de edad 53 años) y 142 controles sanos (115 mujeres, mediana de edad 53 años) y encontraron que la mediana de la perfusión de sangre periférica fue significativamente menor para los pacientes con ES que los controles sanos. El PDG estuvo presente en el 51,5% de los pacientes con ES y en el 98,6% de los controles sanos. Utilizando el modelo multivariado final, se encontró que el patrón de videocapilaroscopia del pliegue ungueal (NVC) y PDG eran factores de riesgo para complicaciones vasculares mayores. Por análisis multivariado se encontró que la edad, el patrón de NVC y PDG eran factores de riesgo para la mortalidad por esclerosis sistémica a 5 años (41).

El estudio de Jacob et al (2021), en el cual 349 pacientes con cáncer de pulmón, encontraron que existía un mayor riesgo de desarrollo de esta enfermedad en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, entre las de mayor frecuencia se encontró artritis reumatoide (97 [54,8%]), la esclerosis sistémica (43 [24,3%]) y el lupus eritematoso sistémico (15 [8,5%]). Los cánceres de pulmón más frecuentes fueron el adenocarcinoma (99 [55,9%]), el carcinoma de células escamosas (29 [16,4%]) y el cáncer de pulmón de células pequeñas (17 [9,6%]). Del grupo control que fueron un total de 219 pacientes con edad media de 65,9 años; se identificaron 173 con cáncer de pulmón sin enfermedad autoinmune y concluyeron que, en comparación con los pacientes del grupo de

control, los pacientes con enfermedad autoinmune no experimentaron diferencias en la supervivencia general porque en ambos grupos la supervivencia fue corta (menor de cinco años), pero en los pacientes con enfermedades autoinmunes, la edad de presentación del cáncer fue menor (42).

d. *Espondilitis anquilosante.* La espondiloartritis (SpA) es un grupo de entidades interrelacionadas que comparten características clínicas y de imagen y, en ocasiones, un enfoque terapéutico común. Uno de los elementos comunes a estos procesos es su base genética, lo que contribuye a darles una entidad nosológica diferenciada dentro de las enfermedades reumáticas inflamatorias (43). La base genética de estas entidades se conoce desde la década de 1970, tras el descubrimiento de la estrecha relación entre el HLA-B27 y la espondilitis anquilosante (EA) (44). Además, ha quedado claro que la carga genética de estos procesos alude no sólo a genes de susceptibilidad sino también a genes que conducen a la expresión fenotípica variada de estos procesos. En este sentido, se sabe que el HLA-B27 se asocia con uveítis anterior, complicaciones cardiovasculares e incluso una mayor mortalidad en esta población (43). En la psoriasis y la artritis psoriásica (PsA), el alelo HLA-Cw6 ha permitido la división de la enfermedad en tipo I (inicio temprano con antecedentes familiares) y II (inicio tardío sin antecedentes familiares).

Se ha informado de antecedentes familiares positivos de SpA en hasta un 40% de los pacientes con EA y se ha estimado que el riesgo de desarrollar EA en familiares de primer grado HLA-B27 positivos de pacientes con EA HLA-B27 positivos es 16 veces mayor que el de los individuos positivos para HLA-B27 en la población general (43). Como resultado, la agregación familiar de SpA se ha considerado un indicador de riesgo para la presencia de SpA axial en pacientes con dolor lumbar crónico y es parte de los criterios de clasificación de la Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) para SpA. El estudio realizado por Ben-Shabat (45), cuyo objetivo fue examinar el efecto de la deficiencia de vitamina D sobre la mortalidad por todas las causas en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) y en la población general incluyeron un total

de 919 pacientes con EA y 4.519 controles con un tiempo medio de seguimiento de 14,3 años. La edad media en el momento de la inclusión al estudio era de 52 años y el 22% eran mujeres. La EA se asoció con una mayor proporción de deficiencia de vitamina D (odds ratio 1,27). En los pacientes con EA, los niveles insuficientes de vitamina D (<30 ng / ml) se asociaron significativamente con una mayor incidencia de mortalidad por todas las causas (índice de riesgo (HR) 1,59). Esta asociación fue más prominente con la disminución de los niveles de vitamina D (<20 ng / ml, HR 1,63; <10 ng / ml, HR 1,79) y entre los hombres pacientes (<30 ng / mL, HR 2,11; <20 ng / mL, HR 2,12; <10 ng / mL, HR 2,23. Sin embargo, los niveles inadecuados de vitamina D entre los controles no se asociaron con un aumento de la mortalidad por todas las causas. Dicho estudio demuestra que la deficiencia de vitamina D es más común en los pacientes con EA que en los controles y está relacionada con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. Estos resultados enfatizan la necesidad de ensayos controlados aleatorios para evaluar los beneficios de la suplementación con vitamina D como prevención secundaria de la mortalidad en pacientes con enfermedad reumática inflamatoria crónica.

El estudio de Atzeni et al (2020), refiere que la mortalidad cardiovascular (CV) está aumentada en los pacientes con espondilitis anquilosante (EA), pero se sabe poco sobre la morbilidad cardiovascular más allá de que tienen una prevalencia de cardiopatía isquémica dos veces mayor que los controles debido al patrón inflamatorio de la enfermedad y una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales que la población general. Los fármacos anti-TNF reducen la inflamación y varios estudios han informado de una reducción de la aterosclerosis subclínica en pacientes con EA tratados con fármacos anti-TNF, lo que sugiere que la inflamación contribuye a su mayor riesgo CV. Los fármacos anti-TNF también alteran los perfiles lipídicos de los pacientes con EA, aunque estos cambios pueden reflejar su normalización secundaria al control de la inflamación, y mejorar sus otras alteraciones miocárdicas. Encontraron que la causa de mortalidad más frecuente en estos pacientes es el infarto agudo de

miocardio, el cual se presenta a edades más tempranas en comparación con la población sana (46).

- e. Síndrome de Sjögren (SS).** El estudio de Mathews et al (2020), incluyó ciento veintiséis pacientes con SS con un mínimo de tres años de seguimiento. De ellos, 10 pacientes con queratólisis inflamatoria o escleritis tenían 2,3 veces más probabilidad de muerte en comparación con el resto de la cohorte (OR = 2,3) debido a complicaciones relacionadas con SS. La prevalencia de por vida de cualquier neoplasia maligna en toda la cohorte fue del 15,5%. La neoplasia maligna hematológica más común fue el linfoma no Hodgkin (4,8%) y la neoplasia maligna sólida más común fue el cáncer de mama (6,0%). Los pacientes varones con SS tenían más probabilidades de tener antecedentes o neoplasias malignas concurrentes en comparación con las mujeres (30,0% frente a 13,7%) y duplicar la mortalidad (OR = 2,1), independiente de malignidad (47).

Kamiya et al (2019), señalan que la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una afección caracterizada por una mayor tasa de mortalidad en el síndrome de Sjögren primario (SSp). Sin embargo, los factores que influyen en el resultado de los pacientes con EPI asociada a SSp siguen sin estar claros. En dicho estudio evaluaron los factores predictivos asociados a un peor pronóstico en pSS-ILD. Incluyeron a 99 pacientes consecutivos con pSS-ILD encontrando que la mediana de edad fue de 68 años (73% mujeres). En la población total de pacientes, las tasas de supervivencia a 5 y 10 años fueron 89,8% y 79,0%, respectivamente. El análisis univariado reveló una asociación significativa entre el pronóstico y la edad, los niveles séricos de Krebs von den Lungen-6 (KL-6) y el% FVC. Ninguno de los hallazgos de la TCAR de tórax se relacionó con los resultados del paciente. Según los análisis multivariados ajustados por edad y sexo, los niveles más bajos de% FVC y los niveles más altos de KL-6 se asociaron significativamente con resultados deficientes. Se encontró que los niveles de KL-6 > 800 U / mL se asociaron significativamente con un peor pronóstico (HR: 2,91) (48).

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

- Determinar los factores asociados a la mortalidad por enfermedades reumáticas autoinmunes en el Hospital Goyeneche, período 2017 – 2021, Arequipa.

3.2. Objetivos específicos

- Describir los factores sociodemográficos y clínicos de los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes atendidos en el Hospital Goyeneche durante el periodo 2017 – 2021.
- Establecer la frecuencia y tipo de enfermedades reumáticas autoinmunes en los pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche durante el periodo 2017 – 2021.
- Establecer la tasa de mortalidad por enfermedades reumáticas autoinmunes en los pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche durante el periodo 2017 – 2021.
- Precisar las causas de mortalidad en los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes atendidos en el Hospital Goyeneche durante el periodo 2017 – 2021.

4. Material y Métodos

4.1. Tipo de investigación

La presente investigación es de campo, de tipo descriptiva correlacional, por la temporalidad es retrospectiva y el diseño es de casos y controles.

4.2. Operacionalización de Variables

VARIABLE	INDICADOR	UNIDAD /CATEGORÍA	ESCALA
Variable Independiente			
Factores asociados	Sociodemográficos		
	Edad	Años	Razón
	Sexo	Masculino Femenino	Nominal
	Nivel de instrucción	Ninguno Primaria Secundaria Superior	Ordinal
	Hábitos nocivos	Tabaco Alcohol	Nominal
	Clínicos		
	Tipo de enfermedad reumática autoinmune	Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Esclerosis sistémica Espondilitis anquilosante Síndrome de Sjögren Otras	Nominal
	Tiempo de enfermedad	Años desde el diagnóstico	Numérica discreta
	Comorbilidades	Hipertensión arterial Diabetes mellitus Obesidad Cáncer Parkinson COVID – 19 Otras	Nominal
	Actividad de la enfermedad	Activa Remisión	Nominal
	Uso de glucocorticoides	Si No	Nominal
	Uso de fármacos modificadores de la enfermedad	Si No	Nominal
	Tiempo de estancia hospitalaria	Días	Numérica discreta

Variable Dependiente			
Mortalidad por enfermedades reumáticas autoinmunes	Tasa de mortalidad	Pacientes que fallecen por enfermedades reumáticas autoinmunes en el periodo de estudio/ total de población fallecida	Numérica discreta
	Causas de mortalidad	Infarto agudo de miocardio Otras enfermedades cardiovasculares Cáncer Infecciones Otras	Nominal

5. Hipótesis

Algunos factores sociodemográficos y clínicos están asociados de forma significativa a una mayor mortalidad de los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes atendidos en el Hospital Goyeneche durante el período 2017 – 2021.

6. Campo de verificación

6.1. Ubicación espacial

El estudio será realizado en el Hospital Goyeneche, sito en la Avenida Goyeneche s/n en el distrito de Arequipa, en la provincia y departamento de Arequipa.

6.2. Ubicación temporal

El estudio de los casos comprende el periodo del 2017 al 2021.

6.3. Población

La población de estudio está conformada por todos los pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que hayan fallecido durante el periodo del 2017 al 2021 en el Hospital Goyeneche, asimismo se incluirá un grupo control que estará conformado por dos personas por cada caso (fallecido con ERAS). Se

trabjará con el 100% de pacientes de acuerdo al cumplimiento de los siguientes criterios:

6.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes sin límite de edad, de ambos sexos, que tengan diagnóstico de alguna enfermedad reumática autoinmune sistémica que hayan fallecido en el hospital Goyeneche durante el periodo 2017 – 2021.
- Pacientes sin límite de edad, de ambos sexos, sin enfermedad reumática autoinmune sistémica que hayan fallecido en el hospital Goyeneche durante el periodo 2017 – 2021 (control).
- Pacientes cuyas historias clínicas contengan todos los datos necesarios para la evaluación de las variables de estudio.

6.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes cuyas historias clínicas se encuentren en custodia o incompletas.
- Pacientes cuya causa de muerte sea accidental o por actos violentos.
- Pacientes cuya causa de muerte no haya sido identificada.

6.4. Técnicas e instrumentos

6.4.1. Técnicas

Se utilizará como técnica la observación documental.

6.4.2. Instrumentos

Ficha de recolección de datos. Este instrumento fue elaborado por la investigadora para obtener la información referida a las variables de estudio. No requiere validación porque es sólo para recojo de información.

6.5. Estrategia de recolección de datos

6.5.1. Organización

- Una vez que los jurados dictaminadores den su aprobación del proyecto de tesis, se solicitará una carta de presentación al Decano de la Facultad de Medicina Humana, a efectos de solicitar la autorización respectiva a la Dirección del hospital para desarrollar el estudio.
- La investigadora revisará el libro de atenciones del Servicio de Medicina Interna para identificar a la población de estudio y luego de ello se procederá a solicitar las Historias Clínicas al archivo respectivo, para su posterior revisión y análisis. La información obtenida de cada historia será registrada en la Ficha de recolección de datos.
- Una vez finalizada la recolección de datos, se realizará el análisis estadístico y el informe final.

6.5.2. Recursos

- **Humanos:**

La investigadora: Mengoa Gomez Claudia Daniela. Médico Residente de Medicina Interna del Hospital Goyeneche.

Tutor:

- **Institucionales:**

Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.
Hospital Goyeneche.

- **Materiales:**

Instrumentos de recolección de datos, material de escritorio, computadora, software estadístico.

- **Financieros:**

Recursos propios.

6.5.3. Criterios para el manejo de los resultados. Después de que se obtengan los datos se deberá realizar una matriz de sistematización en el software Excel v. 10.0 luego de ello, se efectuará el análisis estadístico, siendo necesario aplicar el análisis descriptivo de tendencia central para analizar los datos obtenidos de variables cuantitativas, mientras que la significancia de los resultados será calculada mediante la aplicación de la Prueba de Chi cuadrado y la Prueba de Odds ratio. Los resultados serán presentados en tablas y gráficos.

7. Cronograma de trabajo

Tiempo Actividades	2021		2022
	Junio Setiembre	Octubre Diciembre	Enero Abril
Elaboración del proyecto	X X		
Presentación y aprobación del proyecto	X X X X		
Recolección de datos		X X X X	
Elaboración del informe final			X X X
Presentación del informe final			X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

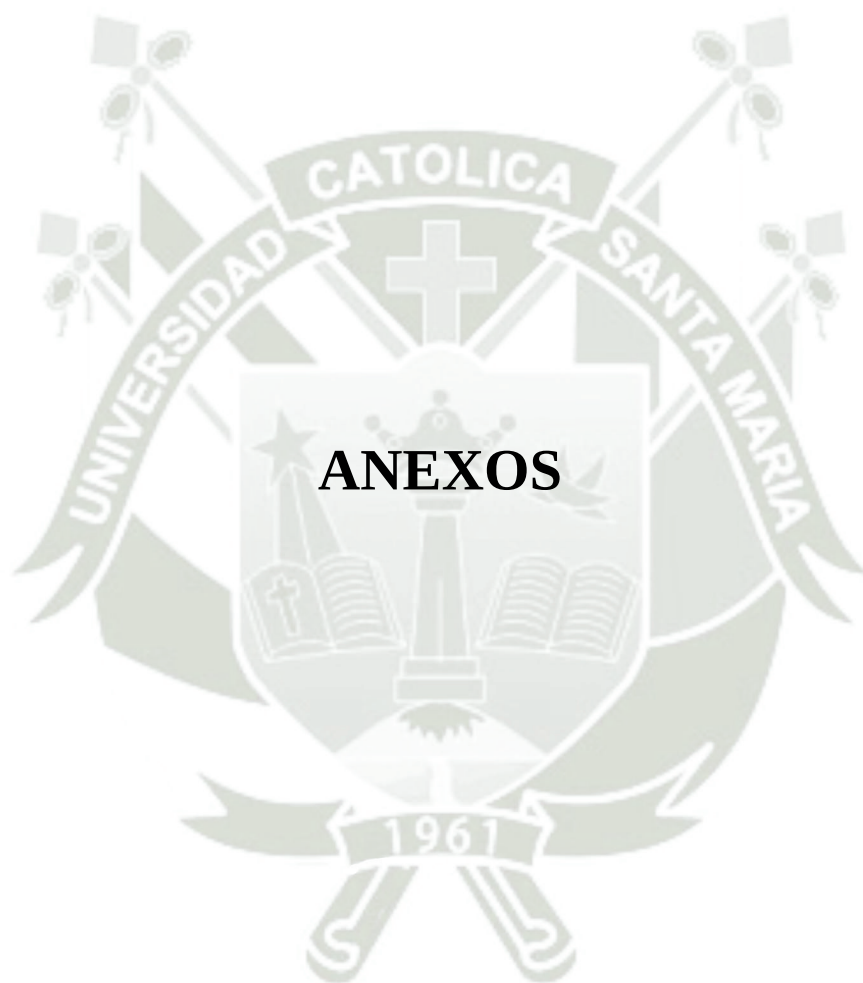
1. Sociedad Española de Reumatología. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Guía para derivación en atención primaria. España. 2018. Disponible en: <http://www.elsevier.es>
2. Goicochea B, Sánchez K. Características epidemiológicas, clínicas y laboratoriales de pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, en el Hospital Regional Lambayeque 2014–2018. [Tesis para optar el título de Médico Cirujano] Universidad San Martín de Porres. Lima, 2021.
3. Sociedad Peruana de Reumatología. Reunión de investigación en reumatología [internet]. 2018. Estadística; 2018. Disponible en: <http://www.socreuma.org.pe>
4. Flores R, Guerrero A, Valladolid E, Alania J, Alarcón M. Tratamiento de periodontitis en pacientes con artritis reumatoidea: Una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados. Rev Estomatol Herediana. 2017; 27(1): 51-58. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/reh/v27n1/a08v27n1.pdf>
5. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, Weyand CM, Mulvagh S, Mankad R, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol 2015;12:168–76.
6. Breunig M, Kleinert S, Lehmann S, Kneitz C, Feuchtenberger M, Tony HP, et al. Simple screening tools predict death and cardiovascular events in patients with rheumatic disease. Scand J Rheumatol 2018;47:102–9.
7. Aviña-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, De Vera MA, Sayre EC, Esdaile JM. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: a general population-based study. Arthritis Care Res 2017;69:849–56.
8. Lee Y, Choi S, Ji J, Song G. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. Lupus 2016;25:727–34.
9. Jorge AM, Lu N, Rai SK, Zhang Y, Choi H. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999–2014). Rheumatology 2018;57:337–44.

10. Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1188–93.
11. Aviña-Zubieta JA, Mai A, Amiri N, Dehghan N, Ann Tan J, Sayre EC, et al. Risk of myocardial infarction and stroke in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a population-based study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2752–9.
12. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1566–74.
13. Rai SK, Choi HK, Sayre EC, Aviña-Zubieta JA. Risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in adults with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study. *Rheumatology* 2016;55:461–9.
14. Dobloug GC, Svensson J, Lundberg IE, Holmqvist M. Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:40–7.
15. Diamond B, Lipski P. Capítulo 377e: Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias. En: Harrison
16. Palmezano JM, Figueroa CL, Rodríguez RM, Plazas LK. Prevalencia y caracterización de las enfermedades autoinmunitarias en pacientes mayores de 13 años en un hospital de Colombia. *Med Int Méx.* 2018;34(4):522-535. Disponible en: <https://10.24245/mim.v34i4.1871>
17. Gelpí C. Antibodies in systemic autoimmune diseases. Special mention to systemic lupus erythematosus. *Reumatol. clín. (Barc.)*; 4(extr.1): 2008; 11-16. Disponible en <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/ibc-78085>.
18. Su YJ, Wang P, Weng SW. The Role of Mitochondria in Immune-Cell-Mediated Tissue Regeneration and Ageing. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(5). Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-33800867>
19. Emanuele AS, Giada M, Alessio F, Ciprandi G. From Tissue Repair to Tissue Regeneration. In *Wound Healing—Current Perspectives*; IntechOpen: London, UK, 2019; Online published.

20. Breda NS, Davanzo GG, Basso J, Saraiva O, Moraes M. Mitochondria as central hub of the immune system. *Redox Biol.* 2019, 26, 101255.
21. Parisi L, Gini E, Baci D, Tremolati M, Fanuli M, Bassani B, Farronato G, Bruno A, Mortara, L. Macrophage Polarization in Chronic Inflammatory Diseases: Killers or Builders? *J. Immunol. Res.* 2018, 2018, 8917804.
22. Faas M, De Vos P. Mitochondrial function in immune cells in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Basis Dis.* 2020, 1866, 165845.
23. Cheng C, Quintin J, Cramer RA, Shepardson M, Saeed S, Kumar V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Martens A, Rao A, Aghajani-refah A, et al. mTOR- and HIF-1 - mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. *Science* 2014, 345, 1250684
24. Yang L, Chen S, Zhao Q, Sun Y, Nie H. The Critical Role of Bach2 in Shaping the Balance between CD4(+) T Cell Subsets in Immune-Mediated Diseases. *Mediators Inflamm.* 2019, 2609737.
25. Brezovec N, Perdan-Pirkmajer K, Cucnik S, Sodin-Semrl S, Varga J, Lakota K. Adiponectin Deregulation in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(8).
26. Pek J. et al. Case report of an acute myocardial infarction complicated by coronary spasm in a patient with chronic systemic lupus erythematosus. *Pan African Medical Journal.* 2021;38(302). 10.11604/pamj.2021.38.302.27642 Disponible en: <https://www.panafrican-med-journal.com//content/article/38/302/full>
27. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Bucur).* 2011;6(4): 330-6.
28. Mechanic OJ, Grossman SA. Acute myocardial infarction. *StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright© 2020, StatPearls Publishing LLC.* 2020.
29. Farooq A, Ullah A, Ali F, Yasin H, Amjad W, Pervaiz M. Acute myocardial Infarction in young systemic lupus erythematosus patient with normal coronary arteries. *Cureus.* 2017; 19;9(6): e1370.
30. Montiel D, Cacace P. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev. parag. reumatol.* 2021;5(2):51-7. Disponible en: <https://www.revista.spr.org.py/index.php/spr/article/view/108>

31. Muñoz C, Pinto LF, Velásquez CJ, Márquez JD, Restrepo M. Complicaciones infecciosas en lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol.* 2013;20(3):141-7.
32. Yoshida K, Lin T, Wei M, Malspeis S, Chu SH, Camargo C, Raby B, Choi H, Tedeschi S, Barbhuiya M, Lu B, Costenbader K, Karlson EW, Sparks A. Roles of Postdiagnosis Accumulation of Morbidities and Lifestyle Changes in Excess Total and Cause-Specific Mortality Risk in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021; 73(2): 188-198.
33. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, Lunt M, Symmons DP, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1296–301.
34. Mikuls TR, Fay BT, Michaud K, Sayles H, Thiele GM, Caplan L, et al. Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:101–9.
35. Yazdani K, Xie H, Avina J, Zheng Y, Abrahamowicz M, Lacaille D. Has the excess risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis relative to the general population declined? A population study of trends over time. *Semin Arthritis Rheum.* 2021; 51(2): 442-449.
36. Liao KP, Huang J, He Z, Cremone G, Lam E, Hainer JM, Morgan V, Bibbo C, Di M. Coronary Microvascular Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Compared to Diabetes Mellitus and Association With All-Cause Mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021; 73(2): 159-165.
37. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R45.
38. Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, Fries JF, Ward MM. Pro-pensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65:334–42.
39. Fatima S, Schieir O, Valois M F, Bartlett J, Bessette L, Boire G, Hazlewood G, Hitchon C, Keystone E C, Tin D, Thorne C, Bykerk V P, Pope J E. Health Assessment

- Questionnaire at One Year Predicts All-Cause Mortality in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73(2): 197-202.
40. Fairley J, Hansen D, Proudman S, Sahhar J, Ngian G, Walker J, Strickland G, Wilson M, Morrisroe K, Ferdowsi N, Major G, Roddy J, Stevens W, Nikpour M. Clinical Features of Systemic Sclerosis-Mixed Connective Tissue Disease and Systemic Sclerosis Overlap Syndromes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73(5): 732-741.
 41. Gigante A, Villa A, Rosato E. Laser speckle contrast analysis predicts major vascular complications and mortality of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60(4): 1850-1857.
 42. Jacob S, Rahbari K, Tegtmeyer K, Zhao J, Tran S, Helenowski I, Zhang H, Walunas T, Varga J, Dematte J, Villaflor V. Lung Cancer Survival in Patients With Autoimmune Disease. *JAMA Netw Open*. 2021; 3(12): e2029917.
 43. Sieper J, Poddubnyy D. Espondiloartritis axial. *Lancet*. 2017;390:73-84.
 44. Queiro R, Alonso S. Family history of disease in spondyloarthritis: a key issue for disease prognosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(10): 2657-2658.
 45. Ben-Shabat N, Watad A, Shabat A, Bragazzi N, Comaneshter D, Cohen AD, Amital H. Low Vitamin D Levels Predict Mortality in Ankylosing Spondylitis Patients: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Nutrients*. 2020; 12(5).
 46. Atzeni F, Nucera V, Galloway J, Zoltán S, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and the effect of anti-TNF drugs: a narrative review. *Expert Opin Biol Ther*. 2020; 20(5): 517-524.
 47. Mathews PM, Robinson SA, Gire A, Baer AN, Akpek EK. Extraglandular ocular involvement and morbidity and mortality in primary Sjögren's Syndrome. *PLoS One* 2020; 15(9): e0239769.
 48. Kamiya Y. et al. Prognostic factors for primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung diseases. *Respir Med*. 2019; 159: 105811.



ANEXOS

Anexo 1.

Ficha de Recolección de Datos

Número:.....

1. Factores sociodemográficos

1.1. Edad:.....años

1.2. Sexo: () Masculino () Femenino

1.3. Nivel de instrucción: () Ninguno () Primaria () Secundaria () Superior

1.4. Hábitos nocivos: () Tabaco () Alcohol

2. Factores clínicos

2.1. Tipo de ERAS: () Lupus eritematoso sistémico () Artritis reumatoide

() Esclerosis sistémica () Espondilitis anquilosante () Síndrome de Sjögren

() Otras:.....

2.2. Tiempo de enfermedad desde el diagnóstico.....años

2.3. Comorbilidades: () Hipertensión arterial () Diabetes mellitus () Obesidad

() Cáncer () Parkinson () COVID – 19 () Otras.....

2.4. Actividad de la enfermedad: () Activa () Remisión

2.5. Uso de glucocorticoides: () si () No

2.6. Uso de fármacos modificadores de la enfermedad: () Si () No

2.7. Tiempo de estancia hospitalaria:días