



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



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”**

TITULO:
**“DESENLACES REPORTADOS POR LOS PACIENTES CON VASCULITIS
ASOCIADAS A ANCA”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:
JOSÉ JOEL HURTADO ARIAS

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS
DRA. ANDREA HINOJOSA AZAOLA

COTUTORES DE TESIS
DRA. ANA BARRERA VARGAS
DR. FRANCISCO JAVIER MERAYO CHALICO

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**“DESENLACES REPORTADOS POR LOS PACIENTES CON VASCULITIS
ASOCIADAS A ANCA”**



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“DR. SALVADOR ZUBIRÁN”
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. José Alberto Ávila Funes

Dirección de enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dra. Marina Rull Gabayet

Profesor titular del curso de especialización en reumatología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dra. Andrea Hinojosa Azaola

Tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

José Joel Hurtado Arias

Tesista

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

ÍNDICE

Resumen	4
Introducción	6
Planteamiento del problema	9
Justificación	9
Pregunta de investigación	9
Hipótesis	9
Objetivos	10
Material y métodos	10
Tipo de estudio	10
Universo de trabajo	10
Lugar de desarrollo del estudio	10
Tamaño de la muestra	10
Criterios de inclusión	11
Criterios de exclusión	11
Descripción de las variables de estudio	11
Metodología y procedimientos	13
Descripción general del estudio	13
Consideraciones éticas	15
Análisis estadístico	15
Recursos, financiamiento y factibilidad	15
Resultados	16
Discusión	18
Conclusión	22
Referencias bibliográficas	22
Tablas y graficas	27
Anexos	38

RESUMEN

Introducción: Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA por sus siglas en inglés), son un grupo de enfermedades complejas, asociadas a comorbilidades, daño acumulado, efectos adversos del tratamiento y riesgo de recaídas. Un aspecto fundamental en la medición de desenlaces es tomar en cuenta las opiniones del paciente sobre el impacto que tiene la enfermedad sobre sus vidas. El objetivo de este trabajo es evaluar la asociación entre las variables clínicas y los diferentes dominios de la herramienta AAV-PRO (por sus siglas en inglés; ANCA-associated vasculitis Patient-Reported Outcomes).

Material y Métodos:

Se incluyeron pacientes de la consulta externa de Reumatología en la Ciudad de México del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), que tuvieran diagnóstico de granulomatosis con poliangitis (GPA), poliangitis microscópica (PAM), granulomatosis con poliangitis eosinofílica (GPAE) o vasculitis limitada al riñón (VLR), según las definiciones del consenso de Chapel Hill de 2012, o los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1990. Se tomaron en cuenta variables demográficas, clínicas, serológicas y relacionadas con el tratamiento. Se evaluaron las siguientes medidas de desenlaces: evaluación global del médico (PhGA, Physician Global Assessment) y evaluación global del paciente (PtGA, Patient Global Assessment), actividad de la enfermedad mediante el índice de actividad de vasculitis de Birmingham para GPA (BVAS/WG), y el daño acumulado mediante el índice de daño por vasculitis (VDI). Todos los pacientes completaron el cuestionario AAV-PRO, y los hombres se evaluaron mediante el cuestionario del Índice internacional de función eréctil (IIEF-5).

Se realizó estadística descriptiva, las correlaciones entre variables se calcularon mediante los coeficientes de Pearson y Spearman, mientras que las diferencias entre grupos se analizaron con las pruebas de t de Student, U de Mann-Whitney, chi-cuadrada o exacta de Fisher.

Resultados: Setenta pacientes (44 mujeres y 26 hombres) fueron incluidos, con una mediana de edad de 53.5 años (RIQ 43-61) y duración de la enfermedad de 82 meses (34-135); (cincuenta y ocho) (83%) tenían diagnóstico de GPA, 5 (7%) GPAE, 5 (7%) VLR, y 2 (3%) PAM. Se encontró correlación significativa entre las diferentes medidas de desenlaces y otras variables clínicas, incluyendo: PhGA y PtGA ($r=0.61$, $p < 0.0001$), PhGA y BVAS/WG ($r=0.54$, $p < 0.0001$), PhGA y la dosis acumulada de prednisona ($r=0.40$, $p=0.001$), VDI y dosis acumulada de PDN ($r=0.49$, $p < 0.0001$), y finalmente entre PtGA y los dominios AAV-PRO: síntomas de órganos específicos ($r=0.40$, $p=0.001$), efectos secundarios del tratamiento ($r=0.40$, $p=0.001$), repercusión social y emocional ($r=0.41$, $p=0.0006$), y función física ($r=0.49$, $p < 0.0001$). Se encontraron diferencias significativas al comparar el dominio AAV-PRO de

efectos secundarios del tratamiento según el género (20 (10-35) en hombres vs 35 (17.5-50) en mujeres, $p=0.04$), el tiempo de evolución de la enfermedad (40 (25-50) en pacientes con <5 años vs 20 (10-45) en aquellos con >5 años, $p=0.03$), y edad (40 (25-55) en <50 años vs 20 (10-40) en >50 años, $p=0.005$). También se encontraron diferencias significativas en el dominio de preocupación sobre el futuro de acuerdo con la edad (55 (45-85) en <50 años vs 35 (10-70) en >50 años, $p=0.02$). El 70.8% de los hombres que contestaron el cuestionario IIEF-5 fueron clasificados con algún grado de disfunción eréctil. No hubo correlaciones entre el puntaje de IIEF-5 y las otras variables clínicas.

Conclusiones: En esta cohorte de pacientes con VAA con baja actividad de la enfermedad, se encontraron correlaciones entre los dominios específicos del AAV-PRO y otras variables clínicas de la enfermedad. Se encontraron diferencias entre algunos de los dominios AAV-PRO según sexo, edad y duración de la enfermedad. Es esencial tomar en cuenta los desenlaces reportados por los pacientes en la atención clínica de pacientes con VAA.

1. Datos del alumno

Apellido paterno: Hurtado
Apellido materno: Arias
Nombre: José Joel
Teléfono: 33 11 34 33 90
Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela: Facultad de Medicina
Carrera: Especialidad en Reumatología
Número de Cuenta: 515229581

2. Datos de los asesores

Apellido paterno: Hinojosa
Apellido materno: Azaola
Nombre(s): Andrea

Apellido paterno: Barrera
Apellido materno: Vargas
Nombre(s): Ana

Apellido paterno: Merayo
Apellido materno: Chalico
Nombre(s): Francisco Javier

3. Datos de la Tesis

Título: "Desenlaces reportados por los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA"
No. de páginas: 49
Año: 2022
Número de registro: IRE-3811-21-22-1

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (VAA) son enfermedades caracterizadas por inflamación en los vasos sanguíneos, daño endotelial y consecuente daño tisular. Representan uno de varios tipos de vasculitis autoinmunes, que involucran predominantemente capilares, arteriolas y vénulas (llamadas por tanto vasculitis de pequeño vaso). Los tipos de VAA son granulomatosis con poliangeitis (GPA), poliangeitis microscópica (PAM) y granulomatosis con poliangeitis eosinofílica (GPAE). El componente de autoinmunidad se documenta con la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), dirigidos contra PR3 (proteínasa 3 leucocitaria) o MPO (mieloperoxidasa), asociados generalmente a diferentes fenotipos clínicos [1,5,6].

La GPA se asocia predominantemente con la presencia de PR3-ANCA y sus manifestaciones clínicas incluyen afección nasosinusal, del tracto respiratorio inferior, glomerulonefritis e inflamación granulomatosa (documentada por biopsia). La PAM se asocia en mayor medida con positividad para MPO-ANCA, y sus manifestaciones clínicas son característicamente más pronunciadas a nivel renal, hemorragia alveolar, y algunas otras compartidas con GPA, con la distinción de no desarrollar inflamación granulomatosa. La GPAE se caracteriza por la presencia de asma, eosinofilia y vasculitis (no presentes en todos los casos), y sólo algunos asociados a la presencia de ANCA (principalmente MPO-ANCA) [1,5,6].

El grupo de trabajo de vasculitis mediante la iniciativa de medición de desenlaces en reumatología (Outcome Measures in Rheumatology; OMERACT), determinó un conjunto de medidas fundamentales de la enfermedad, que incluye actividad, daño y mortalidad, otorgando validez a las herramientas que califican estos aspectos de la enfermedad, como el índice de actividad de Birmingham para vasculitis (Birmingham Vasculitis Activity Score; BVAS), su versión específica para GPA (BVAS/GPA), el índice de daño en vasculitis (Vasculitis Damage Index; VDI), que mide los aspectos irreversibles como daño acumulado por vasculitis y tratamiento, y el puntaje de mortalidad de cinco factores (Five Factor Score; FFS) [2-4].

Debido a los avances terapéuticos, las VAA se han convertido en enfermedades crónicas, con tasas de supervivencia a 5 años superiores al 80%, con morbilidad significativa, y cambios bio-psicosociales y económicos, que repercuten en la calidad de vida relacionada a la salud del paciente (Health-related quality of life; HRQOL) [5-8].

La atención médica relacionada a esta enfermedad implica altos costos, y debido a la discapacidad generada por la misma, se ha reportado que de 26 a 50% de estos pacientes en edad laboral se encuentran desempleados, y que los pacientes laboralmente activos pierden en promedio un día laboral al mes por causas relacionadas a la enfermedad [6, 9,10]. Otros aspectos relacionados a la calidad de vida además de la función física, que se ven afectados debido a actividad de la enfermedad, daño acumulado o efectos adversos del tratamiento, incluyen la función social, emocional, y las relaciones interpersonales [11-13]. La percepción de la enfermedad es la idea organizada que tiene el paciente sobre los diferentes aspectos de su condición (síntomas, evolución clínica, repercusión social, emocional, función física, control de la enfermedad y efectos secundarios al tratamiento) [11]. Se ha encontrado una diferencia de hasta 25 mm al comparar la valoración global del paciente y la del médico sobre la enfermedad en una escala del 0-100 mm, debido a que los pacientes dan prioridad a diferentes aspectos relacionados a su condición [6,14].

En un estudio multicéntrico donde se preguntó a 264 pacientes con diagnóstico de VAA sobre su percepción de los aspectos más problemáticos de la enfermedad, se reportaron como los factores más relevantes: la fatiga (75%), el dolor (31%), los síntomas musculoesqueléticos (24%), la presencia de disnea (19%) y los aspectos económicos (13%) [15]. Las causas más importantes de fatiga reportadas en un estudio realizado en pacientes con VAA, son las alteraciones del sueño, depresión, dolor, ansiedad, desempleo y principalmente el género femenino [6,15-19]. Se ha identificado que los desenlaces reportados por los pacientes (Patient Reported Outcomes; PRO), son necesarios en el seguimiento de pacientes con VAA, proponiendo que estos desenlaces formen parte del conjunto de medidas esenciales de OMERACT [20,21]. Se han aplicado en pacientes con VAA múltiples herramientas previamente utilizadas para medir calidad de vida relacionada a salud, entre las que destaca el cuestionario de desenlaces en salud SF-36 (Medical Outcomes Survey Short-Form 36 Questionnaire), ya que ha sido más utilizada [6, 22-24].

También se han buscado asociaciones en pacientes con VAA entre las variables clínicas y los desenlaces de calidad de vida relacionada a la salud, reportando asociación de peores puntajes del índice SF-36 a mayor puntuación de actividad del índice BVAS. Asimismo, se ha estudiado la relación entre la disminución de medidas de HRQOL y el daño acumulado medido mediante VDI; sin embargo, los resultados han sido heterogéneos [25-27].

Un estudio realizado en México con pacientes que padecían VAA valoró la calidad de vida mediante el instrumento SF-36 en comparación con otras enfermedades crónicas como artritis reumatoide e insuficiencia renal crónica, así como con controles sanos [6]. Se encontró peor puntuación en 7 de los 8 dominios en pacientes con VAA comparado con los controles sanos,

sin diferencia con las otras enfermedades crónicas, por lo que, si bien esta herramienta ha sido útil para medir desenlaces reportados por los pacientes en ensayos clínicos, carece de especificidad para VAA y con el paso del tiempo en los consensos de OMERACT se ha determinado la necesidad de una herramienta específica para medir los desenlaces reportados por los pacientes con VAA [6,25-27].

Considerando lo anterior, se invitó a un comité de reumatólogos expertos a participar en la determinación de los aspectos más importantes que intervienen en la calidad de vida de estos pacientes, y así establecer los elementos necesarios para la creación de una herramienta específica de PRO en VAA [27]. En 2018 Robson y colaboradores, se dieron a la tarea de crear y validar una nueva herramienta específica de desenlaces reportados por pacientes con VAA (ANCA-associated vasculitis patient reported outcomes; AAV-PRO) en su versión final de 29 reactivos, incluidos en 6 categorías: síntomas órgano específicos (OSS), síntomas sistémicos específicos (SSS), efectos secundarios del tratamiento (TSE), impacto emocional y social (SEI), preocupaciones del futuro (CAF) y capacidad funcional (PF). De los 662 que se incluyeron, se aplicó AAV-PRO a pacientes de Norteamérica (46%), y el cuestionario EQ-5D-5L (The five-level EuroQol five-dimensional questionnaire index-scores) a pacientes de Reino Unido (44%). Demostrando una consistencia interna adecuada (alfa de Cronbach 0.77-0.96), y de esta forma que AAV-PRO es una herramienta con validez, confiabilidad y factibilidad. Se consideró que esta herramienta es capaz de discriminar entre estados de actividad y remisión de la enfermedad y que hay correlación entre los puntajes de los diferentes dominios del AAV-PRO. Sin embargo, en este estudio la actividad de la enfermedad se consideró mediante el autorreporte de los pacientes, sin contar con la aplicación de un índice de actividad por parte del médico que lo respaldara [28].

Otro aspecto importante que puede influir en la calidad de vida y en las percepciones de los pacientes es la función sexual. Antes de la creación de la versión final de la herramienta previamente comentada, se incluyó una pregunta en relación a la actividad sexual de los pacientes; sin embargo, al contar con falta de respuesta mayor al 3%, fue eliminada [28]. Se ha demostrado previamente que la prevalencia de disfunción eréctil en enfermedades autoinmunes es mayor que en la población general [37-39], y si bien no existe un estudio que demuestre estos resultados en pacientes con VAA, sí está demostrado que un gran porcentaje de estos pacientes presenta disminución de andrógenos, y que esta disminución de testosterona es un predictor de mal pronóstico para la función física y la fatiga. Se considera que la actividad sexual y función eréctil, son importantes y disminuyen la calidad de vida relacionada a salud en estos pacientes [40], si bien la información al respecto es escasa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las vasculitis pueden tener efectos negativos en la calidad de vida física y mental de los pacientes. La herramienta AAV-PRO evalúa los desenlaces reportados por el paciente, pero no ha sido descrito si existe correlación entre los diferentes dominios de este instrumento y las variables clínicas de la enfermedad, incluyendo las manifestaciones específicas, la actividad, el daño, y la dosis acumulada de medicamentos.

JUSTIFICACIÓN

Se ha descrito previamente que los pacientes de latinoamérica con VAA, presentan cuadros de mayor gravedad, y a menor edad [35]. La población de pacientes mexicanos con VAA se caracteriza por un retraso en el diagnóstico, y daño renal significativo, lo que puede conllevar a mayor daño secundario a la actividad de la enfermedad, o al tratamiento, y con esto peor calidad de vida relacionada a salud como se describió anteriormente en este trabajo. Los desenlaces reportados por el paciente (PRO), reflejan la percepción del mismo sobre su estado de salud y atención médica, y la evidencia actual sugiere que estas medidas pueden identificar una correlación entre la valoración médica cuantitativa y la experiencia vivida por el paciente. Si bien existen estudios previos donde se enfatiza la calidad de vida relacionada a salud realizados en mexicanos [6], ninguno ha utilizado previamente el instrumento específico AAV-PRO, para evaluar si existe correlación entre los dominios que evalúa esta herramienta y los desenlaces médicos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen asociaciones entre los desenlaces reportados por los pacientes y las variables clínicas de la enfermedad en pacientes mexicanos con VAA?

HIPÓTESIS

H0: No hay asociación entre los desenlaces reportados por los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA medidos mediante el instrumento AAV-PRO y las variables clínicas de la enfermedad.

Ha: Sí hay asociación entre los desenlaces reportados por los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA medidos mediante el instrumento AAV-PRO y las variables clínicas de la enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Evaluar si existe asociación entre los dominios del instrumento AAV-PRO y las variables clínicas de la enfermedad.

Objetivos secundarios:

- a) Evaluar si existe asociación entre los desenlaces reportados por los pacientes y los dominios de los índices de actividad y daño.
- b) Evaluar si existe asociación entre los desenlaces reportados por los pacientes y el tipo de manifestaciones clínicas (vasculíticas, granulomatosas o mixtas).
- c) Evaluar si existe asociación entre los desenlaces reportados por los pacientes y la dosis acumulada de glucocorticoides.
- d) Evaluar la presencia de disfunción eréctil por medio del cuestionario IIEF-5.
- e) Evaluar si existe asociación entre los dominios del instrumento AAV-PRO, las variables clínicas de la enfermedad y la presencia de disfunción eréctil.

MATERIALES Y MÉTODOS

a) Tipo de estudio:

- Por el control de la maniobra por el investigador: observacional.
- Por la obtención de la información: retrospectivo.
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: transversal.

b) **Universo de trabajo:** Pacientes con diagnóstico de VAA (GPA, PAM, GPAE y VLR) que acudan al servicio de consulta externa y acepten participar mediante firma de consentimiento informado.

c) **Lugar de desarrollo del estudio:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

d) Tamaño de la muestra:

- Al ser la primera aplicación de AAV-PRO a nuestra población, se consideró el cálculo de tamaño de muestra reportado por los autores que diseñaron el instrumento [28].
- Al menos 2-3 participantes por cada uno de los reactivos (29 reactivos). En total entre 60 y 90 pacientes.
- Dado que el Instituto ha estado limitado en cuanto al aforo de la consulta externa de reumatología (aforo permitido del 50%) con motivo de la pandemia por Covid-19, se consideró reclutar 1-2 pacientes por cada reactivo del instrumento, con un total estimado entre 30 y 60 pacientes.

e) Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos géneros.
- Edad \geq 18 años, sin límite de edad superior.
- Aceptación para participar mediante firma del formato de consentimiento Informado.
- Diagnóstico de VAA (GPA, PAM, GPAE o VLR), de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1990 y/o definiciones del Consenso de Chapel Hill de 2012 (CHCC 2012) [29,30] (**Anexos 1 y 2**).
- Información completa en el expediente clínico.

f) Criterios de exclusión:

- Pacientes que no acepten participar en el protocolo.
- Pacientes con expediente incompleto.
- Sobreposición con otras enfermedades autoinmunes

g) Descripción de las variables:

Variable	Descripción	Tipo de variable
<u>Demográficas</u>		
Género	Hombre o mujer	Categórica
Edad	Edad al diagnóstico	Numérica (años)
Diagnóstico	Tipo de VAA (GPA, PAM, GPAE o VLR)	Categórica
Fecha	Fecha en que se estableció el diagnóstico en base a criterios ACR 1990 o definiciones de CHCC 2012	Numérica
Evolución en meses	Duración de la enfermedad desde el diagnóstico hasta la fecha de la evaluación en meses	Numérica (meses)
<u>Comorbilidades (al momento de la visita)</u>		
Tabaquismo	Adicción al consumo de tabaco.	Dicotómica
Hipertensión arterial sistémica	Presión arterial sistólica $>$ 140 mmHg o diastólica $>$ 90 mmHg	Dicotómica
Diabetes Mellitus	Enfermedad metabólica producida por una secreción deficiente de insulina, lo que produce un exceso de glucosa en la sangre.	Dicotómica
Dislipidemia	Alteración en los niveles normales de lípidos en la sangre.	Dicotómica

Obesidad	Índice de masa corporal >30 kg/m ²	Dicotómica
Diálisis	Terapia de remplazo renal	Dicotómica
<u>Clínicas</u>		
Diagnóstico	Tipo de VAA (GPA, PAM, GPAE o VLR)	Categorica
ANCA por IFI	ANCA por IFI ≥ 1:20, cualquier patrón	Dicotómica
PR3-ANCA	Positividad a PR3-ANCA por ELISA	Dicotómica
MPO-ANCA	Positividad a MPO-ANCA por ELISA (Ambos acorde a valores de referencia que son variables según la fecha de la determinación)	Dicotómica
Fenotipo clínico	3 fenotipos: -No grave: Manifestaciones granulomatosas predominantes, sin afección renal u otras manifestaciones vasculíticas prominentes. -PR3 grave: Positividad a PR3-ANCA, con manifestaciones tanto granulomatosas como vasculíticas (es decir, afección renal y/o alguna otra manifestación prominente) -MPO grave: Positividad a MPO-ANCA, con manifestaciones vasculíticas principalmente afección renal y/o alguna otra manifestación prominente	Dicotómica (por cada fenotipo)
Tratamiento actual	AZA, CFM, RTX, MMF, MTX, Tk	Dicotómica
Dosis actual de prednisona	Dosis actual en mg (si es utilizada)	Numérica
Dosis de prednisona acumulada	Dosis acumulada de prednisona en gramos desde el momento del diagnóstico hasta la valoración.	Numérica
Evaluación global del paciente	Evaluación del paciente sobre el estado de su enfermedad en la última semana previa al día de la consulta en una escala visual análoga de 0-100 mm	Numérica
Evaluación global del médico	Evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad al momento de la consulta en una escala visual análoga de 0-100 mm.	Numérica

BVAS/WG	Escala que evalúa la actividad de la enfermedad de los últimos 28 días (Versión acortada y específica para GPA)	Numérica
VDI	Escala que evalúa el daño causado por la enfermedad, persistente por lo menos durante 3 meses.	Numérica
Cuestionario AAV-PRO	Herramienta que evalúa los desenlaces reportados por los pacientes con diagnóstico de VAA	Numérica
IIEF-5	Herramienta que evalúa la presencia y grado de disfunción eréctil.	Numérica

VAA: Vasculitis asociadas a ANCA, ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, GPA: Granulomatosis con Poliangeitis, PAM: Poliangeitis microscópica, GPAE: Granulomatosis con Poliangeitis Eosinofílica, VLR: Vasculitis Limitada a Riñón, IMC: índice de masa corporal, ACR: American College of Rheumatology, CHCC: Chapel Hill Consensus Conference, PR3: proteinasa 3, MPO: mieloperoxidasa, IFI: Inmunofluorescencia indirecta, ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas, AZA: azatioprina, CFM: ciclofosfamida, RTX: rituximab, MMF: mofetil micofenolato, MTX: metotrexato, Tc: Tacrolimus, BVAS/WG: Birmingham Vasculitis Activity Score for Granulomatosis with Polyangiitis, VID: Vasculitis Damage Index, AAV-PRO: ANCA - Associated vasculitis patient reported outcomes. IIEF: índice internacional de la función eréctil.

METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS

Se invitó a participar a todos los pacientes mayores de edad con diagnóstico conocido de VAA (granulomatosis con poliangeitis, poliangeitis microscópica, granulomatosis con poliangeitis eosinofílica y vasculitis limitada a riñón) con registro en el INCMNSZ que acudieron a consulta presencial de reumatología durante el periodo comprendido entre julio 2021 y abril 2022. Después de la firma del consentimiento informado, se realizó revisión del expediente clínico tanto físico como electrónico, así como de las diversas plataformas disponibles vía electrónica en la red del INCMNSZ para recabar información sobre la enfermedad y para la consulta de exámenes de laboratorio y gabinete. Se empleó una hoja de captura de datos (**Anexo 4**) para el registro de las variables previamente detalladas y una vez completada la información fue vaciada en una base de datos previamente diseñada, manteniendo la confidencialidad de los datos personales.

Durante la visita, los pacientes fueron valorados de forma presencial por un reumatólogo; se interrogó información relacionada a las comorbilidades y tratamiento actual, se evaluó la actividad de la enfermedad mediante el índice de “Birmingham Vasculitis Activity Score/Wegener’s Granulomatosis (BVAS/WG)”, y el daño acumulado mediante el índice de “Vasculitis Damage Index (VDI)”. Asimismo, se completó la escala visual análoga de evaluación global del paciente y del médico sobre la actividad la VAA al momento de la

consulta, cada paciente completó personalmente el Cuestionario AAV-PRO “ANCA Associated vasculitis patient reported outcomes” y en el caso de los hombres, también el cuestionario autoaplicable de disfunción eréctil IIEF-5.

Las escalas aplicadas se resumen a continuación:

- a) **Escala visual de evaluación global del paciente (PtGA, Patient global assessment):**
Valora de forma subjetiva la percepción del paciente sobre su enfermedad durante la última semana con la pregunta “¿cómo se ha sentido de su enfermedad (vasculitis) en la última semana?”. Se puntúa en mm en una escala del 0-100 [41] (**Anexo 4**).
- b) **Escala visual de evaluación global del médico(PhGA, Physician global assessment):**
Valora de forma subjetiva la percepción del médico sobre el estado de salud del paciente. Se puntúa en mm en una escala del 0-100 [42] (**Anexo 4**).
- c) **Birmingham Vasculitis Activity Score/Wegener’s Granulomatosis (BVAS/WG):**
Escala que evalúa actividad de la enfermedad durante los últimos 28 días. Compuesta por 56 variables, y su versión acortada específica para GPA (BVAS/WG) de 34 variables, valora 9 órganos o sistemas. Distingue entre enfermedad activa (BVAS>0) y remisión (BVAS=0) [2] (**Anexo 5**).
- d) **Vasculitis Damage Index (VDI):** Es un índice validado para medir el daño acumulado por vasculitis o el tratamiento al menos durante 3 meses. Consta de 64 apartados contenidos en 11 categorías, se otorga un punto por cada apartado presente [3] (**Anexo 6**).
- e) **Cuestionario de disfunción eréctil “International Index Erectile Function, IIEF-5”:**
Índice que evalúa la presencia y grado de disfunción eréctil. Consta de 15 preguntas, que engloban 5 dominios, puntuando del 1-5 cada uno (puntuación de 5-25). La puntuación < 22 indica disfunción eréctil. Se considera leve cuando el resultado es de 17-21, moderada si es de 8-16, y grave si es de 7 o menor [36] (**Anexo 7**).
- f) **Cuestionario AAV-PRO:** Herramienta que evalúa los desenlaces reportados por los pacientes con diagnóstico de VAA. Consta de 29 reactivos en 6 dominios. Cada dominio se puntúa del 0-100 [28] (**Anexo 8**).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El desarrollo del presente estudio se apegó a los lineamientos enunciados en la Declaración de Helsinki [47]. Se consideró una investigación de riesgo mínimo para el paciente de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estado Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987. Todos los pacientes firmaron un formato de consentimiento informado, y tanto el Comité de Ética en Investigación como el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” aprobaron el estudio en julio de 2021, con número de referencia 3811-21-22-1, como se muestra en el **Anexo 8**.

Se solicitó una licencia de uso para la versión validada en castellano del índice AAV-PRO, la cual se incluye en el **Anexo 3**.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva. Los datos se presentan como medianas (rango intercuartil), promedios (desviación estándar), o número y porcentaje.

La búsqueda de asociación entre variables continuas se realizó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson (r), y la asociación entre las variables continuas y cualitativas se analizó mediante el coeficiente de correlación de Spearman (ρ). A las asociaciones significativas se les realizó un cálculo de regresión lineal y se calculó la significancia de la asociación con un valor de $p < 0.05$. Se consideraron los siguientes valores (r): 0-0.1= correlación inexistente, 0.1-0.29= correlación débil, 0.30-0.50= correlación moderada, 0.5-1= correlación fuerte.

Las diferencias entre grupos en los distintos dominios del AAV-PRO se calcularon mediante prueba t de Student o de U de Mann-Whitney (variables continuas), y chi-cuadrada o exacta de Fisher (variables categóricas). Los análisis se llevaron a cabo usando el software Stata (Stata Corp; College Station, Texas, USA), versión 14.0.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

El presente estudio, al ser de carácter observacional y descriptivo, no dependió de un financiamiento y por tales características se considera factible.

RESULTADOS

1. Características clínicas y demográficas

Durante el periodo comprendido entre julio 2021 y abril 2022, se reclutaron en consulta externa 70 pacientes con diagnóstico de VAA (44 mujeres y 26 hombres), con mediana de edad de 53.5 años (RIC 43-61), y con tiempo de evolución de la enfermedad de 82 meses (34-135). El diagnóstico de VAA más común fue GPA en 58 pacientes (83%), seguido de GPAE y VLR en 5 (7%), cada uno, y PAM en 2 pacientes (3%). La mayoría de los pacientes (93%) contaba con positividad para ANCA por IFI al diagnóstico, mientras que 48 (69%) tenían positividad para PR3-ANCA y 26 (37%) para MPO-ANCA por ELISA. Las características clínicas y demográficas se muestran en la **Tabla 1**.

Los pacientes presentaron de forma predominante un fenotipo clínico grave (grave MPO en 30 (43%) y grave PR3 en 22 (31%)), con manifestaciones granulomatosas en oído, nariz y laringe en 53 (76%) y en vía aérea inferior en 25 (36%), así como manifestaciones vasculíticas en ojos y mucosas en 38 (54%), riñón en 34 (49%), y sistema nervioso en 27 (39%), como se resume en la **Tabla 2**.

Al momento de la evaluación, los tratamientos que con mayor frecuencia recibían los pacientes eran prednisona en 49 (70%), azatioprina en 22 (31%) y rituximab en 16 (23%). La mediana de dosis de prednisona al momento de la consulta fue de 2.5 mg (0-5), mientras que la dosis acumulada a lo largo de la evolución de la enfermedad fue de 17.9 gr (11.9-26.5) **Tabla 3**. Los resultados de los estudios de laboratorio al momento de la evaluación se muestran en la **Tabla 4**.

b) Desenlaces de actividad, daño y evaluaciones globales

Los desenlaces de actividad, daño y globales se resumen en la **Tabla 5**. La evaluación de actividad mediante el índice de BVAS/WG mostró una mediana de 1 punto (0-2), con afección principalmente de vía aérea superior (30%), constitucional (14%), pulmón (10%), y sistema nervioso periférico (10%), como se muestra en la **Tabla 6**. Las evaluaciones globales del médico y el paciente tuvieron una mediana de 5 mm (2-11) y 17.5 mm (7-32), respectivamente. En cuanto a la evaluación del daño, el índice de VDI mostró una mediana de 3 puntos (2-4), con daño acumulado principalmente en los siguientes órganos: vía aérea superior (61%), renal (44%), hipertensión arterial (40%), y ocular (33%), como se resume en la **Tabla 7**.

c) Desenlaces reportados por los pacientes: AAV-PRO y correlaciones

Todos los pacientes contestaron el cuestionario de AAV-PRO. Los dominios se miden en una escala de 0-100, y las puntuaciones más altas se obtuvieron en los siguientes: preocupación sobre el futuro con una media de 46 (DE 28.7), repercusión social y emocional con una media

de 40.8 (25.8), y síntomas sistémicos, con una media de 37.7 (26.2), como se muestra en la **Tabla 8**.

En el análisis de correlación de las variables continuas mediante prueba de Pearson, se encontró correlación significativa entre las diferentes medidas de desenlaces y otras variables clínicas, incluyendo: PhGA y PtGA ($r=0.61$, $p < 0.0001$), PhGA y BVAS/WG ($r=0.54$, $p < 0.0001$), PhGA y la dosis acumulada de prednisona ($r=0.40$, $p=0.001$), VDI y dosis acumulada de PDN ($r=0.49$, $p < 0.0001$), y finalmente entre PtGA y los dominios AAV-PRO: síntomas de órganos específicos ($r=0.40$, $p=0.001$), efectos secundarios del tratamiento ($r=0.40$, $p=0.001$), repercusión social y emocional ($r=0.41$, $p=0.0006$), y función física ($r = 0.49$, $p < 0.0001$). Este análisis se muestra en la **Tabla 9** y en las **Gráficas 1, 2 y 3**.

En el análisis de correlación de las variables continuas y cualitativas mediante prueba de Spearman, se encontró correlación entre las puntuaciones de los dominios del cuestionario AAV-PRO y otras medidas de desenlace. El dominio de efectos secundarios del tratamiento mostró correlación positiva con los siguientes dominios: repercusión social y emocional ($\rho=0.66$, $p < 0.0001$), síntomas sistémicos ($\rho=0.65$, $p < 0.0001$), preocupación del futuro ($\rho=0.60$, $p < 0.0001$), y síntomas de órganos específicos ($\rho=0.45$, $p=0.04$). Otras correlaciones positivas fueron entre el dominio de preocupación del futuro y el de repercusión social y emocional ($\rho=0.84$, $p < 0.0001$), y finalmente entre el dominio de función física y los dominios de síntomas sistémicos ($\rho=0.65$, $p < 0.0001$), repercusión social y emocional ($\rho=0.54$, $p 0.0008$) y con la evaluación global del paciente ($\rho=0.50$, $p=0.005$). Este análisis se resume en la **Tabla 10**.

d) Análisis de los dominios del AAV-PRO en subgrupos de pacientes

Se analizaron los diferentes dominios del AAV-PRO en subgrupos de pacientes. En el análisis comparativo entre hombres ($n=26$) y mujeres ($n=44$), se encontró un puntaje significativamente mayor en el dominio de efectos secundarios del tratamiento en mujeres respecto a hombres (mediana de 35 (17.5-50) vs 20 (10-35), respectivamente, $p=0.04$). En el análisis que comparó a los pacientes menores de 50 años ($n=27$) con aquellos mayores de 50 años ($n=43$), los pacientes más jóvenes mostraron mayor puntaje en el dominio de efectos secundarios del tratamiento (mediana de 40 (25-55) vs 20 (10-40), $p=0.005$) y en el dominio de preocupación sobre el futuro (mediana de 55 (45-85) vs 35 (10.70), $p=0.02$) respecto a los pacientes de mayor edad. Asimismo, en el análisis comparativo de los pacientes de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad, aquellos con menos de 5 años ($n=27$) mostraron un mayor puntaje en el dominio de efectos secundarios del tratamiento respecto a los pacientes con más de 5 años de evolución ($n=43$) (mediana de 40 (25-50) vs 20 (10-45), respectivamente, $p=0.03$). Finalmente, en el análisis de los pacientes de acuerdo al puntaje

del índice de daño de VDI, no se observaron diferencias entre grupos. Estos resultados se resumen en las **Tablas 11-14**.

e) Disfunción eréctil

En 24 de los 26 hombres se evaluó la función sexual mediante el cuestionario autoaplicable IIEF-5. La mediana de la puntuación de los pacientes fue de 20 puntos (12-23); 17 pacientes (70.8%) presentaban algún grado de disfunción eréctil, 12 de ellos leve a moderada y 5 moderada a grave. No se encontró correlación entre el puntaje del IIEF-5 y las variables clínicas de la enfermedad, los dominios del AAV-PRO, ni las escalas de actividad o daño. Tampoco se encontraron diferencias significativas al analizar a los pacientes con o sin disfunción eréctil, como se muestra en la **Tabla 15**.

DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente trabajo fue valorar la existencia de asociaciones entre los dominios del instrumento AAV-PRO y otras variables clínicas. Se encontró una fuerte correlación entre la valoración global del paciente y la valoración global del médico, y entre esta última y la puntuación del índice de actividad BVAS/WG. Como era esperado, se identificó también correlación entre los dominios del instrumento AAV-PRO, así como diferencias entre los dominios de este instrumento de acuerdo al género, edad al diagnóstico y tiempo de evolución de la enfermedad.

El presente estudio incluyó pacientes mexicanos con diagnóstico establecido de VAA. En las características demográficas destaca el predominio del género femenino (62.8%), con una mediana de edad al diagnóstico menor a la reportada en otras poblaciones caucásicas (50 vs 60 años) [6,28,43]. Las comorbilidades presentes no distaron de las reportadas en la población mexicana en general [34]. El principal diagnóstico de VAA al igual que en estudios realizados en población no asiática fue GPA (83%), con afectación frecuente de vía aérea superior e inferior, y ANCA positivos con especificidad para PR3-ANCA (69%) [35]. Sin embargo, el fenotipo clínico más frecuente fue el MPO-ANCA grave, a expensas de manifestaciones como epiescleritis/escleritis, glomerulonefritis rápidamente progresiva, y mononeuritis múltiple. Si bien no tenemos la explicación, este fenotipo ha sido descrito previamente en cohortes internacionales en 20% de los pacientes con diagnóstico de GPA [44]. No se encontraron asociaciones significativas entre el fenotipo clínico, las otras variables asociadas a la enfermedad y los rubros del instrumento AAV-PRO.

El tratamiento más utilizado por los pacientes al momento de la valoración fue prednisona a dosis bajas, y los inmunosupresores más utilizados fueron azatioprina, rituximab y metotrexato, similar a lo descrito en otras cohortes internacionales y congruente con el perfil

de pacientes incluidos (pacientes en consulta externa en su mayoría con enfermedad estable) [6,45].

Al evaluar la actividad de la enfermedad se encontró una mediana de 1 punto en el índice BVAS/WG, a expensas de actividad general, nasosinusal y pulmonar principalmente, y si bien una de las virtudes reportada por Robson *et al.* que posee el cuestionario autoaplicable AAV-PRO, es la capacidad de distinguir entre los estados de actividad y remisión [28], en nuestro estudio no pudimos reproducir este resultado; sin embargo, sí encontramos una correlación significativa entre el puntaje BVAS/WG y la valoración global del médico, del paciente, y la dosis actual de prednisona. Sospechamos que esto es debido a que los pacientes se encontraban inactivos o con poca actividad de la enfermedad, además de que no contamos con una segunda aplicación simultánea de ambos índices en el seguimiento para complementar este resultado.

En cuanto al daño acumulado por la enfermedad, se reportó una mediana de 3 puntos en el índice de VDI, con mayor daño a nivel nasosinusal, cardiovascular y renal. No se encontró asociación significativa entre el daño acumulado y los dominios del instrumento AAV-PRO, que podría ser esperado debido a que en el trabajo original de Robson *et al.* los reactivos que podrían confundirse entre daño y actividad (por ejemplo parestesias en miembros pélvicos), fueron eliminados de la versión final [28]. La asociación más significativa encontrada en relación a daño fue con la dosis acumulada de prednisona, como se ha descrito en otras enfermedades autoinmunes que requieren el uso crónico de glucocorticoides.

La diferencia numérica entre las evaluaciones de PhGA y PtGA fue de 12.5 mm, similar a un estudio previo en pacientes mexicanos con VAA [6]. Se encontró una fuerte correlación entre ambas evaluaciones, y entre la PhGA y la puntuación del BVAS/WG; sin embargo, no se puede realizar un análisis con mayor profundidad debido a la carencia de especificidad de las evaluaciones de PhGA y PtGA para pacientes con VAA [6,10,25-27].

Al analizar las puntuaciones del AAV-PRO, los dominios que registraron las peores puntuaciones fueron el de preocupación sobre el futuro (46/100), el de repercusión social y emocional (40.8/100), el de síntomas sistémicos (37.7/100), y el de efectos secundarios del tratamiento (31.8/100). Estos hallazgos son similares a los que se reportaron en el estudio original de validación del instrumento, donde se identificaron puntuaciones más altas en los dominios de síntomas sistémicos (43.8/100), repercusión social y emocional (41.7/100), preocupación sobre el futuro (41.7/100) y efectos secundarios del tratamiento (35/100) [28]. Por otro lado, E. Treppo, *et al.* realizaron la validación del instrumento AAV-PRO en población italiana, y en el reporte preliminar de sus resultados, destacan que los reactivos 9 (“*cansancio o agotamiento*”), 19 (“*Me ha preocupado qué será de mi futuro*”) y 29 (“*Me han preocupado los efectos a largo plazo del tratamiento*”) entre los más afectados, y que son correspondientes a los dominios de síntomas sistémicos y preocupación sobre el futuro [32]. En el presente

estudio los reactivos con puntuaciones más altas (3-4), fueron: el 19 (“*Me ha preocupado qué será de mí en el futuro*”), el 23 (“*Me ha preocupado depender de otras personas*”), el 29 (“*Me han preocupado los efectos a largo plazo del tratamiento*”), el 9 (“*Cansancio o agotamiento*”), y el 17 (“*Me ha preocupado mi peso*”). Lo anterior sugiere que estos dominios son los que tienen mayor impacto en la calidad de vida relacionada a salud de los pacientes con VAA, destacando también que todos los dominios correlacionaron de forma significativa con la evaluación global del paciente, mientras que únicamente los dominios de función física y efectos secundarios del tratamiento mostraron correlación significativa con la evaluación global del médico.

Entre los dominios del instrumento AAV-PRO se encontraron asociaciones significativas principalmente relacionadas a la preocupación sobre el futuro, efectos secundarios del tratamiento, repercusión social y emocional, y síntomas sistémicos. Se pueden realizar algunas observaciones que difieren entre el presente estudio y los resultados obtenidos por Robson *et al.* en el estudio original de validación del AAV-PRO, donde las mujeres puntuaron peor en todos los dominios, mientras que en nuestro estudio únicamente fue en el dominio de efectos secundarios del tratamiento. En relación con la edad al momento del diagnóstico, en ambos estudios los pacientes de menor edad fueron los que obtuvieron peores puntuaciones. La diferencia de la mediana de edad es ya conocida por el diagnóstico a menor edad en población latinoamericana, lo que explica los puntos de corte de edad de 50 años en nuestro estudio, y 65 años en el estudio de Robson *et al.* Sin embargo los dominios afectados fueron diferentes, en nuestro trabajo

Se obtuvieron peores puntuaciones en pacientes menores de 50 años en los dominios de efectos secundarios del tratamiento y preocupación sobre el futuro, mientras que en los pacientes del estudio de Robson *et al.*, los pacientes menores de 65 años puntuaron peor en el dominio de repercusión social y emocional, esta diferencia. Esta diferencia podría explicarse por las características demográficas (edad al diagnóstico, educación, estado laboral), entre estas poblaciones. Adicionalmente, el presente estudio identificó una peor puntuación en el dominio de efectos secundarios del tratamiento en los pacientes con menos de 5 años de evolución de la enfermedad, mientras que en el estudio original de Robson y colaboradores no se encontraron diferencias significativas [28]. El dominio para valorar actividad sexual en pacientes con VAA fue eliminado de la versión original del instrumento AAV-PRO por falta de respuesta en los participantes mayor al 3% [28]. Hasta donde tenemos conocimiento, no existen estudios de este tipo en pacientes con VAA, por lo que consideramos importante aplicar este cuestionario a los pacientes hombres. No se encontraron asociaciones significativas entre el puntaje o grado de disfunción eréctil y los dominios de la herramienta AAV-PRO; sin embargo, se encontró algún grado de disfunción eréctil en el 70.8% de los pacientes. Una hipótesis podría ser que esta alta prevalencia sea el resultado de la

disminución en los niveles de testosterona, por lo que sería importante realizar estudios más completos, incluyendo un mayor número de pacientes y determinaciones de niveles hormonales, ya que se ha demostrado previamente que esto está relacionado a una peor función física y a fatiga [40].

El presente trabajo tiene limitantes, entre ellas el haberse realizado en un solo centro de tercer nivel de especialidad, lo que dificulta la generalización de los resultados. La mayoría de nuestros pacientes se encontraban sin actividad o poca actividad de la enfermedad, lo que impidió encontrar correlaciones entre las manifestaciones clínicas y los dominios del AAV-PRO, además de no contar con mediciones seriadas del instrumento AAV-PRO y de la escala de BVAS/WG para valorar cambios de acuerdo con la actividad de la enfermedad. El cálculo del índice de daño VDI de forma retrospectiva, representa un riesgo de infraestimación al no contar con todos los estudios necesarios para su cálculo, y el número de pacientes que contestaron el cuestionario IIEF-5 fue reducido, lo cual limitó la identificación de asociaciones. No se consideraron variables de nivel de escolaridad y desempleo, y finalmente no se realizaron ajustes para determinar el impacto de las comorbilidades en la calidad de vida relacionada a salud.

En cuanto a las fortalezas del presente trabajo se encuentran: el número de pacientes incluidos al tratarse de una enfermedad con poca incidencia; la descripción de fenotipos clínicos; la evaluación de actividad mediante el instrumento BVAS/WG de forma presencial por un reumatólogo, la inclusión del dominio de actividad sexual mediante el cuestionario IIEF-5; la aplicación de las evaluaciones de PhGA y PtGA y la consideración de variables de tratamiento incluyendo la dosis acumulada de prednisona.

Finalmente tras demostrar en un metaanálisis realizado por el grupo de trabajo de vasculitis de OMERACT y la biblioteca de medidas de desenlaces de EULAR, que esta herramienta cuenta con las mejores propiedades psicométricas para medir desenlaces reportados por pacientes con VAA [33]. Ante los resultados obtenidos, donde se evidencia que sí existen correlaciones significativas entre los diferentes dominios de la herramienta, y algunas de las variables clínicas, se espera que el presente trabajo al ser hasta donde sabemos, la primera cohorte de pacientes latinoamericanos en describir los resultados obtenidos de AAV-PRO, contribuya como evidencia para que esta herramienta sea tomada en cuenta para formar parte de las mediciones esenciales de pacientes con VAA, y que sea incluida en ensayos clínicos terapéuticos.

CONCLUSIÓN

En esta cohorte de pacientes con VAA con baja actividad de la enfermedad, se encontraron correlaciones entre los dominios específicos del AAV-PRO y otras variables clínicas de la enfermedad; asimismo, se identificaron diferencias significativas entre algunos dominios de este instrumento de acuerdo con variables como la edad, el género y la duración de la enfermedad. La disfunción eréctil, medida mediante el cuestionario IIEF-5, fue frecuente en esta cohorte de hombres con VAA, lo que justifica estudios con una mayor muestra de pacientes y con estudios complementarios para evaluar los posibles mecanismos causales. Los desenlaces reportados por los pacientes deben considerarse en la atención clínica de todos los pacientes con VAA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(71).
2. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum*. 2001; 44(4):912-920.
3. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:371–80.
4. Annapureddy N, Elsallabi O, Sreih A, (2016). Patient-reported outcomes in ANCA-associated vasculitis. A comparison between Birmingham Vasculitis Activity Score and routine assessment of patient index data 3. *Clin Rheumatol*; 35:395–400
5. Merkel P, Aydin S, Boers M, et al. The OMERACT Core Set of Outcome Measures for Use in Clinical Trials of ANCA-associated Vasculitis. *J Rheumatol*. 2011; 38(7): 1480–1486.
6. Hinojosa-Azaola A, Jiménez-González A, Alcocer-Castillejos N. Patient and physician perspectives on the impact of health-related quality of life in Mexican patients with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology International*. 2018; 38: 631–640.
7. Novakovich E, Grayson P. What matters for patients with vasculitis? *Presse Med*. 2015; 44: 267–272.

8. Suppiah R, Robson J, Luqmani R (2010). Outcome Measures in ANCA-associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am*; 36: 587–607
9. Trieste L, Palla I, Baldini C. Systemic vasculitis: how little we know about their societal and economic burden. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30 (73): 154-156.
10. Basu N, McClean A, Harper L, et al. Markers for work disability in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2014; 53(5): 953–956.
11. Carpenter D, Kadis J, Devellis R, et al. The Effect of Medication-related Support on the Quality of Life of Patients with Vasculitis in Relapse and Remission. *J Rheumatol*. 2011; 38(4): 709–715.
12. Carpenter D, Meador A, Elstad E, et al. The impact of vasculitis on patients' social participation and friendships. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(1 0 70): 15–21.
13. Carpenter D, Thorpe C, Lewis M, et al. Health-Related Quality of Life for Patients with Vasculitis and Their Spouses. *Arthritis Rheum*. 2009; 61(2): 259–265.
14. Tuyl L, Boers M. Patient's Global Assessment of Disease Activity: What Are We Measuring? *Arthritis & rheumatism*. 2012; 64 (9):2811–2813.
15. Herlyn K, Hellmich B, Seo P, et al. Patient-Reported Outcome Assessment in Vasculitis May Provide Important Data and a Unique Perspective. *Arthritis Care & Research*. 2010; 62 (11):1639–1645.
16. Ponte C, Sznajd J, O'Neill L, Luqmani R, et al. Optimisation of vasculitis disease assessments in clinical trials, clinical care and long-term databases. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32 (85): 118-125.
17. Basu N, McClean A, Harper L, et al. Explaining fatigue in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2013; 52:1680-1685.
18. Grayson P, Amudala N, Mclear C et al. Illness Perceptions and Fatigue in Systemic Vasculitis. *Arthritis Care & Research*. 2013; 65 (11): 1835–1843.
19. Robson J, Milman N, Tomasson G, et al. Exploration, Development, and Validation of Patient-reported Outcomes in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis Using the OMERACT Process. *The Journal of Rheumatology*. 2015; 42(11): 1-7.

20. Merkel P, Aydin S, Boers M, et al. Current Status of Outcome Measure Development in Vasculitis. *J Rheumatol.* 2014; 41(3): 593-598.
21. Merkel P, Herlyn K, Mahr A, et al. Progress Towards a Core Set of Outcome Measures in Small vessel Vasculitis. Report from OMERACT 9. *J Rheumatol.* 2009; 36(10): 2362–2368.
22. Basu N, McClean A, Harper L, et al. The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:207–211.
23. Tomasson G, Boers M, Walsh M, et al. Assessment of Health-Related Quality of Life as an Outcome Measure in Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res.* 2012; 64(2): 273–279.
24. Faurischou M, Sigaard L, Bjorner J y Baslund B. Impaired Health-related Quality of Life in Patients Treated for Wegener's Granulomatosis. *The Journal of Rheumatology.* 2010; 37:10.
25. Walsh M, Mukhtyar C, Mahr A, et al, Health related quality of life in patients with newly diagnosed anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63(7): 1055–1061.
26. Milman N, Boonen A, Merkel P, Tugwell P. Mapping of the Outcome Measures in Rheumatology Core Set for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis to the International Classification of Function, Disability and Health. *Arthritis Care Res.* 2015; 67(2): 255–263.
27. Milman N, Boonen A, Tugwell P et al. Clinicians' perspective on key domains in ANCA-associated vasculitis: a Delphi exercise. *Scand J Rheumatol.* 2016; 46(2): 112–117.
28. Robson J, Dawson J, Doll H, et al. Validation of the ANCA-associated vasculitis patient reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(8): 1157–1164.
29. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 33:1101-1107.

30. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(1):1-11.
31. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis and Rheumatism*; 33(8): 1094-1110.
32. Treppo E, Palese A, De Vita S, et al. Preliminary validation of the Italian version of ANCA-associated vasculitis patient-reported outcome (AAV-PRO_ita) questionnaire: Fatigue and chronic pain as unmet needs by current treatments. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021; 80:1224.
33. Berti A, Boleto G, Merkel PA on behalf of OMERACT Vasculitis Working Group, et al. POS0248 psychometric properties of outcome measurement instruments for ANCA-associated vasculitis: a systematic literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021; 80:345-346.
34. Shamah L, Cuevas N, Romero M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados Nacionales [Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública. 2020:268
35. Pearce F, Craven A, Merkel P, et al. Global ethnic and geographic differences in the clinical presentations of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis. *Rheumatology.* 2017; 56:1962-1969.
36. Rosen R, Cappelleri J, Smith M, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999; 11(6):319-26.
37. Merayo-Chalico J, Barrera-Vargas A, Gómez-Martín D, et al. Epidemiologic Profile of Erectile Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: The Latin American Landscape. *J Rheumatol.* 2019;46(4):397-404.
38. Fazaa A, Rouached L, Mourad K, et al. Comparison of sexual function in men with spondyloarthritis and rheumatoid arthritis. **Egypt.** *Rheumatol.*2020; 42: 275–279.
39. Lopes Gallinaro A, Silva C, Rabelo C, et al. Moderate/severe erectile dysfunction in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2012; 21(3): 319-23.
40. Tuin J, Sanders JS, Buhl B, et al. Androgen deficiency in male patients diagnosed with ANCA-associated vasculitis: a cause of fatigue and reduced health-related quality of life? *Arthritis Res Ther.* 2013; 15: 117-125.
41. Turk M, Pope JE. Physician global assessments for disease activity in rheumatoid arthritis are all over the map! *RMD Open.* 2018 ;4(1): 578-583.

42. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):251-262.
43. Carranza-Enríquez F, Meade-Aguilar JA, Hinojosa-Azaola A. Rituximab treatment in ANCA-associated vasculitis patients: outcomes of a real-life experience from an observational cohort. *Clin Rheumatol.* 2022; 4:1–8.
44. Austin K, Janagan S, Wells M, et al. ANCA Associated Vasculitis Subtypes: Recent Insights and Future Perspectives. *J Inflamm Res.* 2022; 15:2567-2582.
45. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/ Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1366-1383.
46. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4.

TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1. Características clínicas y demográficas (N=70)

Variable	n (%) o mediana (p25-p75)
Edad, años	53.5 (43-61)
Género (H/M)	26/44
Tipo de VAA	
GPA	58 (83)
PAM	2 (3)
GPAE	5 (7)
VLR	5 (7)
Fenotipo	
No grave	18 (26)
Grave PR3-ANCA	22 (31)
Grave MPO-ANCA	30 (43)
Serología al diagnóstico	
ANCA (IFI)	64 (93)
PR3-ANCA	48 (69)
MPO-ANCA	26 (37)
Tiempo de evolución, meses	82 (34-135)
Comorbilidades actuales	
Tabaquismo	4 (6)
Obesidad	24 (34)
Diabetes mellitus	12 (17)
Hipertensión arterial sistémica	33 (47)
Dislipidemia	29 (41)
ERCT	7 (10)

H:hombre, M: Mujer, VAA: Vasculitis asociadas a ANCA, ANCA: Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo,

GPA: Granulomatosis con Poliángitis, PAM: Poliángitis microscópica, GPAE: Granulomatosis con Poliángitis Eosinofílica,

VLR: Vasculitis Limitada a Riñón, PR3: proteinasa 3, MPO: mieloperoxidasa, IFI: Inmunofluorescencia indirecta,

ERCT: Enfermedad renal crónica terminal.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas durante la evolución de la enfermedad

Manifestación	n (%)
Síntomas generales	49 (70)
Piel	
Vasculíticas	16 (23)
Granulomatosas	2 (3)
Ocular y mucosas	
Vasculíticas	38 (54)
Granulomatosas	14 (20)
Oídos, nariz y garganta.	
Vasculíticas	12 (17)
Granulomatosas	53 (76)
Cardiovascular	
Vasculíticas	6 (9)
Granulomatosas	1 (1)
Gastrointestinal	2 (3)
Pulmonar	
Vasculíticas	13 (19)
Granulomatosas	25 (36)
Renal	
Vasculíticas	34 (49)
Granulomatosas	27 (39)
Neurológico	
Vasculíticas	27 (39)
Granulomatosas	4 (6)

Tabla 3. Tratamiento actual

Tratamiento	n (%) o mediana (p25-p75)
Prednisona	
Dosis actual, mg	2.5 (0-5)
Dosis acumulada, gr	17.9 (11.9-26.5)
Azatioprina	22 (31)
Metotrexato	10 (14)
Ciclofosfamida	2 (3)
Rituximab	16 (23)
Tacrolimus	3 (4)
Mofetil Micofenolato	5 (7)

Tabla 4. Laboratorios actuales

Estudio	Mediana (p25-p75)
VSG (mm/hr)	2 (2-5)
PCR (mg/L)	0.3 (0.1-0.9)
Creatinina (mg/dL)	1 (0.8-1.9)
TFGe (ml/min/1.73m ²)	63.2 (34-96)
Hb (mg/dL)	13.8 (12.8-15.1)

VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: Proteína C reactiva, TFGe: tasa de filtrado glomerular, Hb: hemoglobina

Tabla 5. Evaluaciones de actividad, daño y globales

Escala	Mediana (p25-p75)
BVAS/WG, puntos	1 (0-2)
VDI, puntos	3 (2-4)
Escala global del paciente, mm	17.5 (7-32)
Escala global del médico, mm	5 (2-11)

BVAS/WG: Birmingham Vasculitis Activity Score for Granulomatosis with Polyangiitis, VID: Vasculitis Damage Index

Tabla 6. Actividad por órganos según índice de BVAS/WG

Manifestación	n (%)
Constitucional	10 (14)
Cutáneo	1 (1)
Ocular/mucosas	4 (6)
Oídos, nariz y garganta	21 (30)
Cardiovascular	0
Gastrointestinal	0
Pulmonar	7 (10)
Renal	3 (4)
Neurológico	7 (10)

Tabla 7. Daño acumulado en órganos según índice de VDI

Órgano	n (%)
Musculoesquelético	11 (16)
Cutáneo	3 (4)
Ocular	23 (33)
Oídos, nariz y garganta	43 (61)
Pulmonar	3 (4)
Cardíaco	28 (40)
Vascular	5 (7)
Gastrointestinal	0
Renal	31 (44)
Neuropsiquiátrico	22 (31)

Tabla 8. Componentes del índice AAV PRO (Escala de 0-100)

Componentes	Promedio (DE)
Síntomas de órganos específicos	29.5 (23.8)
Síntomas sistémicos	37.7 (26.2)
Efectos secundarios del tratamiento	31.8 (21.7)
Repercusión social y emocional	40.8 (25.8)
Preocupación sobre el futuro	46 (28.7)
Función física	24.7 (21.6)

Tabla 9. Análisis de correlación de las variables continuas (Pearson)

Variables	r	p
PCR y dosis actual de PDN	0.25	0.03
Escala global del paciente y dosis acumulada de PDN	0.30	0.01
Escala global del médico y dosis actual de PDN	0.40	0.001
BVAS/WG y dosis actual de PDN	0.47	0.0001
BVAS/WG y dosis acumulada de PDN	0.26	0.03
VDI y edad	0.36	0.003
VDI y dosis acumulada de PDN	0.49	<0.0001
Síntomas de órganos específicos y dosis acumulada de PDN	0.26	0.03
Efectos secundarios del tratamiento y tiempo de evolución	-0.27	0.03
Repercusión social y emocional y edad	-0.26	0.03
Preocupación sobre el futuro y edad	-0.26	0.03
Función física y edad	0.27	0.02
Escala global del médico y del paciente	0.61	<0.0001
BVAS/WG y escala global del paciente	0.32	0.01
BVAS/WG y escala global del médico	0.54	<0.0001
VDI y escala global del paciente	0.29	0.01
VDI y escala global del médico	0.36	0.003
VDI y BVAS/WG	0.35	0.003
Síntomas de órganos específicos y escala global del paciente	0.40	0.001
Síntomas sistémicos y escala global del paciente	0.37	0.002

Efectos secundarios del tratamiento y escala global del paciente	0.40	0.001
Efectos secundarios del tratamiento y escala global del médico	0.34	0.005
Repercusión social y emocional y escala global del paciente	0.41	0.0006
Repercusión social y emocional y escala global del médico	0.30	0.01
Preocupación del futuro y escala global del paciente	0.34	0.005
Función física y escala global del médico	0.39	0.001
Función física y escala global del paciente	0.49	<0.0001

PCR: Proteína C reactiva, PCR: prednisona, BVAS/WG: Birmingham Vasculitis Activity Score for Granulomatosis with Polyangiitis, VID: Vasculitis Damage Index,

Tabla 10. Analisis de correlación entre variables continuas y cualitativas (Spearman)

Variables	rho	p
Función física y evaluación global del paciente	0.50	0.005
Síntomas sistémicos y síntomas de órganos específicos	0.57	0.0001
Efectos secundarios del tratamiento y síntomas de órganos específicos	0.45	0.04
Efectos secundarios del tratamiento y síntomas sistémicos	0.65	<0.0001
Repercusión social y emocional y síntomas de órganos específicos	0.54	0.0008
Repercusión social y emocional y síntomas sistémicos	0.59	<0.0001
Repercusión social y emocional y efectos secundarios del tratamiento	0.66	<0.0001
Preocupación del futuro y síntomas sistémicos	0.55	0.0003
Preocupación del futuro y efectos secundarios del tratamiento	0.60	<0.0001
Preocupación del futuro y repercusión social y emocional	0.84	<0.0001
Función física y síntomas de órganos específicos	0.49	0.007

Función física y síntomas sistémicos	0.65	<0.0001
Función física y repercusión social y emocional	0.54	0.0008
Función física y preocupación del futuro	0.50	0.005

Tabla 11. Análisis comparativo de los apartados del AAV-PRO según el género

Componentes	Hombres (n=26)	Mujeres (n=44)	<i>p</i>
Síntomas de órganos específicos	30 (10-40)	20 (5-52.5)	0.81
Síntomas sistémicos	31.2 (18.7-50)	31.2 (12.5-59.3)	0.97
Efectos secundarios del tratamiento	20 (10-35)	35 (17.5-50)	0.04
Repercusión social y emocional	35.4 (12.4-54.1)	41.6 (18.7-66.6)	0.21
Preocupación sobre el futuro	45 (20-60)	50 (17.5-77.5)	0.38
Función física	21.8 (6.2-37.5)	18.7 (12.5-34.3)	0.95

Tabla 12. Análisis comparativo de los apartados del AAV-PRO según la edad

Componentes	Menores de 50 años (n=27)	Mayores de 50 años (n=43)	<i>p</i>
Síntomas de órganos específicos	30 (5-50)	25 (5-45)	0.94
Síntomas sistémicos	31.2 (18.7-50)	31.2 (12.5-62.5)	0.76
Efectos secundarios del tratamiento	40 (25-55)	20 (10-40)	0.005
Repercusión social y emocional	49.9 (24.9-70.8)	37.4 (16.6-58.3)	0.06
Preocupación sobre el futuro	55 (45-85)	35 (10-70)	0.02
Función física	18.7 (6.2-25)	25 (12.5-43.7)	0.11

Tabla 13. Análisis comparativo de los apartados del AAV-PRO según el tiempo de evolución de la enfermedad

Componentes	Menos de 5 años (n=27)	Más de 5 años (n=43)	p
Síntomas de órganos específicos	20 (10-35)	30 (5-55)	0.27
Síntomas sistémicos	37.5 (18.7-62.5)	31.2 (12.5-56.2)	0.23
Efectos secundarios del tratamiento	40 (25-50)	20 (10-45)	0.03
Repercusión social y emocional	41.6 (24.9-70.8)	33.3 (16.6-58.3)	0.08
Preocupación sobre el futuro	50 (35-75)	45 (10-70)	0.09
Función física	18.7 (6.2-50)	25 (12.5-31.2)	0.71

Tabla 14. Análisis comparativo de los apartados del AAV-PRO según el daño acumulado

Componentes	VDI ≤ 3 puntos (n=42)	VDI > 4 puntos (n=28)	p
Síntomas de órganos específicos	20 (5-45)	32.5 (15-52.5)	0.19
Síntomas sistémicos	31.2 (18.7-56.2)	34.3 (12.5-59.3)	0.89
Efectos secundarios del tratamiento	27.5 (10-50)	32.5 (15-47.5)	0.90
Repercusión social y emocional	39.5 (16.6-58.3)	39.5 (20.8-62.4)	0.78
Preocupación sobre el futuro	47.5 (25-75)	45 (15-65)	0.54
Función física	18.7 (6.2-31.2)	18.7 (9.3-46.8)	0.84

Tabla 15. Análisis comparativo entre los hombres con y sin disfunción eréctil (N=24)

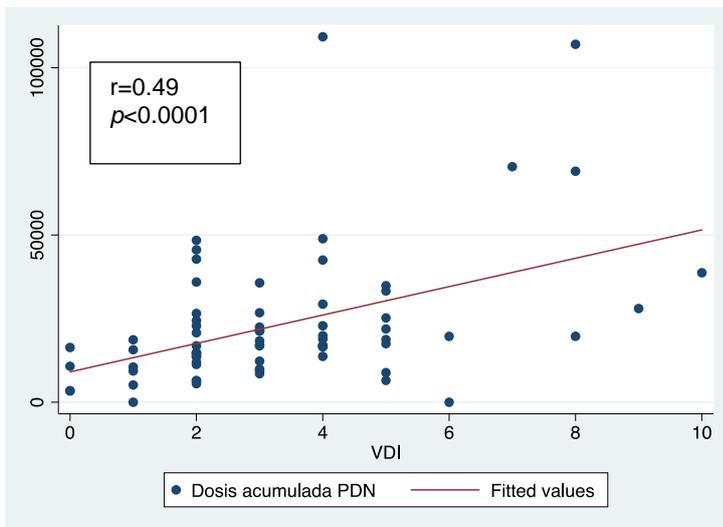
Variable	Con disfunción eréctil (n=17)	Sin disfunción eréctil (n=7)	p
Edad, años	57 (44-68)	51 (44-57)	0.35
Tiempo de evolución, meses	92 (32-153)	94 (47-163)	0.63
Fenotipo, n (%)			
No grave	6 (35)	2 (29)	1.00
Grave PR3-ANCA	4 (24)	4 (57)	0.16
Grave MPO-ANCA	7 (41)	1 (14)	0.35
Tabaquismo, n (%)	3 (18)	0	0.53
Obesidad, n (%)	3 (18)	2 (29)	0.60
Diabetes mellitus, n(%)	5 (29)	1 (14)	0.62
HAS, n (%)	10 (59)	2 (29)	0.37
Dislipidemia, n (%)	6 (35)	2 (29)	1.00
ERCT, n (%)	2 (12)	0	1.00
Dosis PDN actual, mg	2.5 (1-5)	1 (0-5)	0.26
Dosis acumulada PDN, gr	19.7 (13.6-29.3)	21.9 (17.1-24.4)	0.63
Azatioprina, n (%)	6 (35)	3 (43)	1.00
Ciclofosfamida, n (%)	2 (12)	0	1.00
Rituximab, n (%)	3 (18)	1 (14)	1.00
Metotrexate, n (%)	1 (6)	3 (43)	0.05
Mofetil micofenolato, n (%)	1 (6)	0	1.00
VSG, mm/hr	2 (2-2.5)	2 (2-13)	0.15
PCR, mg/dL	0.25 (0.1-0.5)	0.41 (0-0.8)	0.89
Cr, mg/dL	1.4 (0.8-2.1)	0.9 (0.82-1.2)	0.07
TFGe, mL/min/m ²	58 (34-96)	92 (65-107)	0.07
Hb, gr/dL	15 (13.5-16)	16.3 (15.2-16.7)	0.08
PtGA, mm	26 (14-33)	15 (6-28)	0.17
PhGA, mm	4 (2-6)	6 (3-19)	0.42
BVAS/WG, puntos	1 (0-1)	1 (1-2)	0.33
Síntomas generales, n (%)	2 (12)	1 (14)	1.00
Cutáneo, n (%)	1 (6)	0	1.00
Ocular y mucosas, n (%)	1 (6)	0	1.00
ORL, n (%)	4 (25)	4 (57)	0.16
Pulmonar, n (%)	1 (6)	1 (14)	0.50
Renal, n (%)	2 (12)	0	1.00

Neurológico, n (%)	2 (12)	1 (14)	1.00
VDI, puntos	3 (2-5)	3 (2-5)	0.87
Daño musculoesquelético, n (%)	3 (18)	2 (29)	0.60
Daño cutáneo, n (%)	1 (6)	0	1.00
Daño ocular, n (%)	8 (47)	3 (43)	1.00
Daño ORL, n (%)	10 (59)	6 (86)	0.35
Daño pulmonar, n (%)	1 (6)	0	1.00
Daño cardíaco, n (%)	8 (47)	1 (14)	0.19
Daño trombótico, n (%)	2 (12)	0	1.00
Daño renal, n (%)	9 (53)	1 (14)	0.17
Daño neuropsiquiátrico, n (%)	4 (24)	2 (29)	1.00
Síntomas de órganos específicos	30 (10-40)	35 (5-45)	1.00
Síntomas sistémicos	50 (25-62.5)	18.7 (18.7-31.2)	0.05
Efectos secundarios del tratamiento	35 (10-40)	15 (10-25)	0.25
Repercusión social y emocional	41.6 (29.1-58.3)	33.3 (12.4-45.8)	0.44
Preocupación sobre el futuro	45 (35-65)	45 (20-60)	0.94
Función física	25 (12.5-43.7)	18.7 (0-31.2)	0.33

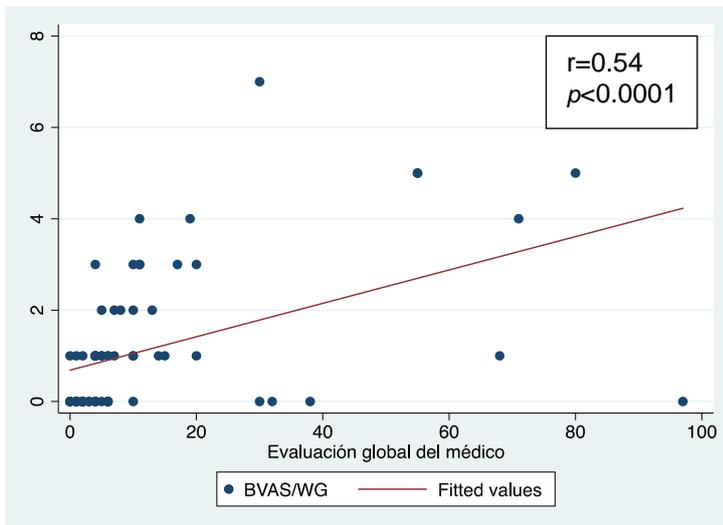
Valores representados como mediana (RIC 25-75) a menos que se especifique.

PR3: proteinasa 3, MPO: mieloperoxidasa, HAS: hipertensión arterial sistémica, ERCT: Enfermedad renal crónica terminal, PDN: prednisona, PCR: Proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular, Cr: creatinina, TFGe: Tasa de filtrado glomerular, Hb: hemoglobina, PhGA: Physician Global Assessment, PtGA: Patient Global Assessment, BVAS/WG: Birmingham Vasculitis Activity Score for Granulomatosis with polyangiitis, ORL: otorrinolaringológico, VID: Vasculitis Damage Index.

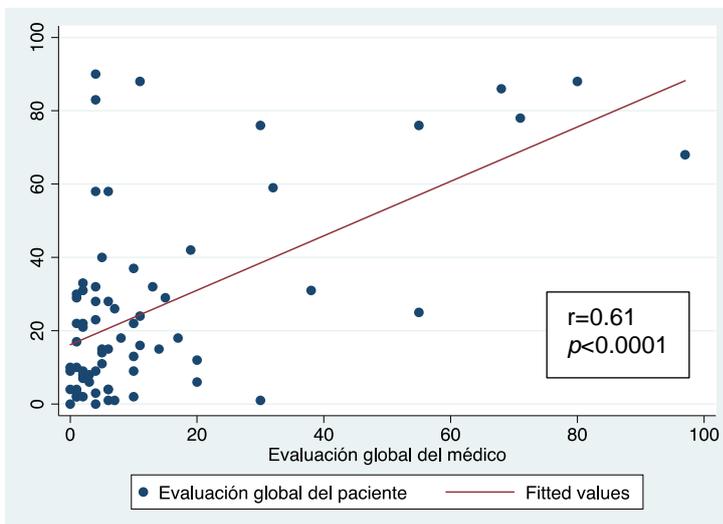
Grafica 1. Relación entre la puntuación de VDI (x) y los gramos acumulados de PDN (Y)



Grafica 2. Relación entre PhGA (x) y BVAS/WG (Y)



Grafica 3. Relación entre PhGA (x) y PtGA (Y)



ANEXOS.

Anexo 1. Criterios de clasificación ACR 1990 para GPA

Criterio	Definición
Inflamación nasal u oral	Desarrollo de úlceras orales (dolorosas o no), o descarga nasal purulenta o sanguinolenta
Radiografía de tórax anormal	Radiografía de tórax mostrando la presencia de nódulos, infiltrados fijos o cavidades
Sedimento urinario	Micro hematuria (>5 eritrocitos por campo de alto poder) o cilindros eritrocitarios en sedimento urinario
Inflamación con granulomatosis en la biopsia	Cambios histológicos mostrando inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria, o en un área perivascular o extravascular (arteria o arteriola)

ACR: American College of Rheumatology, GPA: Granulomatosis con Poliangiitis

Anexo 2. Definiciones según el CHCC 2012 para VAA

Entidad	Definición
VAA	Vasculitis necrosante, con ninguno o escasos depósitos inmunes, afectando predominantemente vasos pequeños (i.e. capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas), asociada a MPO-ANCA o PR3-ANCA. No todos los pacientes tienen ANCA.
PAM	Vasculitis necrosante, con ninguno o escasos depósitos inmunes, afectando predominantemente vasos pequeños (i.e. capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas). Una arteritis necrosante que involucre arterias pequeñas y medianas puede estar presente. La glomerulonefritis necrosante es muy común. La capilaritis pulmonar ocurre de forma frecuente. La inflamación granulomatosa está ausente.
GPA	Inflamación granulomatosa necrosante que usualmente involucra la vía respiratoria superior e inferior, y vasculitis necrosante afectando predominantemente vasos pequeños (i.e. capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas). La glomerulonefritis necrosante es común.
Vasculitis de un solo órgano (VSO)	Vasculitis en arterias o venas de cualquier tamaño en un solo órgano que no presenta características que indiquen que forma parte de una expresión limitada de una vasculitis sistémica. El órgano involucrado y el tipo de vaso afectado deben incluirse en el nombre (i.e. VLR, vasculitis cutánea de pequeño vaso, arteritis testicular, etc.). La distribución de la vasculitis puede ser uni o multifocal (difusa). Algunos pacientes diagnosticados como VSO pueden desarrollar manifestaciones adicionales que requerirán redefinir el caso como una vasculitis sistémica

CHCC: Chapel Hill Consensus Conference, VAA: Vasculitis Asociada a ANCA, ANCA: Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo, MPO: mieloperoxidasa, PR3: proteinasa 3, PAM: Poliangeitis microscópica, GPA: Granulomatosis con Poliangeitis, VLR: Vasculitis Limitada a Riñón

Anexo 3. Licencia de AAV-PRO



Certification

This is to certify that RWS Life Sciences, Inc. has performed the following procedures on the **ANCA-associated Vasculitis Patient-Reported Outcome (AAV-PRO) Questionnaire Scoring Guide** [RWS Life Sciences Job #: 247424]:

Source file name: VF247415-AAV PRO questionnaire_guide to scoring_July2017-v1-English-UK
Target file name: VF247424-AAV PRO questionnaire_guide to scoring_July2017-v1-Spanish-Spain

- One forward translation
- One independent edit of forward translation
- One independent back-translation
- Reconciliation of back-translation and forward translation
- Review of forward translation by on-site sponsor representative
- Desktop publishing of forward translation
- Proofreading of forward translation

These documents were translated from English to Spanish and prepared by a team of translators who are fully bilingual in both Spanish for Spain and English. All procedures were performed in accordance with current industry standards and FDA guidance.

Authorized Signature:

A handwritten signature in black ink that reads 'Elizabeth McCullough'.

Elizabeth McCullough
Director of Linguistic Validation Operations

Date of Production: 8 July 2020

Anexo 4. Hoja de captura de datos

Protocolo de Investigación Ref. IRE-3811-21-22-1

Desenlaces reportados por los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA

Dr. Joel Hurtado, Dr. Javier Merayo, Dra. Ana Barrera, Dra. Andrea Hinojosa

HOJA DE CAPTURA

Nombre:

Fecha de nacimiento:

Registro:

Edad actual:

1. Datos de la enfermedad:

- Tipo de VAA:

- Fecha de diagnóstico de VAA:

- Tiempo evolución:

- Anticuerpos al diagnóstico y fecha:

- Tipo de manifestaciones (ever):

Manifestación	Tipo

2. Comorbilidades actuales:

COMORBILIDAD	SI/NO
Tabaquismo	
IMC >30	
Diabetes mellitus	
HAS	
Dislipidemia	
ERCT en diálisis	

3. Tratamiento actual:

FÁRMACO	DOSIS

3.1 Tiempo total de uso de PDN en meses _____

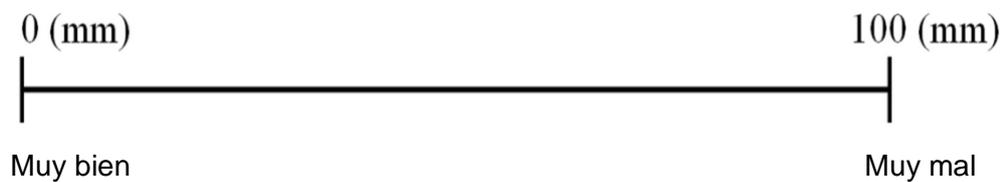
3.2 Dosis acumulada de esteroides en gramos _____

4. Laboratorios actuales:

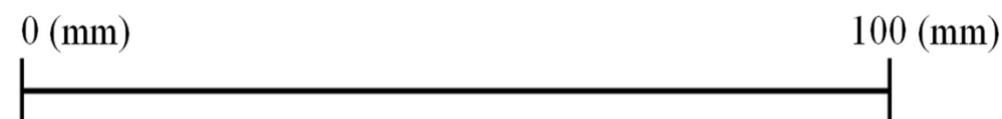
ESTUDIO	RESULTADO
VSG	
PCR	
Creatinina	
TFG	
Hb	

5. Evaluación global del paciente:

En general, ¿cómo se ha sentido de su enfermedad (Vasculitis) en la última semana?



6. Evaluación global del médico:



Anexo 5. BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis)



BVAS for Wegeners' Granulomatosis Evaluation Form

Draft

Tick box (or) only if abnormality is ascribable to the presence of active Wegener's Granulomatosis (chronic damage should be scored separately in the Vasculitis Damage Index, VDI.)

Tick box only if the abnormality is **persistent disease activity** since the last assessment and not worse within the **previous 28 days**.

Tick box only if the abnormality is **newly present or worse** within the **previous 28 days**

() If no items are present in any section, tick "none".

Major items are in bold and marked with *

All WG-related clinical features need to be documented on the this form if they are related to active diseases. Use "OTHER" category as needed.

1. Subject ID:

2. Clinic ID:

3. Date form completed: / /
day month year

4. Investigator:

	Persistent	New/Worse	None
6. GENERAL ()			
a. arthralgia/arthritus	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
b. fever (>= 38 degrees C)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
7. CUTANEOUS ()			
a. purpura	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
b. skin ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
c. * gangrene	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
8. MUCOUS MEMBRANES/EYES ()			
a. mouth ulcers	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
b. conjunctivitis/episcleritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
c. retro-orbital mass/proptosis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
d. uveitis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
e. * scleritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
f. * retinal exudates/haemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
9. EAR, NOSE & THROAT ()			
a. bloody nasal discharge / nasal crusting / ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
b. sinus involvement	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
c. swollen salivary gland	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
d. subglottic inflammation	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
e. conductive deafness	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
f. * sensorineural deafness	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
10. CARDIOVASCULAR ()			
a. pericarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
11. GASTROINTESTINAL ()			
a. * mesenteric ischemia	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
12. PULMONARY ()			
a. pleurisy	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
b. nodules or cavities	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
c. other infiltrate secondary to WG	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
d. endobronchial involvement	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
e. * alveolar hemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
f. * respiratory failure	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	

	Persistent	New/Worse	None
13. RENAL ()			
a. hematuria (no RBC casts) (>= 1+ or >= 10 RBC/hpf)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
b. * RBC casts	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
c. * rise in creatinine > 30% or fall in creatinine clearance > 25%	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
Note: If both hematuria and RBC casts are present, score only the RBC casts (the major item).			
14. NERVOUS SYSTEM ()			
a. * meningitis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
b. * cord lesion	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
c. * stroke	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
d. * cranial nerve palsy	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
e. * sensory peripheral neuropathy	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
f. * motor mononeuritis multiplex	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
15. OTHER () (describe all items and * items deemed major)			
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
16. TOTAL NUMBER OF ITEMS: ()			
a. <input type="text"/>	b. <input type="text"/>	c. <input type="text"/>	d. <input type="text"/>
Major New / Worse	Minor New / Worse	Major Persistent	Minor Persistent
17. CURRENT DISEASE STATUS (check only one)			
Severe Disease/Flare ()			
Limited Disease/Flare ()			
Persistent Disease ()			
Remission ()			

DETERMINING DISEASE STATUS:
Severe Disease / Flare: >= 1 new/worse Major item.
Limited Disease / Flare: >= new/worse Minor item.
Persistent Disease: Continued (but not new/worse) activity.
Remission: No active disease, including either new /worse or persistent items.

18. PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT (PGA)

Mark line to indicate the amount of WG disease activity (not including longstanding damage) within the previous 28 days:

Remission 0 | | 10 Maximum activity

19. Value in item #18: (distance from 0 to tick mark in millimeters)

20. DATE FORM REVIEWED: / / 23. CLINIC COORDINATOR ID:

21. STUDY PHYSICIAN ID: 24. CLINIC COORDINATOR SIGNATURE:

22. STUDY PHYSICIAN SIGNATURE:

Figure 1. Evaluation form for the Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG). RBC = red blood cell; hpf = high-power field

Anexo 6. VDI (Vasculitis Damage Index)



Vasculitis Damage Index (VDI)

Draft

This is for recording organ damage that has occurred in patients **since onset of vasculitis**. Patients often have co-morbidity before they develop vasculitis, which **must not** be scored. Record features of active disease using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS).

A new patient should **usually have a VDI score of zero**, unless:
 a. they have had vasculitis for more than three months of onset of disease, **and**
 b. the damage has developed or become worse since the onset of vasculitis.

Events marked as permanent "damage" on the VDI at one visit should **NOT** be carried over to all subsequent evaluations if the events (e.g., alopecia) have resolved.

Complete at baseline and every six months thereafter (F03, F05, F07, etc.).

1. Clinic ID:	<input type="text"/>
2. Patient ID:	<input type="text"/>
3. Patient name code:	<input type="text"/>
4. Date of visit:	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> day month year
5. Visit ID:	<input type="text"/>
6. Form & revision:	<input type="text"/>

	Yes	None
7. Musculoskeletal		<input type="checkbox"/>
a. Significant muscle atrophy or weakness	<input type="radio"/>	
b. Deforming/erosive arthritis	<input type="radio"/>	
c. Osteoporosis/vertebral collapse	<input type="radio"/>	
d. Avascular necrosis	<input type="radio"/>	
e. Osteomyelitis	<input type="radio"/>	
8. Skin / Mucous membranes		<input type="checkbox"/>
a. Alopecia	<input type="radio"/>	
b. Cutaneous ulcers	<input type="radio"/>	
c. Mouth ulcers	<input type="radio"/>	
9. Ocular		<input type="checkbox"/>
a. Cataract	<input type="radio"/>	
b. Retinal change	<input type="radio"/>	
c. Optic atrophy	<input type="radio"/>	
d. Visual impairment/diplopia	<input type="radio"/>	
e. Blindness in one eye	<input type="radio"/>	
f. Blindness in second eye	<input type="radio"/>	
g. Orbital wall destruction	<input type="radio"/>	
10. ENT		<input type="checkbox"/>
a. Hearing loss	<input type="radio"/>	
b. Nasal blockade/chronic discharge/crusting	<input type="radio"/>	
c. Nasal bridge collapse/septal perforation	<input type="radio"/>	
d. Chronic sinusitis/radiological damage	<input type="radio"/>	
e. Subglottic stenosis (no surgery)	<input type="radio"/>	
f. Subglottic stenosis (with surgery)	<input type="radio"/>	
11. Pulmonary		<input type="checkbox"/>
a. Pulmonary hypertension	<input type="radio"/>	
b. Pulmonary fibrosis	<input type="radio"/>	
c. Pulmonary infarction	<input type="radio"/>	
d. Pleural fibrosis	<input type="radio"/>	
e. Chronic asthma	<input type="radio"/>	
f. Chronic breathlessness	<input type="radio"/>	
g. Impaired lung function	<input type="radio"/>	
12. Cardiovascular		<input type="checkbox"/>
a. Angina/angioplasty	<input type="radio"/>	
b. Myocardial infarction	<input type="radio"/>	
c. Subsequent myocardial infarction	<input type="radio"/>	
d. Cardiomyopathy	<input type="radio"/>	
e. Valvular disease	<input type="radio"/>	
f. Pericarditis >=3mths or pericardectomy	<input type="radio"/>	
g. Diastolic BP>=95 or requiring antihypertensives	<input type="radio"/>	
13. Peripheral vascular disease		<input type="checkbox"/>
a. Absent pulses in one limb	<input type="radio"/>	
b. 2nd episode of absent pulses in one limb	<input type="radio"/>	
c. Major vessel stenosis	<input type="radio"/>	
d. Claudication > 3mths	<input type="radio"/>	
e. Minor tissue loss	<input type="radio"/>	
f. Major tissue loss	<input type="radio"/>	
g. Subsequent major tissue loss	<input type="radio"/>	
h. Complicated venous thrombosis	<input type="radio"/>	
14. Gastrointestinal		<input type="checkbox"/>
a. Gut infarction/resection	<input type="radio"/>	
b. Mesenteric insufficiency/pancreatitis	<input type="radio"/>	
c. Chronic peritonitis	<input type="radio"/>	
d. Oesophageal stricture/surgery	<input type="radio"/>	
15. Renal		<input type="checkbox"/>
a. Estimated/measured GFR<=50%	<input type="radio"/>	
b. Proteinuria >=0.5g/24hr	<input type="radio"/>	
c. End stage renal disease	<input type="radio"/>	
16. Neuropsychiatric		<input type="checkbox"/>
a. Cognitive impairment	<input type="radio"/>	
b. Major psychosis	<input type="radio"/>	
c. Seizures	<input type="radio"/>	
d. Cerebrovascular accident	<input type="radio"/>	
e. 2nd cerebrovascular accident	<input type="radio"/>	
f. Cranial nerve lesion	<input type="radio"/>	
g. Peripheral neuropathy	<input type="radio"/>	
h. Transverse myelitis	<input type="radio"/>	
17. Other		<input type="checkbox"/>
a. Gonadal failure	<input type="radio"/>	
b. Marrow failure	<input type="radio"/>	
c. Diabetes	<input type="radio"/>	
d. Chemical cystitis	<input type="radio"/>	
e. Malignancy	<input type="radio"/>	
f. Other	<input type="radio"/>	
<input type="text"/>		
<input type="text"/>		
18. Total VDI Score	Record the number of positive items (1point for each).	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>
19. Date Form Reviewed	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> day month year	22. Clinic Coordinator ID <input type="text"/>
20. Study Physician ID	<input type="text"/>	23. Clinic Coordinator Signature <input type="text"/>
21. Study Physician Signature	<input type="text"/>	

Anexo 7. Índice de disfunción eréctil IIEF-5 (International Index Erectile Function)

****DURANTE LOS ÚLTIMOS 6 MESES****

1-. ¿Cómo califica la confianza que tiene en poder tener y mantener una erección?

1 2 3 4 5
Muy baja Baja Moderada Alta Muy alta

2-. Cuando tiene erecciones mediante estimulación sexual, ¿con qué frecuencia sus erecciones han tenido la dureza suficiente para la penetración?

1 2 3 4 5
Casi nunca Pocas veces Algunas veces Muchas veces Casi siempre

3-. Durante las relaciones sexuales ¿con qué frecuencia a podido mantener su erección después de haber penetrado a su pareja?

1 2 3 4 5
Casi nunca Pocas veces Algunas veces Muchas veces Casi siempre

4-. Durante las relaciones sexuales, ¿Qué tan difícil le ha sido mantener su erección hasta el final del acto sexual?

1 2 3 4 5
Extremadamente difícil Muy difícil Difícil Ligeramente difícil Nada difícil

5-. Cuando ha intentado tener relaciones sexuales, ¿con que frecuencia han sido satisfactorias para usted?

1 2 3 4 5
Casi nunca Pocas veces (menos de la mitad) Algunas veces (aproximadamente la mitad) Muchas veces (más de la mitad) Casi siempre

Anexo 8. Cuestionario de autoevaluaciones del paciente con vasculitis asociada a los ANCA (AAV-PRO

Cuestionario de AAV-PRO

Síntomas

Califique su experiencia en general con los siguientes problemas causados por la vasculitis o su tratamiento durante las últimas 4 semanas.

Marque con una **solo una casilla** para cada enunciado.

	Ausentes	Muy leves	Leves	Moderados	Intensos
1. Problemas en el pecho (por ejemplo, silbidos pulmonares, sensación de «opresión» en el pecho, tos o dificultad para respirar)	<input type="checkbox"/>				
2. Problemas en los oídos (por ejemplo, dolor, dificultad para oír, sensación de presión o taponamiento)	<input type="checkbox"/>				
3. Problemas en los ojos (por ejemplo, dolor, visión borrosa o deficiente, sensibilidad a la luz)	<input type="checkbox"/>				
4. Problemas en la nariz o los huesos de alrededor (por ejemplo, dolor, sensación de presión, sangrados nasales, goteo nasal o formación de costras)	<input type="checkbox"/>				
5. Problemas en la boca o la garganta (por ejemplo, sequedad, llagas orales, voz ronca, dolor de garganta o dificultad para comer o tragar)	<input type="checkbox"/>				
6. Problemas en las articulaciones (por ejemplo, dolores o inflamación)	<input type="checkbox"/>				
7. Dolor, calambres o debilidad en los músculos	<input type="checkbox"/>				
8. Problemas en la piel (por ejemplo, inflamación, manchas, sarpullidos, moratones o bultos)	<input type="checkbox"/>				
9. Cansancio o agotamiento	<input type="checkbox"/>				
10. Sensación incómoda de calor, frío o fiebre	<input type="checkbox"/>				
11. Indigestión, ardor de estómago, náuseas o vómitos	<input type="checkbox"/>				

Dificultades en la vida diaria

¿Hasta qué punto ha tenido dificultad en general con las siguientes actividades a causa de la vasculitis o su tratamiento durante las últimas 4 semanas?

Marque con una ✓ solo una casilla para cada enunciado.

	Ninguna dificultad	Dificultad leve	Dificultad moderada	Dificultad extrema	No pude hacerlo
12. Caminar mientras hace compras durante <u>al menos</u> una hora	<input type="checkbox"/>				
13. Subir un tramo de escaleras	<input type="checkbox"/>				
14. Hacer las actividades físicas que quería (por ejemplo, caminar, hacer deporte o clases de gimnasia)	<input type="checkbox"/>				
15. Lavarse y secarse, o vestirse, <u>sin ayuda</u> de otra persona	<input type="checkbox"/>				
16. Dormir bien el tiempo suficiente	<input type="checkbox"/>				

Repercusión social y emocional

¿Con qué frecuencia ha experimentado en general lo siguiente a causa de la vasculitis o su tratamiento durante las últimas 4 semanas?

Marque con una ✓ solo una casilla para cada enunciado.

	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Siempre
17. Me ha preocupado mi peso (aumento o pérdida de peso)	<input type="checkbox"/>				
18. Me he sentido alterado/a o frustrado/a porque no podía trabajar o hacer mis tareas cotidianas	<input type="checkbox"/>				

Repercusión social y emocional (continuación)

¿Con qué frecuencia ha experimentado en general lo siguiente a causa de la vasculitis o su tratamiento durante las últimas 4 semanas?

Marque con una **solo una casilla** para cada enunciado.

	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Siempre
19. Me ha preocupado qué será de mí en el futuro	<input type="checkbox"/>				
20. He sentido angustia, preocupación o estrés	<input type="checkbox"/>				
21. He tenido dificultad para concentrarme o mantener la atención	<input type="checkbox"/>				
22. He sentido desánimo o depresión	<input type="checkbox"/>				
23. Me ha preocupado depender de otras personas	<input type="checkbox"/>				
24. Me ha resultado difícil hacer planes a <u>largo plazo</u> (por ejemplo, planes relativos al trabajo, los amigos íntimos o la familia)	<input type="checkbox"/>				
25. Me ha preocupado alejarme mucho de mi casa	<input type="checkbox"/>				
26. Me he sentido avergonzado/a o cohibido/a por mi aspecto o síntomas	<input type="checkbox"/>				
27. He sentido que he decepcionado a otras personas (por ejemplo, por no haber podido ayudar o por tener que cancelar una cita)	<input type="checkbox"/>				
28. He sentido que mi vida se centra ahora en sobrellevar mi problema médico	<input type="checkbox"/>				
29. Me han preocupado los efectos a largo plazo del tratamiento	<input type="checkbox"/>				

AAV-PRO© 2016 Oxford University Innovation on behalf of University of Oxford, University of the West of England, Bristol, University of Pennsylvania & University of Ottawa.

Anexo 9. Aprobación del Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 20 DE JULIO DE 2021
No. OFICIO MCONTROL-1066/2021
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DRA. ANDREA HINOJOSA AZAOLA
INVESTIGADORA PRINCIPAL
DEPTO. DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN, SALVADOR ZUBIRÁN
VASCO DE QUIROGA No. 15, COL. SECCIÓN XVI,
CP 14080, DEL. TLALPAN, CDMX
P R E S E N T E

Por este medio, nos permitimos informarle que el **Comité de Investigación**, así como el **Comité de Ética en Investigación** del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han **revisado y aprobado** el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"Desenlaces reportados por los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA"

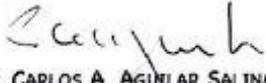
VERSIÓN JULIO 2021

REF. 3811

La vigencia de la aprobación termina el día 20 de julio de 2022. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CIERRE O TERMINACIÓN.

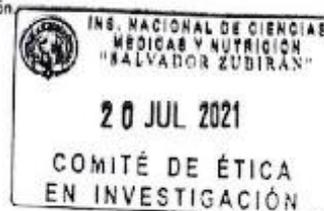
Sin más por el momento, quedamos de Usted.


DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

ATENTAMENTE,


DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
SECRETARIO
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Gerardo Gamba Ayala, Director de Investigación
CAAS/AGF/MRG



Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx

