



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SERVICIO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR ANTONIO FRAGA MOURET



**“Factores asociados al desarrollo de afección ocular en
pacientes con granulomatosis con poliangitis”**

TESIS

Para obtener el grado en la especialidad en

REUMATOLOGÍA

Presenta

Dra. Mariana Morales del Rivero

Asesores de Tesis

Dr. Jaime Reyes Gonzaga

Dra. Zully Castro Colín

Dra. Dafne Guadalupe Miranda Hernández

Cd. Mx. Marzo 2023



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

. Dra. Dafhne Guadalupe Miranda Hernández

Titular del curso de Reumatología

Dr. Jaime Reyes Gonzaga

Asesor de Tesis

Dra. Zully Castro Colin

Asesora de Tesis

Dra. Mariana Morales del Rivero

Residente de segundo año de la especialidad de Reumatología

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” La Raza

No. De protocolo R 2022 3501 115

Agradecimientos

Gracias a Dios, a mis padres y a mi chapis por ser siempre un pilar en mi vida y apoyarme de manera incondicional en todas las decisiones que he tomado, los amo

Gracias a mis maestros reumatólogos de la Raza, en especial a Jaime por siempre estar presionándome para terminar la tesis y a la Dra Zully por enseñarme sobre vasculitis y transmitirme la pasión por ellas. A todo el servicio, a la Dra Miranda, el Dr Sánchez y su clinemer.

Gracias a mi co r Tayde sin ella la residencia no habría sido igual, a todos mis amigos, especialmente a Alan y a Will los quiero mucho

Se logro el sueño

ÍNDICE

Paginas

1. Resumen	5
2. Antecedentes	7
3. Material y métodos	12
4. Resultados	13
5. Discusión	15
6. Conclusiones	17
7. Referencias bibliográficas	18
8. Anexos	21

1. RESUMEN

Material y métodos: el objetivo del estudio es determinar los factores asociados al desarrollo de afección ocular en los pacientes con Granulomatosis con Poliangeitis. Es un Estudio observacional, de casos y controles anidados en una cohorte. Se estudiaron pacientes con Granulomatosis con Poliangeitis atendidos en el servicio de Reumatología CMN La Raza, en un periodo de estudio de 8 años, se asignaron 1 control por cada caso. Se realizó estadística descriptiva, análisis bivariado y multivariado.

Resultados: En este estudio se incluyeron 106 pacientes, 43 mujeres y 63 hombres. La media de edad de presentación fue de 56 años, con predominio del sexo masculino en el 60% la afección ocular al diagnóstico de la vasculitis fue del 98%. Presentándose la escleritis en el 56%, epiesclerítis 17%, uveítis 13% y pseudotumor orbitario en el 6%. De los cuáles se encontró de manera bilateral en 16 pacientes. 11 requirieron colocación de parche escleral y el desenlace en 9 de ellos fue amaurosis, llegando a enucleación secundaria a endoftalmitis en el 7.5%. En el 60% de los pacientes con afección ocular también presentaron afección sistémica, la cual se define así por la afección a nivel renal y 47% mostraron también afección pulmonar. Por laboratorio se encontró una media en el valor de PCR 31 mg/L y VSG 25 mm/hr, los inmunológicos 71% presentó ANCA positivo de los cuales 36% fue P- ANCA y 9.4 % C-ANCA.

En el análisis bivariado se mostró que para el desenlace afección ocular, las variables que se consideraron relevantes fueron el uso de esteroide de manera basal (p 0.076), el uso de Rituximab (p 0.032), la positividad de C-ANCA (p 0.093) y el valor de PCR en mg/L (p 0.021).

Conclusiones: dentro del análisis se encontró que el uso de Rituximab tuvo un valor estadísticamente significativo, sin embargo, no se puede considerar como un resultado relevante debido a que su indicación es en afección grave a otros órganos además de la afección ocular, por lo que se crea un sesgo en la información. Palabras clave: granulomatosis con poliangeitis, ojo, escleritis.

1. ABSTRACT

Material and methods: the objective of the study is to determine the factors associated with the development of ocular disease in patients with Granulomatosis with Polyangiitis. It is an observational, case-control study nested in a cohort. Patients with Granulomatosis with Polyangiitis treated at the CMN La Raza Rheumatology service were studied, in a study period of 8 years, 1 control was assigned for each case. Descriptive statistics, bivariate and multivariate analysis were performed.

Results: In this study, 106 patients were included, 43 women and 63 men. The mean age of presentation was 56 years, with a predominance of the male sex in 60%, the ocular condition at diagnosis of vasculitis was 98%. Presenting scleritis in 56%, episcleritis 17%, uveitis 13% and orbital pseudotumor in 6%. Of which it was found bilaterally in 16 patients. 11 required scleral patch placement and the outcome in 9 of them was amaurosis, reaching enucleation secondary to endophthalmitis in 7.5%

In 60% of the patients with ocular disease, they also presented systemic disease, which is thus defined by the disease at the renal level, and 47% also showed lung disease. By laboratory, an average PCR value of 31 mg/L and ESR 25 mm/hr was found, 71% of the immunological patients presented positive ANCA of which 36% were P-ANCA and 9.4% C-ANCA.

In the bivariate analysis, it was shown that for the ocular condition outcome, the variables that were considered relevant were the use of steroids at baseline (p 0.076), the use of Rituximab (p 0.032), the positivity of C-ANCA (p 0.093) and the PCR value in mg/L (p 0.021).

Conclusions: within the analysis it was found that the use of Rituximab had a statistically significant value, however it cannot be considered relevant since it is indicated in patients with GPA who have serious affections to other organs in addition to the ocular condition, for which reason creates a bias in the information.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, eye, scleritis.

2. ANTECEDENTES

La Granulomatosis con Poliangeitis fue descrita por Wegener en 1937, la cual es una vasculitis sistémica que afecta a pequeños vasos, es necrotizante y granulomatosa, se caracteriza por la triada de afección a vía aérea superior, afección renal y formación de granulomas necrotizantes. (1)

Se ven afectados por igual ambos sexos especialmente en la quinta década de la vida, ha sido más descrito en población caucásica con una incidencia de 3 casos por 100,000 habitantes y tiene una incidencia anual de 8-10 casos por millón de habitantes, menos del 15% de los pacientes son menores de 19 años de edad. (2)

En Latinoamérica, las características clínicas de la GPA han sido descritas en una serie estudiada en México que incluye 65 pacientes y se ha notificado una incidencia de 10-12 nuevos casos por año, en un centro de referencia de tercer nivel en la Ciudad de México en donde se encontró un total de 197 casos de GPA en 37 años, lo que demuestra la baja incidencia de la enfermedad. (3).

Los neutrófilos son células clave en la patogenia de la enfermedad porque producen la proteinasa 3 (PR3) la cual es un autoantígeno y cuya regulación está alterada en pacientes con GPA. Estos pacientes tienen autoanticuerpos dirigidos contra PR3 en neutrófilos. Cuando son reclutadas por el sitio de la inflamación, estas células tienen un papel crucial en la defensa contra patógenos, pero también puede contribuir al daño tisular. (4)

El autoantígeno PR3 expresado en la membrana de los neutrófilos apoptóticos interrumpe su eliminación por los macrófagos, dicha expresión de PR3 en la membrana de neutrófilos activados evita que la inflamación se resuelva y es un factor importante en la patogénesis de la GPA, la fagocitosis de una célula apoptótica en condiciones fisiológicas tiene un efecto antiinflamatorio, el PR3 es percibido como una señal de peligro por los macrófagos, que alertan al sistema inmunitario. Este efecto adverso del PR3 contribuye al desarrollo de una respuesta autoinmune, en particular alertando a las células dendríticas plasmocitoides, quien

a su vez dejan por completo de producir células T reguladoras CD4+; en cambio, promueven el surgimiento de Células T helper activadas con un perfil Th9/Th2 (5).

La inflamación en la vía aérea superior es la manifestación principal más frecuente, la progresión a vasculitis sistémica con presencia de glomerulonefritis o hemorragia alveolar es de presentación muy variable y de mal pronóstico. Otra de las principales manifestaciones es la presencia de epistaxis y rinorrea mucopurulenta, así como inflamación de los senos paranasales, congestión ótica e hipoacusia. (6)

La afección ocular y orbitaria también es frecuente en un 30-60% siendo la conjuntivitis y la epiesclerítis las manifestaciones más comúnmente encontradas, las cuales no ponen en peligro la función del órgano, al contrario, la escleritis es una urgencia oftalmológica. (7). El pseudotumor orbitario también es frecuente 6-15%, de no ser tratados el paciente evoluciona a ceguera en un 50% de los casos. (8).

El pulmón también se ve afectado de diferentes formas, principalmente los pacientes presentan nódulos pulmonares necrotizantes que frecuentemente forman cavitaciones, así mismo pueden cursar con hemorragia pulmonar, aparte de la afección pulmonar presentan pleuritis y afección de la glotis (9). La neuropatía periférica puede presentarse como una polineuropatía sensitiva o una mononeuritis múltiple con deficiencia sensitiva y motora, las neuropatías craneales son menos frecuentes, con excepción de la hipoacusia neurosensitiva que es una causa importante de morbimortalidad (10)

El diagnóstico de la granulomatosis con poliangeitis es basado en una combinación de manifestaciones clínicas, compatibles con hallazgos radiológicos a través de imágenes de tomografía computarizada de alta resolución (para determinar afección pulmonar en búsqueda de nódulos pulmonares), así como con la serología ANCA positiva e histológica con la evidencia de inflamación granulomatosa necrotizante (11)

Epidemiología: la GPA puede afectar cualquier órgano en el cuerpo, pero la afección ocular puede estar presente hasta en el 60% de los casos, puede presentarse en cualquier espectro de la enfermedad (sistémica o localizada). (12)

Las manifestaciones oculares son comunes y ocurren en el 28-58 % de los casos de GPA generalizada y en el 8 % de los pacientes conduce a daño ocular irreversible, ceguera y en casos complicados a enucleación (13)

La GPA es más común en caucásicos, sin embargo se realizó una revisión en población Latina en la cual se encontraron manifestaciones orbitarias hasta en un 15%, en dicho estudio se encontró que 65% se presentó en la forma localizada y el 70% de los pacientes eran mujeres, respecto a los anticuerpos 46% fueron p-ANCA positivo. En un estudio en población mexicana se encontró relación de la afección ocular con GPA limitada y c ANCA en el 46%. (14).

Las manifestaciones oftalmológicas ocurren en más del 58% de los pacientes con granulomatosis con poliangeitis, de los cuales 8% terminan con pérdida de la visión. En orden de frecuencia lo más afectado es la órbita 15%, córnea 8%, esclera 7%, naso lagrimal 7% y epiesclera 3.5% (15).

La escleritis es anterior en el 90% de los casos, la cual a su vez se clasifica en difusa, nodular o necrotizante, esta última es la menos común sin embargo en el 90% de los casos se asocia a complicaciones graves que conllevan a perforación y pérdida de la visión e incluso del órgano (16)

Hoffman reportó que la escleritis es la manifestación oftálmica más común presente en el 10% de los pacientes con GPA (17). La presentación de epiesclerítis es la aparición de ojo rojo no doloroso que suele autolimitarse con el uso de esteroide tópicos, en comparación con la escleritis que se acompaña de ojo rojo, dolor intenso y disminución de la agudeza visual, la escleritis suele evolucionar a necrosis y perforación en cuestión de días (18).

La órbita es la estructura más afectada en un 40-50% de los pacientes, este alto porcentaje es secundario a la continuidad con los senos paranasales, con la consiguiente formación de granulomas. Se afectan también las glándulas

lagrimales generando dacrioadenitis, se presenta también el pseudotumor orbitario (19). Los principales síntomas son proptosis, epífora, eritema, dolor, edema palpebral y disminución de la visión.

Respecto a la conjuntiva, el sistema lagrimal y los párpados se ven afectados con menor frecuencia, suelen presentar dacrioadenitis, ptosis, chalazión, entropión, triquiasis. Lo más frecuente es el desarrollo de dacrioadenitis la cual se presenta como dolor y edema del párpado y la órbita, lo cual conlleva a la limitación en la movilidad del ojo (20)

Se realizó un estudio en el hospital de Alejandría en Egipto, en donde se reclutaron 46 pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangiitis de acuerdo a los criterios de la ACR de 1990, desde febrero del 2015 hasta junio del 2016 en el cual se encuentran los siguientes hallazgos: la media de edad de los pacientes fue de 45 años, 93% presento visión borrosa de estos pacientes 54% tuvo disminución de la agudeza visual, 70% presentó la afección de manera bilateral, la escleritis y epiesclerítis en el 87%, perforación escleral 6.5% (con pérdida de la función del ojo). Todos tenían determinación de ancas 100% presentó c-ANCA positivo y 10% p-ANCA positivo, así mismo se relacionó con positividad de factor reumatoide y valores más altos de BVAS, de los cuales el 60% curso con afección renal. Los pacientes con p ANCA tienen un curso menos agresivo y un mejor pronóstico mientras que los c ANCA se asocian a mayores recaídas y mal pronóstico. Llama la atención que 56% de los pacientes presentó factor reumatoide positivo. (21)

La determinación de ANCAs ha sido reconocida por su sensibilidad y especificidad para la GPA especialmente para las formas sistémicas de la vasculitis, la mayoría de los pacientes 85-90% tienen ANCAs positivos especialmente C-ANCA 90% (PR3), en una minoría de los casos se encuentra P-ANCA (MPO), en las formas limitada de las vasculitis se encuentra en un 50-60% de los casos (22).

El manejo con esteroides tópicos está indicado en afección no grave como en el caso de epiesclerítis, uveítis y conjuntivitis. Las complicaciones de las situaciones anteriores, como escleritis necrotizante, escleritis posterior, afectación ocular

bilateral, orbitaria, aneural o vasculitis del nervio óptico y de la retina pueden exigir un tratamiento sistemático agresivo con tratamiento inmunosupresor con corticoides y ciclosporina. El tratamiento convencional incluye dosis altas de esteroide y ciclofosfamida, una vez que se alcanza la remisión de la enfermedad se pueden dejar en terapia de mantenimiento con metotrexato y azatioprina. (23)

Varios estudios han demostrado que los fármacos biológicos, contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) como el Infliximab, podría ser útil en el manejo de escleritis no infecciosa secundaria a GPA. Además, el Rituximab (un anti CD20) se ha encontrado que es seguro y efectivo para controlar la escleritis y uveítis asociada con GPA, con eventual progresión hacia el ahorro de esteroides y poder alcanzar la remisión de la enfermedad. (24)

Los corticosteroides tópicos se consideran ineficaces en caso de afección severa, así como pueden ser causa de adelgazamiento de la córnea y su perforación. En los casos de alto riesgo de perforación o queratitis ulcerativa, pueden ser necesarias medidas locales como blefarorráfia o injerto (parches). Se deben considerar los esteroides generales si la terapia convencional es ineficaz o en casos de úlcera corneal concomitante. En la mayoría de los casos de escleritis necrotizante y queratitis, es necesaria la terapia sistémica con esteroides e inmunosupresores (25)

Antes de 1970, la GPA solía ser una enfermedad mortal. Solamente el 50% de los pacientes sobrevivían a 5 meses y la mortalidad fue de alrededor del 80% dentro del 1er año del diagnóstico. Solo con glucocorticoides, el tiempo medio de supervivencia fue de sólo 1 año. Actualmente la combinación de glucocorticoides con Ciclofosfamida, Metotrexato o Azatioprina puede conducir a la remisión de la enfermedad y supervivencia prolongada. La Granulomatosis es ahora una patología muy tratable, aunque incurable. La enfermedad tiene tasas de supervivencia tan altas como 95% a los 5 años de seguimiento y 80% después de 10 años de seguimiento (26)

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se identificaron a los pacientes con Granulomatosis con Poliangeitis de la base de pacientes atendidos en el Servicio de Reumatología del CMN La Raza (hospitalización y consulta externa). Se recolectó la información en los expedientes de estos pacientes, la determinación de ANCAs, la puntuación de BVAS al diagnóstico de la vasculitis, así como el desarrollo de afección ocular documentada por el servicio de oftalmología. Además, se identificaron las variables de estudio del sistema electrónico ECE.

Se realizó la comparación de cada una de las variables establecidas de los casos (con afección ocular) y controles (sin afección ocular) con GPA.

Las variables fueron las siguientes: variables independientes: edad, sexo, comorbilidades no reumatológicas, tiempo de evolución de la enfermedad, edad al diagnóstico, p-ANCA, c-ANCA, tipo de afección de la GPA (sistémica o localizada), BVAS (score de actividad de vasculitis de Birmingham), PCR (proteína C reactiva), VSG (velocidad de sedimentación globular), tipo de tratamiento sistémico.

Variables dependientes: afección ocular, escleritis, epiesclerítis, uveítis, pseudotumor orbitario,

Se registraron los datos en una hoja de captura de información en el programa EXCEL y se analizó con el paquete estadístico SPSS v26.

Se empleó estadística descriptiva: media con desviación estándar, mediana con rangos intercuartiles, de acuerdo a la distribución de normalidad de cada variable cuantitativa determinadas por las pruebas de Kolmogorov-Smirnoff o Shapiro-Wilks, según el caso y frecuencias con porcentajes para las variables cualitativas.

Se realizó un análisis univariado para comparar los casos contra los controles con pruebas T de student, U-mann-whitney y Chi cuadrada, de acuerdo con el tipo de variable y su distribución.

4. RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 106 pacientes, 43 mujeres y 63 hombres (las características demográficas se describen en la tabla 1), La media de edad de presentación fue de 56 años, con predominio del sexo masculino en el 60% la afección ocular al diagnóstico de la vasculitis fue del 98%. Presentándose la escleritis en el 56%, epiesclerítis 17%, uveítis 13% y pseudotumor orbitario en el 6%. De los cuáles se encontró de manera bilateral en 16 pacientes. 11 requirieron colocación de parche escleral y el desenlace en 9 de ellos fue amaurosis, llegando a enucleación secundaria a endoftalmitis en el 7.5%.

En el 60% de los pacientes con afección ocular también presentaron afección sistémica, la cual se define así por la afección a nivel renal y 47% mostraron también afección pulmonar

Por laboratorio se encontró una media en el valor de PCR de 31 mg/L y VSG de 25 mm/hr, los estudios inmunológicos se determinaron en 70 pacientes, de los cuales 51 de ellos presentó positividad para P-ANCA, 6 C-ANCA y 13 de ellos fueron ANCAS negativos.

Con respecto al tratamiento el 100% recibieron esteroide a dosis altas, 81% recibió inducción a la remisión con ciclofosfamida, en los casos que no presentaron respuesta se otorgó tratamiento de segunda línea con Rituximab en el 59%. Como terapia de mantenimiento recibieron en orden de frecuencia Azatioprina 45%, metotrexato 22.5% y ácido micofenólico 11%. y la continuidad con esteroides de manera crónica fue en el 75% de los pacientes.

Durante el seguimiento 14 pacientes fallecieron, 3 de los cuales fue por hemorragia alveolar difusa, 9 por choque séptico, 2 por glomerulonefritis rápidamente progresiva.

En el análisis bivariado se observó que el uso de esteroide de manera basal (p 0.076), el uso de Rituximab (p 0.032), la positividad de C-ANCA (p 0.093) y el valor de PCR en mg/L (p 0.021) fueron factores asociados al desarrollo de afección ocular en pacientes con GPA.

En el análisis multivariado (se muestra en la tabla 2), el uso de Rituximab mostró asociación con la afección ocular con una p de 0.029, y OR de 2.5, IC del 95% (1.1-5.7).

5. DISCUSIÓN.

La escleritis es un trastorno inflamatorio poco frecuente de la esclerótica que puede ocurrir solo o asociado con una enfermedad sistémica (14). En el estudio MERSI, (Massachusetts Eye Institución de Investigación y Cirugía) en Waltham, Massachusetts, durante un período de 5 años de abril de 2005 a abril de 2010, y en el Instituto Clínica de Oftalmología, Hospital Clinic de Barcelona, España durante un período de 3 años a partir de abril 2007 a abril de 2010, en dicha recolección de datos se encontraron 4909 nuevos pacientes referidos a MERSI, 8.7% fueron escleritis (6).

Comparando los datos de nuestro estudio, la manifestación principal a nivel ocular en nuestros pacientes es la escleritis en un 56% de los casos, lo cual coincide en lo descrito como la manifestación más común con un potencial riesgo de complicaciones y secuelas. Se describe que el 64% de los pacientes cursaron con afección ocular bilateral (2), sin embargo, en nuestros pacientes el porcentaje fue menor sólo el 31.4% se afectó de manera bilateral

Se ha informado que el 58% de los pacientes con GPA tenían enfermedad ocular (7). Además, los signos oftalmológicos son la primera manifestación de la enfermedad sistémica hasta en un 10% de pacientes, y la afectación escleral se observó en el 7% -10% de estos pacientes. Por lo tanto, uno debe ser consciente de una posible enfermedad relacionada a vasculitis en cualquier paciente con inflamación escleral (13).

En nuestro estudio, el tipo más común de escleritis observado en pacientes con GPA fue anterior difuso en 78.6%, seguido de escleritis anterior necrotizante en el 21,4%. Estos hallazgos difieren de nuestra serie anterior, donde las proporciones eran del 14% para difusa anterior y 78% para escleritis necrosante en pacientes con GPA, pero están de acuerdo con los informados en otras series. Hoang et al (22) encontraron que el 71% tenía escleritis anterior difusa, Watkins et al describieron que el 47,6% de los pacientes presentaban difuso anterior y el 28% mostró escleritis necrotizante y Gu et al informaron que el 86% de sus pacientes sufrieron una lesión necrosante enfermedad. Encontramos que la enfermedad

escleral era bilateral en la mayoría de los los casos de GPA (64,3%), lo que es consistente con los datos presentados en pequeñas series anteriores, lo que está siendo una característica habitual de las enfermedades sistémicas en contraste con las infecciosas o idiopáticas.

Manifestaciones orbitarias de granulomatosis con poliangitis: experiencia de 12 años en la Ciudad de México, en este estudio retrospectivo que se realizó en el hospital de oftalmología del conde de valencia en la Ciudad de México, el mayor porcentaje de pacientes fueron mujeres 73%, la media de edad al diagnóstico fue 45 años, llama la atención que en este estudio el 80% de los pacientes cursaron con una GPA limitada, 46% presento C-ANCA positivo. En nuestro estudio se encontró un mayor porcentaje de afección ocular en hombres en un 61% y mujeres en un 38%. La media de edad fue de 53 años y la presencia de GPA limitada fue de 41% y sistémica 58% (11).

Si se realiza un análisis con lo que está descrito en la literatura hay una mayor asociación de GPA sistémica y afectación ocular, así como con el género masculino y con la positividad de ANCA especialmente P-ANCA (MPO) en el 73% de los casos, el mayor porcentaje en la literatura es para PR3 algo que contrasta claramente con los hallazgos descritos.

De acuerdo a nuestros resultados los factores que se asocian a la afección ocular es la presencia de vasculitis sistémica, involucro ocular al diagnóstico de la enfermedad, positividad para ANCAS, lo descrito en la bibliografía es PR3, sin embargo, en nuestro trabajo la mayor positividad fue para MPO, el género femenino y la media de edad de 50 años en promedio.

6. CONCLUSIONES

Dentro del análisis se encontró que el uso de Rituximab tuvo un valor estadísticamente significativo, sin embargo no se puede considerar relevante ya que está indicado en pacientes con GPA que tiene afección grave a otros órganos además de la afección ocular, por lo que se crea un sesgo en la información.

Al ser una patología poco común, las series de casos son pequeñas por lo que hacen falta más estudios en los cuales se pueda determinar factores claramente asociados con la afección ocular.

7.BIBLIOGRAFÍA.

1. Comarmond, Cloé, and Patrice Cacoub. "Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment." *Autoimmunity reviews* vol. 13,11 (2014): 1121-5.
2. Kubal AA, Perez VL. Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(3):573-586
3. Pu'échal X, Granulomatosis with polyangiitis (wegener's), Joint Bone Spine (2020)
4. Millet A, Martin KR, Bonnefoy F, Saas P, Mocek J, Alkan M, et al. Proteinase 3 on apoptotic cells disrupts immune silencing in autoimmune vasculitis. *J Clin Invest* 2015; 125: 4107-21.
5. Kelley & firenstein tratado de reumatología 10 edicion
6. Rothschild PR, Pagnoux C, Seror R, et al. Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42:507-14.
7. Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmi manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35: 284-92
8. Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2299-309
9. Bakthavachalam S, Driver MS, Cox C, et al. Hearing loss in Wegener's granulomatosis. *Otol Neurotol* 2004;25:833-7
10. Comarmond, Cloé, and Patrice Cacoub. "Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment." *Autoimmunity reviews* vol. 13,11 (2014): 1121-5.
11. Adriana Davila-Camargo, Jose-Luis Tovilla-Canales, Osiris Olvera-Morales, Lourdes Rodríguez-Cabrera, Sharon Ball-Burstein & Ángel Nava-Castañeda

- (2020): Orbital manifestations of granulomatosis with polyangiitis: 12-year experience in Mexico City, Orbit
12. Santiago YM, Fay A. Wegener's granulomatosis of the orbit: a review of clinical features and updates in diagnosis and treatment. *Semin Ophthalmol.* 2011;26 (4):349–355
 13. Muller K, Lin H. Orbital Granulomatosis with polyangiitis (Wegener Granulomatosis) clinical and pathologic findings. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138 (8):1110–1114
 14. Sfiniadaki E, Tsiara I, Theodossiadis P, Chatziralli I. Ocular Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Review of the Literature. *Ophthalmol Ther.* 2019;8(2):227-234
 15. Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS. Scleritis associated with systemic vasculitic diseases. *Ophthalmology* 1995;102:687-92
 16. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992 Mar 15;116(6):488-9
 17. Pecorella I, La Cava M, Mannino G, Pinca M, Pezzi PP. Diffuse granulomatous necrotizing scleritis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006 Apr;84(2):263-5
 18. Lopes Cac,ola R, Morais SA, Carvalho R, Moˆc,o R. Bilateral dacryoadenitis as initial presentation of a locally aggressive and unresponsive limited form of orbital granulomatosis with polyangiitis. *BMJ Case Rep.* 2016.
 19. Hello M, Barbarot S, Masseau A, Cassagnau E, Hamidou M. Xanthelasma associated with Wegener's granulomatosis. *Ann Dermatol Venereol.* 2010;137(2):107–10
 20. Gheita TA, Abd El Latif EM. Relationship of ocular presentation in granulomatosis with polyangiitis to autoantibodies and disease activity. *Z Rheumatol.* 2019 Apr;78
 21. Grygiel-Górniak, B., Limphaibool, N., Perkowska, K., & Puszczewicz, M. (2018). Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key

- considerations and major features. *Postgraduate medicine*, 130(7), 581–596.
22. Saadoun D, Bodaghi B, Bienvenu B, Wechsler B, Sene D, Trad S, Abad S, Cacoub P, Kodjikian LSe`ve P. Biotherapies in inflammatory ocular disorders: interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies. *Autoimmun Rev.* 2013;12
 23. Ahmed A, Foster CS. Cyclophosphamide or Rituximab Treatment of Scleritis and Uveitis for Patients with Granulomatosis with Polyangiitis. *Ophthalmic Res.* 2019;61
 24. Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):469–76.
 25. Raashid Luqmani, Ravi Suppiah, Christopher J. Edwards, Rhodri Phillip, Joe Maskell, David Culliford, David Jayne, Kimberly Morishita, Nigel Arden, Mortality in Wegener’s granulomatosis: a bimodal pattern, *Rheumatology*, Volume 50, Issue 4, April 2011, Pages 697–7021. Orazbekov, L., Issergepova, B., Assainova, M., & Ruslanuly, K. (2021). Granulomatosis with Polyangiitis with Ocular Manifestations. *Case reports in ophthalmology*, 12
 26. Issue Information-Declaration of Helsinki. *J Bone Miner Res.* 2019 Mar;34(3):BMi-BMii.
 27. Department of Health, Education, and Welfare; National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. *J Am Coll Dent.* 2014 Summer;81(3):4-13.
 28. Ley General de Salud. Ciudad de México: H. Congreso de la Unión; 1984. Disponible en <https://asociacionale.org.mx/wp-content/upload/2015/12/Ley-General-d-Salud.pdf>
 29. Criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012. *Diario Oficial de la Federación*, 4 de enero de 201330.

2. Anexos

Anexo. 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HE CMN LA RAZA

Nombre del paciente:

NSS.

Edad (años):

Sexo: Hombre Mujer

Índice de Charlson (comorbilidad) Ausencia Baja Alta

Tiempo de evolución de la enfermedad (meses)

Edad al diagnóstico (años)

p ANCA Positivo Negativo

c ANCA Positivo Negativo

Afección ocular Sí No

Escleritis Sí No

Epiescleritis Sí No

Uveítis Sí No

Pseudotumor orbitario sí No

Tipo de afección de la vasculitis
Localizada

sistémica

BVAS al diagnóstico de la vasculitis: /33

Tratamiento con esteroide: sí no

Tratamiento con Rituximab sí no

Tratamiento con ciclofosfamida si no

Valor de PCR: mg/dL

Velocidad de sedimentación globular: mm/hr

Cronograma de actividades

Actividad	Mayo 2022	junio 2022	Julio2022	agosto 2022	Octubre 2022	Noviembre 2022
Búsqueda de información	X					
Someter a comité de investigación	X	x	x			
Inicio de captura de los pacientes			x	x		
Fin del estudio con la captura de pacientes			x	x	x	
Análisis de los resultados					X	
Preparación y envío de tesis					x	x
Preparación y envío a publicación en revista indexada						x

Anexo 2. Tablas

Tabla 1. Características basales de los pacientes con Granulomatosis con Poliangeitis y afección ocular.

Mujer n (%)	21 (39.6)
Hombre n (%)	32 (60.4)
Edad (DS)	56 (14.4)
GPA localizada n (%)	22 (41)
GPA sistémica n (%)	32 (60)
esteroides de mantenimiento n (%)	40 (75.5)
tratamiento con ciclofosfamida n (%)	43 (81)
tratamiento con Rituximab n (%)	31 (58.8)
tratamiento con azatioprina n (%)	24 (45.3)
ANCA n (%)	38 (71)
P-ANCA n (%)	19 (35.8)
C-ANCA n (%)	5 (9.4)
Afección ocular al momento del diagnóstico n (%)	52 (98.1)
escleritis n (%)	30 (56.6)
bilateral n (%)	16 (30.2)
parche escleral n (%)	11 (20.8)
amaurosis n (%)	9 (17)
enucleación n (%)	4 (7.5)

Tabla 2. Análisis multivariado de los factores asociados al desarrollo de afección ocular en Granulomatosis con Poliangeitis

	Con afección ocular	Sin afección ocular	OR	IC 95%	p
Esteroides basal n %	40 (75)	47 (88.7)	0.49	0.15-1.60	0.24
Rituximab n %	31 (58.8)	20 (33.7)	2.51	1.10-5.76	0.02*
C-ANCAS n %	5 (9.40)	1 (1.9)	4.8	0.49-46.95	0.17
PCR (DS)	50.1	82.6	0.45	0.18-1.10	0.08
*p significativa <0.05					