



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE  
MANIFESTACIONES OCULARES EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE  
GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS”**

**TESIS QUE PRESENTA:**

Dra. Ana Pamela Guadalupe Marín Hernández

**Para obtener el Diploma de la Especialidad en:**

Reumatología

**TUTOR(A):**

Dr. José Ramiro Hernández Vásquez

---

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, FEBRERO 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**TÍTULO DE LA TESIS:**  
**"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE  
MANIFESTACIONES OCULARES EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE  
GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS"**



---

Dra. Diana Graciela Menez Diaz  
Jefe de División de Educación en Salud  
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



---

Dr. José Ramiro Hernández Vásquez  
Profesor titular del curso de Especialización de Reumatología  
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



---

Dr. José Ramiro Hernández Vásquez  
Tutor(a) de Tesis  
Profesor titular del curso de Especialización de Reumatología  
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



**Dictamen de Autorizado**

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

FECHA **05/06/2017**

**DR. JOSE RAMIRO HERNANDEZ VASQUEZ**

**P R E S E N T E**

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

**Factores de riesgo asociados al desarrollo de manifestaciones oculares en pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis**

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

Núm. de Registro
R-2017-3601-107

ATENTAMENTE

**DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a Dios, a mi familia y esposo.

Gracias a todos mis amigos, especialmente a Kitzia, Juan y Martín mis compañeros de residencia, a mis profesores y doctores que fueron parte de mi formación.

## CONTENIDO

Resumen .....	06
Antecedentes .....	08
Planteamiento del Problema.....	19
Justificación.....	20
Hipótesis.....	21
Objetivos .....	22
Materiales y métodos.....	23
Recursos, financiamiento y factibilidad .....	31
Descripción del estudio.....	33
Aspectos éticos .....	34
Resultados .....	35
Discusión.....	41
Conclusiones.....	43
Bibliografía .....	44
Anexos.....	49

## **RESUMEN**

### **Factores de riesgo asociados al desarrollo de manifestaciones oculares en pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis.**

**Introducción:** La Granulomatosis con poliangitis es una vasculitis primaria sistémica necrosante que afecta vasos de pequeño calibre, puede afectar cualquier órgano o sistema. La afección ocular ocurre aproximadamente en el 50% de los pacientes y puede afectar casi a cualquier estructura del ojo, por lo que ocasiona retraso en el diagnóstico y tratamiento de paciente.

**Objetivo:** Identificar y medir los factores de riesgo asociados al desarrollo de manifestaciones oculares en pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis en pacientes de consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Tipo de estudio:** cohorte histórico

**Desarrollo:** El estudio se realizó de enero a junio del 2017, se recopilaron datos sociodemográficos, características de la enfermedad, manifestaciones clínicas y comórbidos de los pacientes. Se compararon las características de los pacientes que presentaron manifestaciones oculares y de los que no las presentaron. Se utilizó estadística descriptiva, t de Student, X<sup>2</sup> y correlación de Spearman.

**Resultados:** Se analizaron 20 pacientes, 13 (65%) presentaron manifestaciones oculares, el 40% fueron hombres (n=8). La edad media de los que desarrollaron manifestaciones oculares fue de 51.46 ± 7.44 años. El tiempo de evolución de la enfermedad en los que presentaron manifestaciones oculares fue de 34.46 ± 29.54 meses contra 81.43 ± 45.28 meses de los que no las presentaron, con una diferencia estadísticamente significativa (p = 0.011). La manifestación ocular más común fue la escleritis en el 38% de los casos.

**Conclusiones:** El tiempo corto de evolución de la GPA es un factor de riesgo para el desarrollo de manifestaciones oculares, por lo que los pacientes requieren una vigilancia más estrecha durante los primeros años de la enfermedad.

<b>1.-DATOS DEL ALUMNO</b>	
Apellido Paterno	Marín
Apellido Materno	Hernández
Nombre(s)	Ana Pamela Guadalupe
Teléfono	(044) 33 14 17 15 38
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Reumatología
Número de cuenta	516210461
<b>2.-DATOS DEL ASESOR</b>	
Apellido Paterno	Hernández
Apellido Materno	Vásquez
Nombre(s)	José Ramiro
<b>3.-DATOS DE LA TESIS</b>	
Título	Factores de riesgo asociados al desarrollo de manifestaciones oculares en pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangeitis.
Subtítulo	
Número de Páginas	46
Año	2017
Número de Registro	R-2017-3601-107

## **ANTECEDENTES**

La Granulomatosis con poliangitis (GPA) fue descrita por primera vez en 1937 por el patólogo alemán Friedrich Wegener, durante muchos años fue conocida formalmente como Granulomatosis de Wegener. La GPA es una vasculitis sistémica necrosante que afecta vasos de pequeño y mediano calibre, frecuentemente asociada con anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) en el 80-90% de los casos. Los ANCA en la GPA de acuerdo al patrón de tinción por inmunofluorescencia indirecta (IFI) son de tipo citoplasmático (C-ANCA) en el 80% de los pacientes, los cuales se encuentran dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3); pero también en el 20% de los pacientes puede coexistir el patrón perinuclear (P-ANCA) en el que los anticuerpos están dirigidos contra la mieloperoxidasa citoplasmática (MPO).

La GPA puede afectar a cualquier sistema u órgano, sin embargo, se caracteriza por lesiones inflamatorias granulomatosas y necrosantes que se localizan principalmente en el tracto respiratorio superior e inferior y es frecuentemente asociada con glomerulonefritis pauci-inmune que en ocasiones puede ser rápidamente progresiva, caracterizando la forma clásica de la enfermedad (1-3). Debido al amplio espectro clínico de la GPA, la afección oftálmica es una causa importante de morbilidad y ocurre aproximadamente en el 50% de los pacientes con GPA, puede afectar casi a cualquier estructura del ojo e inclusive puede ser la única manifestación de la enfermedad, ocasionando retraso en el diagnóstico y el tratamiento (3).

La GPA es una enfermedad poco frecuente con una prevalencia reportada principalmente en Europa de 22-160 casos por millón de habitantes y una tasa de incidencia anual de 2.1-15 nuevos casos por millón de habitantes, aunque probablemente se ha incrementado en las últimas décadas (4,5). La edad al diagnóstico está entre los 45-60 años de edad, pero el pico de incidencia es entre los 64-75 años. Hombres y mujeres son afectados con una frecuencia similar (5).

Los criterios de Chapel Hill revisados en el año 2012 definen a la GPA como una inflamación granulomatosa necrosante del tracto respiratorio superior e inferior con vasculitis de pequeño y mediano calibre (capilares, venas, arteriolas y arterias) (6). La glomerulonefritis necrosante es común pero no es esencial para la clasificación. Por otra parte, esta clasificación especifica que no es necesario demostrar inflamación granulomatosa por medio del estudio histopatológico y puede ser sustentada por estudios no invasivos. En algunos pacientes con cuadro clínico sugestivo y la presencia de C-ANCA puede ser suficiente para hacer diagnóstico e iniciar tratamiento (7,8).

Los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de 1990 definen a la GPA por la presencia de al menos 2 de los siguientes 4 criterios: 1) inflamación oral o nasal (ulceras orales dolorosas o indoloras, descarga nasal purulenta o sanguinolenta); 2) alteraciones en la radiografía de tórax (nódulos, infiltrados fijos o cavidades); 3) sedimento urinario (hematuria o cilindros eritrocitarios); 4) histología con inflamación granulomatosa en la pared de una arteria o en el área perivascular de una arteria o arteriola. La sensibilidad es del 88.2% y la especificidad del 92% (9).

La causa exacta de la GPA aún no se ha identificado y es probable que no sea única. Los factores ambientales como la inhalación de polvo o exposición a sílice son los más probablemente asociados, pero éstos solo se han observado en el 10% de los pacientes con GPA. Por otra parte, se ha sugerido que los agentes infecciosos juegan un rol como desencadenantes de la enfermedad, particularmente a través de un mecanismo de mimetismo molecular. Actualmente, se considera que ser portador nasal crónico de *Staphylococcus aureus* podría ser un factor de riesgo para recaídas de la enfermedad, así mismo, se ha reportado una disminución de la tasa de recaídas a nivel de oído, nariz y garganta en pacientes que reciben terapia crónica con trimetoprim-sulfametoxazol, pero no en recaídas renales o pulmonares (10). El rol de factores genéticos fue recientemente asociado con el HLA-DP, el gen SERPINA 1 (codifica la  $\alpha$ 1 antitripsina) y el gen PRTN3 (codifica la proteinasa 3)

(11).

### **Manifestaciones clínicas**

Los síntomas constitucionales como fiebre, fatiga y pérdida de peso son frecuentes y se presentan en el 50% de los casos, pero no son específicos.

Los signos a nivel de oído, nariz y garganta están presentes en el 70-100% de los casos al diagnóstico e incluyen: rinorrea costrosa, sinusitis, otitis media crónica, daño del cartílago facial con deformidades de nariz en silla de montar y/o perforación del septum nasal, el paladar o el pabellón auricular, entre otros (12). La afección de senos paranasales es la manifestación más común de GPA y la más característica de la enfermedad, puede ser el único signo en las formas localizadas de la enfermedad; ocasiona engrosamiento de la mucosa, friabilidad y ulceración con sangrado frecuente. El daño crónico ocasiona pérdida de la mucosa nasal, disminución del humedecimiento y lubricación que producen resequedad, costras y epistaxis aún en ausencia de actividad de la enfermedad. Por otro lado, la inflamación recurrente o las infecciones permiten la escarificación y neo-osificación de las estructuras sinusales. La obstrucción nasal con hiposmia o anosmia es frecuentemente el primer síntoma. La GPA puede causar sordera neurosensorial hasta en el 30-40% de los casos. Además, el 10% de los pacientes presentan úlceras orales y gingivitis; la gingivitis hiperaplásica granular o gingivitis en fresa es rara, pero es una manifestación característica de GPA.

La afección pulmonar ocurre en el 50 a 90% de los pacientes, es caracterizada por hemorragia alveolar de gravedad variable y/o nódulos parenquimatosos únicos o múltiples que desaparecen en el 50% de los casos. Otras manifestaciones son la estenosis traqueal o subglótica que pueden asociarse a estenosis endobronquial y se encuentran en aproximadamente en el 25% de los pacientes, se ha reportado que hasta el 50% son asintomáticas (3,12-14).

La lesión típica renal es la glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria asociada con proliferación extracapilar pauci-inmune con formación de semilunas, se observa en el 40-100% de los casos, usualmente se asocia con microhematuria y proteinuria. El daño renal impacta de manera negativa al pronóstico de la enfermedad y la tasa de filtración glomerular (TFG) inicial está significativamente relacionada de manera independiente con la mortalidad (15). Las manifestaciones urogenitales son raras y sólo se han descrito en hombres e incluyen: prostatitis, orquitis, epididimitis, pseudotumor renal, estenosis ureteral y ulceración del pene (16).

Las alteraciones a nivel del sistema nervioso periférico afectan aproximadamente al 30% de los pacientes y son caracterizadas por mononeuritis múltiple o con menor frecuencia por neuropatía sensitivo-motora. La afección del sistema nervioso central se observa en el 6-13% de los pacientes y puede ser causada por depósitos granulomatosos, lesiones vasculares intracerebrales o por una extensión de las lesiones en senos paranasales. La paquimeningitis es la manifestación más sugestiva de la enfermedad. También se han reportado casos de panhipopituitarismo por infiltración hipofisaria (17).

Las lesiones mucocutáneas, principalmente la purpura vascular de los miembros pélvicos está reportada en el 10-50% de los casos, estas lesiones pueden ulcerarse, necrosarse o diseminarse. Otras alteraciones reportadas son los nódulos subcutáneos, pioderma gangrenoso, gingivitis en frambuesa, úlceras intraorales y/o genitales, pápulas, vesículas hemorrágicas, urticaria e isquemia digital (3,18).

Aproximadamente el 60% de los pacientes presentan síntomas musculoesqueléticos, los más comunes son poliartralgias migratorias y mialgias. El patrón de las poliartralgias puede ser aditivo y simétrico simulando artritis reumatoide, raramente son aditivas asimétricas o monoartralgias; normalmente no son destructivas ni deformantes. En el 60% puede estar el factor reumatoide positivo.

El compromiso cardiaco ocurre en el 6-44% de los pacientes con GPA, resultado de la vasculitis o del efecto granulomatoso. Se manifiesta como pericarditis, arteritis, miocarditis, alteraciones de la conducción y afección valvular (13,19, 20, 21).

El tracto gastrointestinal raramente se afecta, ocurre en el 5-11% de los pacientes y se caracteriza por lesiones ulcerosas múltiples y perforación intestinal (22,23).

### Manifestaciones oculares

Las alteraciones oculares ocurren frecuentemente en los pacientes con GPA, aproximadamente en el 14-60% de los casos y son una causa importante de morbilidad. Las manifestaciones oculares pueden ocurrir solas o pero se acompañan más frecuentemente de afección multisistémica. Aunque en algunas series reportadas la enfermedad orbitaria es la manifestación ocular más común, en otras, la escleritis es la manifestación más frecuente; sin embargo, la GPA puede afectar prácticamente cualquier estructura del ojo (3,13). Se ha reportado en las cohortes más grandes de GPA que hasta el 8% de los pacientes con manifestaciones oculares sufren pérdida de la visión relacionada con la enfermedad (24).

### Órbita

El crecimiento de novo de tejido inflamatorio o la diseminación contigua de tejido anormal de senos paranasales puede ser el responsable de la enfermedad orbitaria. La enfermedad orbitaria y la dacriocistitis típicamente se desarrollan después de años de actividad continua de la enfermedad.

La proptosis asociada a afección orbitaria se presenta en el 15-20% de los pacientes con GPA. Las lesiones orbitarias ocupantes de espacio pueden ocasionar disfunción de los músculos extraoculares ocasionando diplopía, en casos graves

puede ocurrir isquemia del nervio óptico y ceguera. La enfermedad orbitaria puede iniciar en los senos maxilares o etmoidales y diseminarse a músculos extraoculares, nervios o vasos sanguíneos contenidos en el cono muscular. Alternativamente, puede iniciar de novo a nivel intraconal y diseminarse a través del espacio retrobulbar. La mayoría de los pacientes tienen enfermedad contigua que afecta la nariz o los senos paranasales. La proptosis pronunciada se complica frecuentemente con queratopatía por exposición y úlceras corneales, que pueden conducir a la pérdida permanente de la visión. Además, la enfermedad orbitaria extensa puede causar destrucción de estructuras óseas locales o neo-osificación. Aunque la afección orbitaria bilateral es poco común, la compresión del nervio óptico, infiltración y ceguera son consecuencia de afección orbitaria grave; aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad orbitaria infiltrativa desarrollarán ceguera por isquemia del nervio óptico. Se ha reportado que la enfermedad orbitaria frecuentemente progresa a pesar del tratamiento sistémico. (25).

Por otra parte, también puede ocurrir contracción de la órbita o enoftalmia. Un tercio de pacientes con afección orbitaria crónica desarrollan contracción orbitaria con un promedio de 2.8 mm por exoftalmometría de Hertel; esta condición también se asocia con oftalmopatía restrictiva, enfermedad del nervio óptico y dolor orbitario crónico que puede no responder a tratamiento inmunosupresor (26). Normalmente el daño a estructuras oculares resulta de compresión de masa, oclusión vascular o diseminación de una celulitis orbitaria. Otras complicaciones adicionales son la fístula orbitaria y el absceso infeccioso orbitario (27-29).

## Párpados

La alteración en los párpados puede deberse a edema, entropión, triquiasis, ptosis, granuloma del párpado, chalazión y xantelasma (28). La ulceración del párpado y la formación de fistulas también puede ocurrir (30).

## Sistema lacrimal

La afección de la glándula lacrimal, dacrioadenitis, es rara y normalmente unilateral, puede afectarse de forma aislada y ser la manifestación inicial de la enfermedad. Se presenta como edema en órbita anterior en la región temporal superior con dolor a los movimientos del ojo (31-33). La obstrucción nasolacrimal es un hallazgo tardío usualmente asociado con afección nasal, puede ser causada por cualquier inflamación sinusal adyacente o afección directa del sistema nasolacrimal. El síndrome seco con positividad para anti-Ro y anti-La también se ha reportado (34).

## Conjuntiva

La conjuntivitis en GPA se debe a una inflamación crónica, en ocasiones cursa con formación de granulomas, úlceras o necrosis. La conjuntivitis ulcerativa puede resultar en cambios cicatrizales importantes de la superficie ocular (35-36).

La enfermedad de la conjuntiva tarsal se ha reportado hasta en el 16% de los pacientes en algunas series; además de ser una complicación local, puede tener una asociación alta con estenosis subglótica (37).

## Epiesclera y esclera

Le epiescleritis normalmente se presenta como ojo rojo sin dolor grave o alteración visual. Por otra lado, la escleritis puede comprometer la visión y resultar en una escleritis necrosante con perforación en cuestión de días; clínicamente existe dolor ocular intenso con hiperemia ocular (38).

La escleritis puede ser de tipo nodular, difusa o necrosante con tendencia a la gravedad. En la escleritis necrosante el área inflamada se transforma en avascular e isquémica debido a vasculitis oclusiva y se caracteriza por adelgazamiento

escleral dando una apariencia azulada por la capa coroidea subyacente. Esto le confiere morbilidad ocular significativa debido a la pérdida grave de la visión y ceguera si no es tratada adecuadamente, sus complicaciones incluyen perforación del globo ocular que requiere enucleación. Además, puede ocasionar cicatrización, infección y ptosis bulbi (39,40).

## Córnea

La afección corneal es frecuentemente vista como un infiltrado corneal adyacente asociado a escleritis activa, pero también se ha descrito como fenómeno aislado. Sin embargo, puede manifestarse como una queratitis intersticial o queratitis ulcerativa periférica. La queratitis ulcerativa periférica es la complicación corneal más significativa y se ha asociado con autoanticuerpos específicos contra la citoqueratina 3 y en otros casos también a vaculitis oclusiva necrosante inmunomediada de la arterias ciliares anteriores que progresa de manera concéntrica o central, frecuentemente es bilateral; normalmente se acompaña de escleritis necrosante. La conjuntivalización del epitelio corneal es una secuela a largo plazo de enfermedad cicatrizal crónica (41).

## Úvea

La uveítis no es una manifestación común en GPA, no es específica y puede ser unilateral o bilateral; de acuerdo al segmento afectado puede ser anterior, media, posterior o panuveítis. Se ha reportado una incidencia aproximada del 17.9% para uveítis: 70% anterior, 10% intermedia y 20% posterior. Se han reportado casos de panuveítis granulomatosa como manifestación inicial en GPA. El 50% de los pacientes con uveítis anterior coexisten con escleritis, sugiriendo que la uveítis pueda ser un fenómeno secundario (42,43).

Los ANCA pueden ser positivos hasta en el 30% en pacientes con uveítis sin historia de GPA, aunque es posible que se desarrollen con la evolución GPA, es

más probable que represente una auto-reactividad no específica contra varios antígenos del citoplasma del neutrófilo (44).

## Retina y Coroides

La alteración en retina y coroides es rara. La vasculitis puede afectar la retina y coroides de forma unilateral, bilateral, central o unifocalmente (45). Clínicamente se caracteriza por un revestimiento perivascular, oclusión focal arterial y venosa, blanqueamiento retiniano o isquemia, hemorragia intrarretiniana, neovascularización retiniana y hemorragia vítrea. La oclusión venosa retiniana puede estar relacionada con un riesgo incrementado de trombosis venosa en GPA (46-49).

Los granulomas esclerocoroideos pueden simular la apariencia de melanoma uveal. Los pliegues coroideos, derrames coroideos o el desprendimiento exudativo retiniano pueden verse en asociación con granulomas coriorretinales o escleritis posterior. La hemorragia vítrea también puede ocurrir por un granuloma coriorretinal o del cuerpo ciliar (50).

## Manifestaciones neuro-oftálmicas

La enfermedad inflamatoria orbitaria puede resultar en una neuropatía óptica compresiva con pérdida de la visión aguda grave por isquemia. También, la alteración vascular de las arterias que irrigan nervios craneales puede causar neuropatías craneales y diplopía. La neuritis óptica es rara, pero es el nervio más frecuentemente afectado entre los nervios craneales (51,53).

La GPA es una vasculitis sistémica fatal si no se trata, sólo el 50% de los pacientes sobrevive a los 5 meses y la mortalidad al año del diagnóstico alcanza el 80%. Actualmente, la combinación de glucocorticoides con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) permite lograr la remisión

de la enfermedad y una supervivencia prolongada. Se considera que la GPA es una enfermedad tratable que hoy en día alcanza una tasa de supervivencia del 95% a los 5 años y del 80% a los 10 años del seguimiento (54,55). Aunque, el pronóstico de la GPA ha sido mejorado de manera significativa con la introducción de la terapia inmunosupresora; aún existe morbilidad significativa asociada la enfermedad per sé (86%) o a los efectos adversos a la terapia (42%) (13).

La afección oftalmológica es común y puede ser la presentación inicial de la patología, por lo que se debe tener un alto índice de sospecha de GPA en pacientes que presentan de manera no explicada inflamación orbitaria idiopática, escleritis, queratitis ulcerativa periférica, conjuntivitis cicatrizal, estenosis del conducto nasolagrimal u oclusión vascular retiniana. Es posible que la afección ocular ocurra sola, pero es más probable que sea vista con una enfermedad extendida. El tratamiento de la afección ocular en GPA se realiza de acuerdo al contexto de la enfermedad de base y a la presencia de manifestaciones oculares; además, requiere de una evaluación profunda de otras funciones orgánicas (56). Se ha demostrado que la presencia de recaídas previas es un predictor de futuras recaídas (57).

El pronóstico visual depende de la gravedad y cronicidad de la enfermedad ocular, en general es bueno cuando es tratado de manera apropiada con terapia inmunosupresora sistémica. Sin embargo, la morbilidad ocular grave con pérdida de la visión o ceguera total puede ser vista en el 8-37% de los pacientes, especialmente si la enfermedad ha sido de larga evolución, si hay retraso en el diagnóstico o si la enfermedad ha sido inadecuadamente tratada. *Holle et al.* Mostró que el riesgo de ceguera es más alto con un mayor tiempo para la remisión, mayor número de recaídas o la presencia de enfermedad refractaria. La pérdida visual es consecuencia de oclusión vascular, edema macular, destrucción inflamatoria de tejido neurosensorial o destrucción del tejido estructural como la capa esclerocorneal. Se reportan como causas mayores de pérdida de la visión en GPA:

neuropatía óptica compresiva, vasculitis retiniana o del nervio óptico y perforación del globo ocular por escleritis necrosante y queratitis ulcerativa periférica.

En general el pronóstico de GPA localizada es mejor que para la forma completa de la enfermedad. A pesar de las terapias inmunosupresoras los pacientes con enfermedad renal grave tienen un pronóstico reservado con una tasa más alta de mortalidad (58).

En todos los casos de afección ocular por GPA, el reconocimiento temprano y la referencia al oftalmólogo, acompañándose de un tratamiento rápido y un seguimiento periódico, puede significativamente disminuir el riesgo de pérdida visual (59).

Existen múltiples factores de riesgo asociados al desarrollo de GPA, una de las vasculitis primarias sistémicas más frecuentes en nuestro medio, en la que dentro del amplio espectro clínico de manifestaciones, la afección ocular es frecuente. Actualmente, no existe hasta la fecha un estudio que identifique cuáles son los factores clínicos de riesgo asociados al desarrollo de manifestaciones oculares en GPA. En nuestro estudio se busca este enfoque con la finalidad de otorgar a nuestros pacientes una vigilancia más estrecha ante la presencia de factores de riesgo asociados al desarrollo de manifestaciones oculares, para brindar un diagnóstico y tratamiento temprano con el objetivo de reducir las complicaciones oculares, disminuir la morbilidad del paciente y mejorar su calidad de vida a corto y largo plazo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La GPA es una de las vasculitis primarias más prevalentes en nuestro medio, la cual tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, algunas asociadas a mayor gravedad de la enfermedad y que confieren una mayor morbilidad al paciente. Hasta el momento no se conoce si existen factores de riesgo asociados al desarrollo de manifestaciones oculares en pacientes con GPA, por lo que vamos a realizar una búsqueda con la finalidad de identificar cuáles son las manifestaciones o los factores clínicos que confieren un mayor riesgo para el desarrollo de manifestaciones a nivel ocular.

### *Pregunta de investigación*

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de manifestaciones oculares en pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis?

## ***JUSTIFICACIÓN***

La GPA es una vasculitis sistémica primaria que tiene una morbilidad elevada; su curso es crónico, recurrente y a menudo progresivo. Dentro del amplio espectro clínico de las manifestaciones asociadas a la enfermedad, la patología a nivel ocular es frecuente y ocasiona en muchos pacientes complicaciones secundarias e incluso ceguera, contribuyendo a una disminución en la calidad de vida. Existen múltiples estudios que reportan factores de riesgo asociados al desarrollo de la GPA, sin embargo, a nuestro conocimiento, no existe un estudio que evalué los factores de riesgo asociados al desarrollo de manifestaciones oculares en esta enfermedad, lo cual es igual de importante para el diagnóstico y tratamiento oportuno de nuestros pacientes. La finalidad de nuestro estudio es identificar qué tipo de pacientes con GPA requieren una vigilancia más estrecha por ser portadores de factores de riesgo para el desarrollo de manifestaciones oculares; esto con el objetivo de realizar de forma temprana el diagnóstico y los ajustes necesarios en el tratamiento para disminuir la morbilidad ocasionada por este tipo de manifestaciones y sus complicaciones, además de mejorar la calidad de vida del paciente a corto y largo plazo

## ***HIPÓTESIS***

Existen factores clínicos que confieren un mayor riesgo para el desarrollo de manifestaciones oculares en pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis.

## **OBJETIVOS**

### Objetivo general

- Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de manifestaciones oculares en pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis.

### Objetivos específicos

- Determinar cuál es la manifestación ocular más frecuente en nuestra cohorte de pacientes con GPA.
- Identificar cuáles fueron las manifestaciones clínicas coexistentes de GPA antes y al momento del desarrollo de patología ocular en nuestros pacientes.
- Identificar el tipo de terapia inmunosupresora con la que se encontraban los pacientes con GPA durante el desarrollo de manifestaciones oculares.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### Diseño del estudio

Cohorte histórica.

### Universo de trabajo

Pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cumplieron con criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de 1990 para Granulomatosis con Poliangeitis (anteriormente llamada Granulomatosis de Wegener) que se hayan visto en consulta externa de Reumatología de enero del 2010 a marzo del 2017, mayores de 16 años, que no presentaron alteración ocular como manifestación inicial antes del diagnóstico de GPA y que cuenten con el expediente clínico completo. Se integraron dos grupos: grupo A pacientes que desarrollaron manifestaciones oculares durante el curso de la enfermedad y grupo B pacientes que no desarrollaron manifestaciones oculares durante el curso de la enfermedad; se realizó un análisis comparativo en búsqueda de los factores clínicos de riesgo asociados al desarrollo de manifestaciones oculares en nuestra población de pacientes con GPA.

### Criterios de selección

Se incluyeron todos los pacientes de consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI que cumplieron con criterios de clasificación para GPA del ACR 1990.

### Criterios de inclusión

- Pacientes que cumplan criterios de clasificación del ACR 1990 para GPA.
- Mayores de 16 años.

- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo.
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

### Criterios de exclusión

- Pacientes con manifestación inicial a nivel ocular y que posteriormente se realizó el diagnóstico de GPA.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

### Variables

Independientes: manifestaciones clínicas y otros factores clínicos en los pacientes con GPA.

Dependientes: manifestaciones oculares en pacientes con GPA.

### ***Variables dependientes***

Concepto	Operacionalización	Unidad de medida	Tipo
Alteraciones oculares	Se define como la presencia de proptosis, enoftalmos, diplopía, conjuntivitis, blefaritis, queratitis, epiescleritis, escleritis, catarata, úlcera corneal, atrofia óptica, visión borrosa, pérdida visual abrupta, uveítis, cambios retinianos como exudados, vasculitis, trombosis, y hemorragia, ceguera de un ojo, ceguera en ambos ojos, destrucción de la pared orbitaria, masa orbitaria, fístula orbitaria, absceso orbitario infeccioso, dacrioadenitis, ptosis, granuloma del párpado, chalazión, xantelasma, triquiasis, obstrucción nasolacrimal, fístulas en párpados o ulceración, etc.	-----	Cualitativa nominal.

## Variables independientes

Concepto	Operacionalización	Unidad de medida	Tipo
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo expresado en años al momento del diagnóstico.	años	Cuantitativa discreta
Género	Clasificación en hombre o mujer de acuerdo a las características fenotípicas y anatómicas.	Hombre/mujer	Cualitativa dicotómica
Raza	Grupo en que se subdivide una población en base a los rasgos fenotípicos, a partir de una serie de características que se transmiten por herencia genética.	Afroamericano Hispano Caucásico Latinoamericano	Cualitativa nominal
Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de GPA hasta el inicio de las manifestaciones oculares.	meses	Cuantitativa discreta
FARME previamente utilizado	Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad con el que se encontraba tratado el paciente al inicio de las manifestaciones oculares.	-----	Cualitativa nominal
Glucocorticoide previamente utilizado.	Uso de hormonas de la familia de los corticoesteroides que tienen actividad inmunosupresora previo al inicio de las manifestaciones oculares.	Si/ No	Cualitativa dicotómica
Dosis de glucocorticoide	Cantidad de corticoesteroide utilizado previo al inicio de las manifestaciones oculares.	mg/día	Cuantitativa discreta
Errores de refracción ocular	Alteraciones de la forma del ojo que evitan que la luz se enfoque directamente en la retina, estas son: miopía, hipermetropía, astigmatismo y presbicia.	Si/No	Cualitativa dicotómica
Hipertensión arterial sistémica.	Síndrome de etiología múltiple caracterizado por cifras persistentes de presión arterial sistémica mayor o igual a 140/90 mmHg.	Si/No	Cualitativa dicotómica

Diabetes mellitus tipo 2	Es una enfermedad crónica que se debe al uso ineficaz de la insulina producida por el organismo, ocasionando niveles altos de glucemia.	Si/No	Cualitativa dicotómica
Índice de masa corporal	Índice sobre la relación entre el peso y la altura, generalmente utilizado para clasificar el peso bajo (<18.5 kg/m <sup>2</sup> ), normal (18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> ), sobrepeso (25-29.9 kg/m <sup>2</sup> ) y obesidad (≥30 kg/m <sup>2</sup> ) en los adultos.	Bajo peso Peso normal Sobrepeso Obesidad	Cualitativa ordinal.
Afección musculoesquelética	Se define como la presencia de poliartralgias, atrofia muscular significativa, debilidad muscular, artritis erosiva o deformidad, necrosis avascular, osteomielitis, osteoporosis o fractura vertebral.	Si/No	Cualitativa dicotómica
Afección cutánea	Se define como la presencia de alopecia, úlceras cutáneas o genitales, vasculitis, purpura, infartos cutáneos, necrosis, gangrena, gangrena digital, inflamación de anejos cutáneos.	Si/No	Cualitativa dicotómica
Afección de oído	Se define como la presencia de hipoacusia de conducción o neurosensorial, otitis media crónica.	Si/No	Cualitativa dicotómica
Afección de nariz	Se define como la presencia de costras nasales, obstrucción nasal, descarga crónica, colapso de puente nasal o perforación septal.	Si/No	Cualitativa dicotómica
Afección de senos paranasales	Se define como la presencia de sinusitis crónica clínica o daño radiológico.	Si/No	Cualitativa dicotómica
Afección oral	Se define como úlceras orales o gingivitis.	Si/No	Cualitativa dicotómica
Afección de garganta	Se define como la presencia de estenosis subglótica con o sin cirugía.	Si/No	Cualitativa dicotómica

Afección pulmonar	Se define como la presencia de hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, infarto pulmonar, fibrosis pleural, asma crónica, disnea crónica y daño de la función pulmonar, tos persistente, disnea o jadeo, hemoptisis o hemorragia alveolar masiva o no, nódulos, cavitaciones o infiltrados, dolor pleural o derrame, falla respiratoria.	Si/No	Cualitativa dicotómica
Afección cardiovascular	Se define como la presencia de angina, angioplastía, infarto al miocardio e infarto subsecuente, cardiomiopatía, pericarditis, pericardiectomía, dolor pericárdico o frote, valvulopatía, incompetencia aórtica, presión arterial diastólica de $\geq 95$ mmHg o requerimiento de manejo con antihipertensivos, insuficiencia cardiaca crónica.	Si/No	Cualitativa dicotómica
Afección vascular periférica	Se define por la ausencia de pulsos de una extremidad o un segundo episodio, estenosis de un vaso mayor, claudicación $> 3$ meses, pérdida menor o mayor de tejidos o pérdida subsecuente mayor de tejidos, trombosis venosa complicada.	Si/No	Cualitativa dicotómica
Afección gastrointestinal	Se define por la presencia de infarto intestinal o resección, perforación intestinal, insuficiencia mesentérica o pancreatitis aguda o crónica, peritonitis crónica, estrechez esofágica o cirugía, dolor abdominal grave, diarrea sanguinolenta.	Si/No	Cualitativa dicotómica
Afección renal	Se define por la presencia de tasa de filtración glomerular estimada o medida $\leq 50\%$ o una disminución $> 25\%$ ; hematuria + o $> 10$ eritrocitos/ml, incremento de la creatinina, proteinuria, enfermedad renal crónica terminal.	Si/No	Cualitativa dicotómica

Elevación de creatinina	Se define por incremento en los niveles de creatinina de acuerdo a los siguientes grados: I- incremento > 30% del basal, II- >1.42 y <2.84 mg/dl, III- >2.84 y < 5.8 mg/dl, IV- >5.8 mg/dl.	Grado: I II III IV	Cualitativa ordinal
Proteinuria	Se define como proteinuria > 0.2 g en 24 hr; ò > 0.5 g en 24 hr.	gramos en 24 horas	Cuantitativa continua
Afección neuro-psiquiátrica	Se define por la presencia de alteración cognitiva, demencia, psicosis mayor, convulsiones, evento vascular cerebral primero o segundo, lesión de pares craneales, neuropatía periférica sensorial, mononeuritis múltiple motora, mielitis transversa.	Si/No	Cualitativa dicotómica
Afección a otro nivel	Se define por la presencia de falla gonadal, falla de médula ósea, cistitis química, neoplasia u otros.	Si/No	Cualitativa dicotómica
P- ANCA	Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo con patrón de tinción perinuclear por inmunofluorescencia indirecta.	Si/ No	Cualitativa dicotómica
C-ANCA	Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo con patrón de tinción citoplasmático por inmunofluorescencia indirecta.	Si/No	Cualitativa dicotómica
C3	Molécula C3 del sistema del complemento.	Bajo/Normal	Cualitativa dicotómica
C4	Molécula C4 del sistema del complemento.	Bajo/Normal	Cualitativa dicotómica
BVAS versión 3	Índice de actividad de vasculitis de Birmingham versión 3, consta de 60 ítems en 10 secciones, se considera activo cualquier ítem asociado a vasculitis activa que no había estado presente o que empeoró en las últimas 4 semanas.	puntos	Cuantitativa discreta
VDI	Índice de daño de vasculitis, consta de 64 ítems en 11 sistemas de órganos, se considera daño cuando es mayor de 1.	puntos	Cuantitativa discreta
Categoría de Granulomatosis con	Clasificación de GPA según los órganos o sistemas afectados, amenaza o falla orgánica y	-----	Cualitativa

poliangitis	progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento.		nominal
Granulomatosis con poliangitis	Vasculitis primaria sistémica de vasos pequeños y medianos, asociada a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos.	Si/No	Cualitativa dicotómica

### Cálculo del tamaño de la muestra

No probabilístico por inclusión consecutiva.

### Procedimiento

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron criterios de clasificación de Granulomatosis con Poliangitis ACR de 1990, de enero del 2010 a marzo del 2017, mayores de 16 años, que no presentaron alteración ocular como manifestación inicial antes del diagnóstico de GPA y que contaron con los datos completos para el estudio.

Previa firma de consentimiento informado, se registraron todos los datos (socio-demográficos, tiempo de evolución de la enfermedad, manifestaciones clínicas, comorbilidades, tratamientos utilizados, etc.) en la hoja de recolección de datos (Anexo 2) desde donde posteriormente se transcribieron a una hoja de cálculo del programa Microsoft® Excel® 2013.

### Procesamiento de los datos

Posterior a la recolección de datos de los pacientes, éstos se dividieron en dos grupos: grupo A pacientes que desarrollaron manifestaciones oculares durante el curso de la enfermedad y grupo B pacientes que no desarrollaron manifestaciones oculares durante el curso de la enfermedad. Se buscaron los factores clínicos diferentes entre estos grupos para identificar cuáles se asociaban al riesgo de

desarrollar manifestaciones oculares en GPA.

### Análisis estadístico

La estadística descriptiva se realizó mediante medidas de tendencia central y de dispersión, comparación de medias y medianas con t de Student, de acuerdo a los programas Microsoft® Excel® 2013 e IBM® SPSS al registrar los datos de cada variable. Las variables cualitativas se analizaron mediante X<sup>2</sup>. Se utilizó correlación de Spearman para las variables significativas.

Se consideró un nivel de significancia de  $p > 0.05$ .

La información se presentó en gráficas y tablas.

## ***RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.***

### Recursos humanos:

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

### Recursos materiales:

- Expedientes clínicos del servicio de reumatología.
- Hoja de recolección de datos, material de papelería para el registro de datos y una computadora para análisis de datos.
- No se requiere apoyo económico para este estudio.

### Recursos físicos

- Lugar: Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

La realización de este estudio fue factible ya que se contó con un universo de trabajo de 20 pacientes que estaban en seguimiento por consulta externa del Servicio de Reumatología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, por lo que fue posible llevar a cabo la revisión de expedientes para la obtención de datos y del consentimiento informado.

El costo de los estudios paraclínicos y los tratamientos de estos pacientes es parte del manejo integral establecido por la institución, por lo tanto no implicó gasto agregado para el hospital. El material de papelería (hojas blancas, bolígrafo o lápiz) fue proporcionado por el investigador. Las computadoras utilizadas son propiedad de los médicos que realizaron el protocolo.

### Conflicto de intereses

En este trabajo de investigación no existen conflictos de intereses entre los pacientes, investigadores y el Instituto Mexicano del Seguro Social.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- I. Se seleccionaron los pacientes con el diagnóstico de GPA del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI “Dr. Bernardo Gutiérrez Sepúlveda Gutiérrez” del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- II. Se realizó la búsqueda de expedientes de estos pacientes para la recolección de datos sociodemográficos, la evolución de la GPA, las manifestaciones clínicas, tratamientos utilizados y comórbidos, previa firma del consentimiento informado. (Anexo 1).
- III. Se llenó la hoja de recolección de datos (Anexo 2).
- IV. Se capturaron, procesaron y analizaron los resultados.
- V. Se presentaron los resultados en tablas y gráficas.
- VI. Se hicieron las conclusiones pertinentes de la investigación.
- VII. Se presentó como tesis para obtener el título de especialista en Reumatología.

## ***ASPECTOS ÉTICOS***

Dado que se pretendía explorar algunos aspectos de la vida personal del paciente, se sometió el protocolo a juicio del Comité de Investigación del Departamento de Enseñanza para su aprobación o realización de las correcciones que se consideraran pertinentes. De acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se trató de una investigación sin riesgo, por ser un estudio documental retrolectivo por medio de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Granulomatosis con poliangitis del Servicio de Reumatología de la consulta externa del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI; no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Se firmó consentimiento informado para el uso de datos del paciente.

## RESULTADOS

Se encontraron un total de 33 pacientes con GPA en seguimiento por el servicio de Reumatología en consulta externa del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI “Dr. Bernardo Gutiérrez Sepúlveda Gutiérrez” del Instituto Mexicano del Seguro Social. Sin embargo, se descartaron 10 pacientes por presentar al inicio del diagnóstico de GPA manifestaciones oculares y otros 3 por presentar datos incompletos del expediente. Por lo que se incluyeron en el análisis del estudio sólo 20 pacientes. Figura 1.

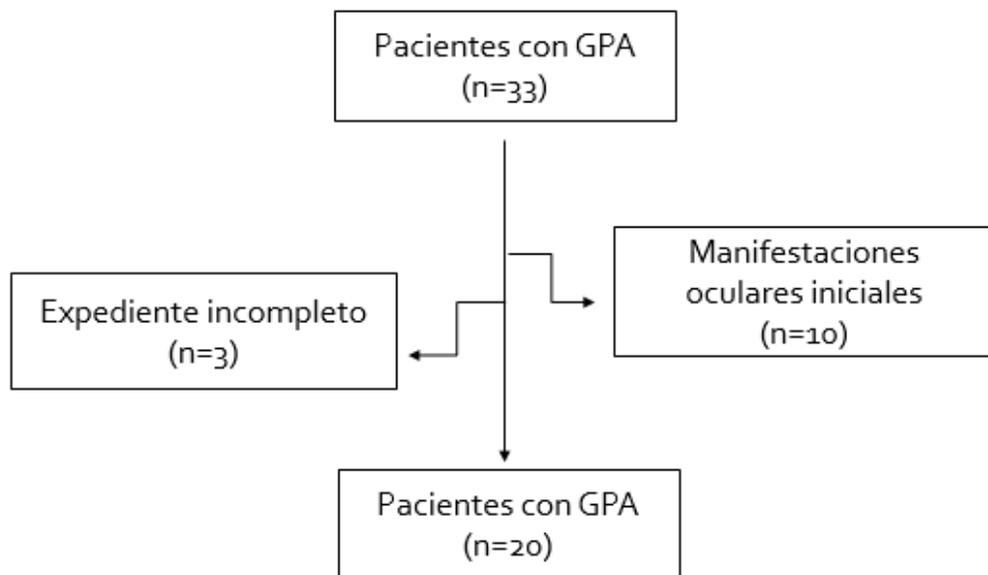


Figura 1.

En la tabla 1 se muestran las características demográficas de los pacientes portadores de GPA. De los 20 pacientes que se analizaron, 13 (65%) presentaron manifestaciones oculares durante la evolución de la enfermedad y 7 (35%) pacientes no las presentaron. Los pacientes que desarrollaron manifestaciones oculares fueron 40% hombres (n=8). La edad media de los pacientes que sí desarrollaron manifestaciones oculares durante la evolución de la enfermedad fue de  $51.46 \pm 7.44$  años. El tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes que presentaron manifestaciones oculares fue de  $34.46 \pm 29.54$  meses respecto a aquellos que no desarrollaron este tipo de manifestaciones, en quienes fue más prolongado  $81.43 \pm 45.28$  meses, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.011$ ). Respecto a la categoría de la enfermedad con la que cursaba el paciente, no se encontró una diferencia entre los pacientes que cursaron con manifestaciones oculares y los que no ( $p=0.148$ ). Tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes tratamientos con FARME que recibieron los pacientes con manifestaciones oculares y aquellos que no las presentaron ( $p=0.57$ ). El uso de corticoesteroide previo se encontró en 7 (35%) pacientes que presentaron manifestaciones oculares y en 6 (30%) pacientes que no tuvieron manifestaciones oculares ( $p=0.329$ ). La dosis de corticoesteroide no fue diferente entre ambos grupos ( $p= 0.075$ ). La presencia de P ANCA fue de 1 paciente en cada grupo, pero la presencia de C-ANCA predominó en los pacientes que desarrollaron manifestaciones oculares con un total de 12 (60%) pacientes respecto al grupo que no las presentó, en donde sólo fueron 6 (30%) pacientes; sin embargo, no hubo diferencia estadística ( $p=1$ ). El VDI y el BVAS no fueron diferentes entre ambos grupos.

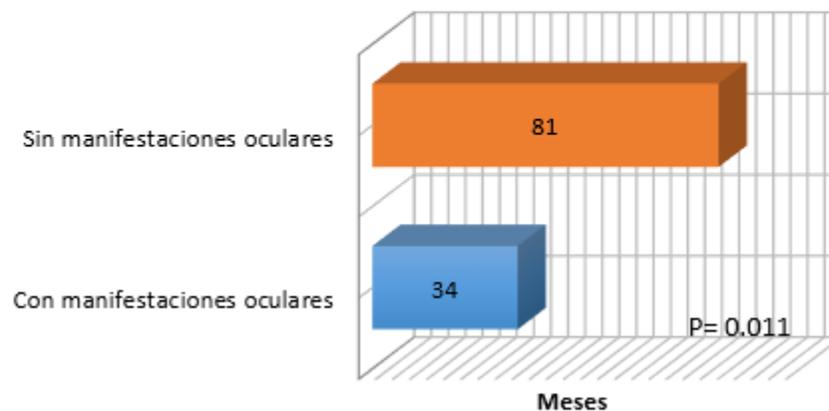
Los niveles del complemento (C3 y C4) se pretendían analizar en este estudio, sin embargo, por falta de su reporte en los expedientes clínicos, no fue posible llevar a cabo su análisis comparativo.

<b>Tabla 1. Características demográficas de los pacientes portadores de Granulomatosis con poliangeítis</b>			
<b>Variable</b>	<b>GPA con afección ocular n=13 (%)</b>	<b>GPA sin afección ocular n= 7 (%)</b>	<b>P</b>
<b>Edad</b>	51.46 ± 7.44	46.86 ± 14.86	0.363
<b>Sexo</b>			
<b>Hombres</b>	8 (40)	4 (20)	1.00
<b>Tiempo de evolución de la enfermedad</b>	34.46 ± 29.54	81.43 ± 45.28	0.011
<b>Categoría de la enfermedad</b>			
<b>Localizada</b>	1 (5)	0 (0)	0.148
<b>Sistémica temprana</b>	5 (25)	1 (5)	
<b>Generalizada</b>	3 (15)	2 (10)	
<b>Grave</b>	4 (20)	4 (20)	
<b>FARME</b>			
<b>Ninguno</b>	4 (20)	1 (5)	0.570
<b>Azatioprina</b>	1 (5)	1 (5)	
<b>Ciclofosfamida</b>	2 (10)	5 (25)	
<b>Metotrexato</b>	4 (20)	0 (0)	
<b>Micofenolato de Mofetilo</b>	2 (10)	0 (0)	
<b>Corticoesteroide previo</b>	7 (35)	6 (30)	0.329
<b>Dosis de corticoesteroide</b>			
<b>Ninguna</b>	6 (30)	1 (5)	0.075
<b>&lt; 10 mg/día</b>	2 (10)	1 (5)	
<b>10-30 mg/día</b>	2 (10)	0 (0)	
<b>&gt; 30 mg/día</b>	3 (15)	5 (25)	
<b>P-ANCA</b>	1 (5)	1 (5)	1.00
<b>C-ANCA</b>	12 (60)	6 (30)	1.00
<b>VDI</b>	3.23 ± 2.27	4.86 ± 2.41	0.169
<b>VBAS</b>	5.54 ± 2.47	5.57 ± 2.44	0.978

En la Figura 2. El tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes que presentaron manifestaciones oculares fue de 34.46 ± 29.54 meses, aquellos que no desarrollaron este tipo de manifestaciones presentaron un periodo de evolución de

la enfermedad mucho más prolongado de  $81.43 \pm 45.28$  meses, en donde si existió una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.011$ ) en cuanto al desarrollo de las manifestaciones oculares.

**Figura 2. Promedio de meses de evolución de la enfermedad**



En la tabla 2, se muestran los comórbidos que se analizaron en los pacientes con GPA. Se analizaron las diferencias entre la presencia de HAS, DM2, IMC y errores de refracción. Encontramos que 5 (20%) pacientes con manifestaciones oculares de GPA tuvieron HAS y en el grupo que no desarrollaron manifestaciones oculares sólo 3 (15%) pacientes. La DM2 se presentó en 3 (15%) del grupo de GPA con manifestaciones oculares y en ninguno de los que no las presentaron ( $p=0.521$ ). No se encontró diferencia entre ambos grupos en cuanto al grado de IMC ( $p= 0.099$ ) o a la presencia de errores de refracción ( $p=1$ ).

**Tabla 2. Comórbidos de los pacientes con Granulomatosis con poliangeitis.**

Variable	GPA con afección ocular n=13 (%)	GPA sin afección ocular n=7 (%)	p
HAS	5 (20)	3 (15)	1
DM2	3 (15)	0 (0)	0.521
IMC kg/m <sup>2</sup>			
Normal	3 (15)	4 (20)	0.099
Sobrepeso	8 (40)	3 (15)	
Obesidad grado 1	2 (10)	0 (0)	
Obesidad grado 2	0 (0)	0 (0)	
Obesidad grado 3	0 (0)	0 (0)	
Errores de refracción ocular	5 (20)	2 (10)	1

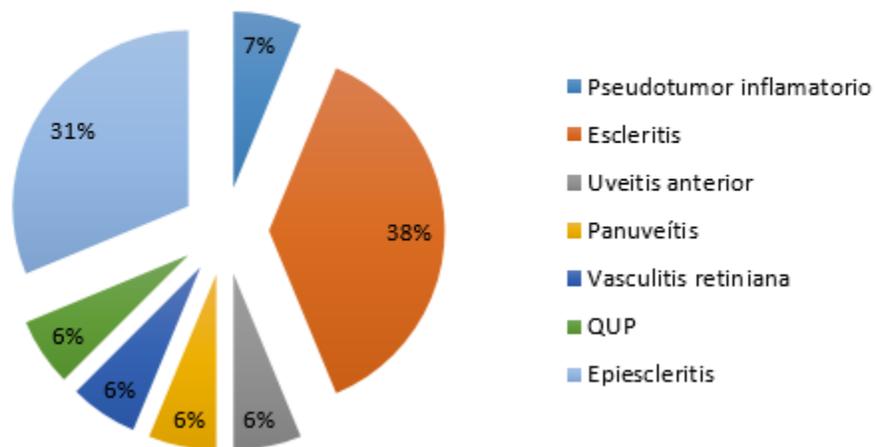
En la tabla 3, se reportan las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes con GPA. En ambos grupos de GPA con o sin el desarrollo de manifestaciones a nivel ocular, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de manifestaciones a nivel muscular, cutáneo, oral, garganta, nariz, oído, senos paranasales, neuropsiquiátrico, pulmonar, cardiovascular, vascular periférico, gastrointestinal y renal al comparar los grupos.

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas desarrolladas por los pacientes con GPA**

Variable	GPA con afección ocular n=13 (%)	GPA sin afección ocular n=7 (%)	p
<b>Afección muscular</b>	<b>7 (35)</b>	<b>2 (10)</b>	<b>0.374</b>
Afección cutánea	6 (30)	4 (20)	1
Afección oral	3 (15)	2 (10)	1
Afección de garganta	3 (15)	2 (10)	1
Afección de nariz	6 (30)	4 (20)	1
Afección de senos paranasales	6 (30)	5 (25)	0.374
Afección de oído	9 (45)	2 (10)	0.160
Afección neuropsiquiátrica	5 (25)	5 (25)	0.35
Afección pulmonar	7 (35)	6 (30)	0.329
Afección cardiovascular	4 (20)	3 (15)	0.651
Afección vascular periférica	1 (5)	0 (0)	1.00
Afección gastrointestinal	0 (0)	1 (5)	0.35
Afección renal	7 (35)	5 (25)	0.642

En la Figura 3. Se representa la frecuencia de manifestaciones oculares desarrolladas por los pacientes con GPA, la de mayor frecuencia fue la escleritis en el 38% de los casos, seguida de epiescleritis con el 31%.

**Figura 3. Frecuencia de manifestaciones oculares**



## ***DISCUSION***

Existen múltiples estudios que reportan diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de GPA, la cual es una de las vasculitis sistémicas primarias de pequeños vasos más frecuentes en nuestro medio.

La GPA puede afectar a cualquier órgano o sistema, por lo que al considerar el amplio espectro clínico de la enfermedad encontramos que la afección ocular es frecuente y ocurre aproximadamente en el 50% de los pacientes, siendo una causa importante de morbilidad. La GPA puede afectar casi a cualquier estructura del ojo e inclusive puede ser la única manifestación de la enfermedad, ocasionando retraso en el diagnóstico y el tratamiento.

Actualmente, no existe un estudio que reporte cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de manifestaciones oculares en los pacientes con diagnóstico de GPA. El objetivo de nuestro estudio es identificar la presencia de factores de riesgo asociados a este tipo de manifestaciones. Entre las observaciones de este trabajo, se identificó una posible tendencia para el desarrollo de manifestaciones oculares en pacientes que se trataron con dosis menores de 30 mg/día de prednisona durante la evolución de la enfermedad, respecto a aquellos pacientes que no presentaron manifestaciones oculares, quienes fueron tratados con dosis más altas de prednisona. Sin embargo, no se obtuvo un resultado con diferencia estadísticamente significativa, posiblemente asociado al pequeño tamaño de nuestra muestra. Por otro lado, se documentó que los pacientes que desarrollaron manifestaciones oculares asociadas a GPA tenían un tiempo más corto de evolución de la enfermedad respecto a aquellos que no las desarrollaron, encontrando una diferencia estadísticamente significativa.

Estos resultados podrían explicar que el desarrollo de manifestaciones oculares en GPA es más frecuente en los primeros años del inicio de la enfermedad, posiblemente asociado a que son pacientes con tratamientos menos intensos. Sin

embargo, esto debe corroborarse con más estudios de carácter prospectivo y con una muestra mayor. El resto de variables analizadas no represento una diferencia importante entre los grupos, posiblemente asociado al tamaño de la muestra.

Las manifestaciones oculares más frecuentes desarrolladas en nuestra población de pacientes con GPA fueron la escleritis seguida de la epiescleritis, que coinciden con los estudios previamente reportados.

Hasta el momento no existen estudios con los que puedan compararse nuestros resultados, pero se considera que este estudio puede ser la base para continuar la búsqueda de factores asociados al desarrollo de manifestaciones oculares en los pacientes con GPA, debido a la dificultad que implica realizar el diagnóstico y el tratamiento oportuno de estas manifestaciones, que a su vez implican una mayor morbilidad en los pacientes con GPA y ocasionan una disminución de su calidad de vida.

## **CONCLUSIONES**

Los pacientes con el diagnóstico de GPA que desarrollaron manifestaciones oculares tuvieron una evolución más corta de la enfermedad, comparado con aquellos que no las desarrollaron. En este estudio no se encontró una asociación con otros aspectos sociodemográficos, manifestaciones clínicas de la enfermedad o comórbidos.

En todos los casos de afección ocular por GPA, el reconocimiento temprano y la referencia al oftalmólogo, acompañándose de un tratamiento rápido y un seguimiento periódico puede significativamente disminuir el riesgo de pérdida visual o reducir las complicaciones oculares, mejorando la calidad de vida de nuestros pacientes a corto y largo plazo. Por lo que, se sugiere en base a los resultados de nuestro estudio, se haga una vigilancia más estrecha sobre el desarrollo de manifestaciones oculares durante los primeros años de la enfermedad, debido a que se presentan más frecuentemente a una corta evolución de la GPA.

Se requieren más estudios en los que se evalúen estos factores de manera prospectiva y con muestras mucho más grandes, ya que no existe información en la literatura médica sobre este aspecto, que tiene un gran impacto desfavorable en los pacientes con GPA.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Jagiello P, Gross W, Epplen J. Complex genetics of Wegener granulomatosis. *Autoimmun Rev* 2005; 4:42–7.
2. Schilder A. Wegener's granulomatosis vasculitis and granuloma. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 483–7.
3. Tarabishy A, Schulte M, Papaliadis G, et al. Wegener's Granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol* 2010; 55:429-444.
4. Mohammad A, Jacobsson L, Westman K, et al. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg–Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatol Oxf Engl*. 2009; 48: 1560–5.
5. Gibelin A, Maldini C, Mahr A. Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and Goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32:264-73.
6. Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1–11.
7. Thai L-H, Charles P, Resche-Rigon M, et al. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun Rev* 2014; 13:313–8.
8. Noel N, André C, Bengoufa D, et al. Performance evaluation of three assays for the detection of PR3-ANCA in granulomatosis with polyangiitis in daily practice. *Autoimmun Rev* 2013; 12:1118–22.
9. Leavitt R, Fauci A, Bloch D, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1101–7.
10. Stegeman C, Tervaert J, Sluiter W, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120:12–7.
11. Lyons P, Rayner T, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012; 367:214–23.
12. Trimarchi M, Sinico R, Teggi R, et al. Otorhinolaryngological manifestations in

- granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Autoimmun Rev* 2013; 12:501–5.
13. Hoffman G, Kerr G, Leavitt R, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488–98.
  14. Daum T, Specks U, Colby T, et al. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:522–6.
  15. Little M, Nightingale P, Verburgh C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1036–43.
  16. Dufour J-F, Le Gallou T, Cordier J-F, et al. Urogenital manifestations in Wegener granulomatosis: a study of 11 cases and review of the literature. *Medicine* 2012; 91:67–74.
  17. Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, et al. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine* 2006; 85:54–65.
  18. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): Clinical aspects and treatment. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13:1121–1125.
  19. Grant S, Levy R, Venning M, et al. Wegener's granulomatosis and the heart. *Br Heart J* 1994; 71:82–6.
  20. Ruisi M, Ruisi P, Finkielstein D. Cardiac manifestations of Wegener's granulomatosis: Case report and review of the literature. *Journal of Cardiology Cases* 2010; 2:99-102.
  21. Goodfield N, Bhandari S, Plant W, et al. Cardiac involvement in Wegener's granulomatosis. *Br Heart J* 1995; 73:110-115.
  22. Deniz K, Ozşeker HS, Balas S, et al. Intestinal involvement in Wegener's granulomatosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16:329–31.
  23. Yildirim A, Koçak E, Yildiz P, et al. Multiple intestinal perforation in a patient with Wegener's granulomatosis: a case report and review of the literature. *Gastroentérologie Clin Biol* 2010; 34:712–5.
  24. Harper S, Letko E, Samson C, et al. Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001; 28:1025-32.
  25. Lovelace K, Cannon T, Flynn S. Optic neuropathy in a patient with Wegener's granulomatosis. *J Ark Med Soc* 2004; 100:428-9.

26. Talar-Williams C, Sneller M, Langford C, et al. Orbital socket contracture: a complication of inflammatory orbital disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:493-7.
27. De Silva D, Cole C, Luthert P, et al. Masked orbital abscess in Wegener's granulomatosis. *Eye* 2007; 21:246-8.
28. Woo T, Francis I, Wilcsek G, et al. Australasian Orbital and Adnexal Wegener's Study Group. Australasian orbital and adnexal Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 2001; 108:1535-1543.
29. Isa H, Lightman S, Pusey C, et al. Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. *Expert Rev. Ophthalmol* 2011; 6:541–555.
30. Cassells-Brown A, Morrell A, Davies B, et al. Wegener's granulomatosis causing lid destruction: a further sight threatening complication. *Eye* 2003; 17:652-654.
31. Tan L, Davagnanam I, Isa H, et al. Clinical and imaging features of lacrimal gland involvement in granulomatosis with polyangiitis. *Ophthalmology* 2015; 122:2125–9.
32. Kiratli H, Sekeroglu MA, Soylemezoglu F. Unilateral dacryoadenitis as the sole presenting sign of Wegener's granulomatosis. *Orbit* 2008; 27:157–60.
33. Zuazo F, González M, Abdala A, et al. Granulomatosis con poliangeítis localizada en la glándula lagrimal, a propósito de un caso. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2016; xxx:xxx–xxx.
34. Ghanem RC, Chang N, Aoki L, et al. Vasculitis of the lacrimal sac wall in Wegener granulomatosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004; 20:254-7.
35. Fortney AC, Chodosh J. Conjunctival ulceration in recurrent Wegener granulomatosis. *Cornea* 2002; 21:623-4.
36. Meier FM, Messmer EP, Bernauer W. Wegener's granulomatosis as a cause of cicatrizing conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:628-636.
37. Robinson MR, Lee SS, Sneller MC, et al. Tarsal-conjunctival disease associated with Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 2003; 110:1770-80.
38. Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, et al. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:469-76.
39. Levy-Clarke G, Ding X, Gangaputra S, et al. Recalcitrant granulomatous sclerouveitis in a patient with granulomatous ANCA-associated vasculitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009; 17:83-7.

40. Pecorella I, La Cava M, Mannino G, et al. Diffuse granulomatous necrotizing scleritis. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84:263-5.
41. Messmer EM, Foster CS. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Survey of ophthalmology* 1999; 43:379-396.
42. Huong Du LT, Tran TH, Piette JC. Granulomatous uveitis revealing Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2006; 33:1209-10.
43. Watkins A, Kempen J, Choi D, et al. Ocular disease in patients with ANCA-positive vasculitis. *J Ocul Biol Dis Infor* 2010; 3:12-19.
44. Kassan H, Cohavy O, Rosenbaum JT, et al. Uveitis seroreactivity to candidate pANCA antigens: mycobacterial HupB and histone H1 (69-171). *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13:191-8.
45. Iida T, Spaide RF, Kantor J. Retinal and choroidal arterial occlusion in Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:151-2.
46. Venkatesh P, Chawla R, Tewari HK. Hemiretinal vein occlusion in Wegener's granulomatosis. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13:722-5.
47. Wang M, Khurana RN, Sadda SR. Central retinal vein occlusion in Wegener's granulomatosis without retinal vasculitis. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:1435-6.
48. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med* 2005; 142:620-6.
49. Androudi S, Dastiridou A, Symeonidis C, et al. Retinal vasculitis in rheumatic diseases: an unseen burden. *Clin Rheumatol* 2013; 32:7-13.
50. Kamei M, Yasuhara T, Tei M, et al. Vitreous hemorrhage from a ciliary granuloma associated with Wegener granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:924-6.
51. Blaise P, Robe-Collignon N, Andris C, et al. Wegener's granulomatosis and posterior ischemic optic neuropathy: atypical associated conditions. *Eur J Intern Med* 2007; 18:326-7.
52. Borowicz D, Koman E, Nowomiejska K, et al. Optic neuritis as ocular manifestation of Wegener's granulomatosis - case report. *Ophthalmol J* 2016; 1:109-113.
53. Niskopoulou M, Du Toit N. Optic neuritis as a feature of Wegener's granulomatosis. *Eye* 2002; 16:320-1.

54. Villa-Forte A, Clark TM, Gomes M, et al. Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener's granulomatosis a 12-year single-practice experience. *Medicine* 2007; 86:269-77.
55. Almouhawis H, Leao J, Fedele S, et al. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *J Oral Pathol Med* 2013; 42:507–516.
56. Kubaisi B, Abu Samra K, C. Foster S. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): an updated review of ocular disease manifestations. *Intractable & Rare Diseases Research* 2016; 5:61-69.
57. McKinney EF, Willcocks LC, Broecker V, et al. The immunopathology of ANCA-associated vasculitis. *Semin Immunopathol* 2014; 36:461-478.
58. Holle JU, Voigt C, Both M, et al. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology* 2013; 52:875-882.
59. Pakrou N, Selva D, Leibovitch I, et al. Wegener's Granulomatosis: Ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 35:284-292.

## ANEXO 1.



**Departamento de Reumatología  
Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda  
González”**

**del Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social**

### **Carta de Consentimiento Informado**

México, Ciudad de México a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2017

Lo (a) estamos invitando a participar en el estudio de investigación titulado: **Factores de riesgo asociados al desarrollo de manifestaciones oculares en pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis**, que se llevará a cabo en el Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Justificación y objetivo del estudio:** La Granulomatosis con Poliangitis es una enfermedad que afecta a los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre, cuenta con una alta morbilidad y mortalidad; esta enfermedad presenta muchas manifestaciones clínicas, entre ellas problemas a nivel ocular. Actualmente se desconocen muchos aspectos sobre esta enfermedad. Por lo que el propósito del estudio es identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de manifestaciones oculares en pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis. Usted está siendo invitado porque se encuentra con este diagnóstico; pero al igual que Usted, 80 personas más que son derechohabientes del IMSS, serán invitadas. Su participación es completamente voluntaria. Por favor, lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que juzgue pertinentes antes de decidir si desea o no participar.

Si usted acepta participar se tomarán los datos del expediente clínico físico y electrónico.

La evaluación clínica que realizaremos no le ocasionará ninguna molestia o algún tipo de riesgo.

Usted no recibirá ningún beneficio directo de su participación en este estudio, sin embargo los resultados permitirán intervenir de forma temprana a los pacientes con factores de riesgo para desarrollar manifestaciones oculares asociadas a la enfermedad, con la finalidad de disminuir la morbilidad que genera y mejorar su calidad de vida a corto y largo plazo.

Es importante que sepa que no recibirá un pago por su participación y que el estudio no implica gasto alguno para Usted, de la misma manera, **es importante que sepa que conserva el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.**

La información que nos proporcione para identificarlo(a) (**nombre, teléfono y dirección**), al igual que los resultados de sus pruebas clínicas y de laboratorio, serán guardados de manera confidencial; los datos personales recolectados no serán públicos, debido a que la información se manejará utilizando folios, no se usará el nombre o el número de seguridad social de los pacientes. Así mismo, las hojas de recolección de datos serán resguardadas en un archivero de la jefatura de Reumatología bajo llave para garantizar su privacidad. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Si tiene dudas sobre su participación, favor de comunicarse al teléfono 5627 6900 Ext 2112, para localizar al investigador:

**Investigador principal**

Dr. José Ramiro Hernández Vásquez. Médico Adscrito al servicio de Reumatología. HE CMN siglo XXI.

**Investigador asociado**

Dra. Ana Pamela Guadalupe Marín Hernández. Residente de Reumatología de cuarto año. HE CMN Siglo XXI.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56276900 extensión 21230, correo electrónico: [comisión.etica@imss.gob.mx](mailto:comisión.etica@imss.gob.mx)

**Declaración de Consentimiento**

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Firma del encargado de obtener el consentimiento informado**

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Dra. Ana Pamela Guadalupe Marín Hernández

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

\_\_\_\_\_  
Firma del encargado de obtener el CI

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Firma de los testigos**

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

**ANEXO 2.**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

VARIABLE	PARAMETROS		
Edad			
Género	HOMBRE	<input type="checkbox"/>	MUJER <input type="checkbox"/>
Raza			
Tiempo de evolución de la enfermedad	meses		
FARME previamente utilizado			
Glucocorticoide previamente utilizado			
Dosis de glucocorticoide	mg/día		
VDI	puntos		
BVAS versión 3	puntos		
Categoría de la enfermedad			
	Positivo	Negativo	
C-ANCA			
P-ANCA			
	Bajo	Normal	
C3			TIPO
C4			
	Si	No	
Afección musculoesquelética			
Afección mucocutánea			
Afección de oído			
Afección de nariz			
Afección de senos paranasales			
Afección oral			
Afección de garganta			
Afección pulmonar			
Afección cardiovascular			
Afección vascular periférica			
Afección gastrointestinal			
Afección renal			
Afección neuropsiquiátrica			
Afección a otro nivel			
Afección ocular			
	SI	NO	Rango/Tipo
Elevación de creatinina			
Proteinuria			
Errores de refracción ocular			
Hipertensión arterial sistémica			
Diabetes mellitus tipo 2			
Índice de masa corporal			