



# **REGISTRO MULTICÉNTRICO DE VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA (GRANULOMATOSIS CON POLIANGÉITIS, GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGÉITIS Y POLIANGÉITIS MICROSCÓPICA)**

**Promotor: Fundación Española de Reumatología**

**Colaborador: Sociedad Española de Nefrología**

## **Investigadores principales**

Susana Romero (C.H.U. Pontevedra)

Manuel L Macia (H.U. Ntra. Sra. Candelaria)

## **Comité científico**

Íñigo Rúa-Figueroa (H.U. de Gran Canaria Dr. Negrín)

Desirée Luis (H.U. Ntra. Sra. Candelaria)

Javier Narváez (H.U. de Bellvitge)

Miquel Blasco (H.U. Clínic de Barcelona)

Antonio Fernández (H.R.U. de Málaga)

Gema Fernández (H.U. La Paz)

**Financiadores: AstraZeneca. Vifor Pharma**

**Versión 3.3**

**26/05/2022**

## JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con la International Chapel Hill Consensus Conference de 2012, dentro de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) se incluyen las siguientes entidades: granulomatosis con poliangeítis (previamente Wegener) (GPA), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (previamente Churg-Strauss) (EGPA) y poliangeítis microscópica (MPA). Se trata de vasculitis necrotizantes sistémicas, que afectan predominantemente a los pequeños vasos y presentan una elevada morbimortalidad (1,2).

El estudio de Gonzalez-Gay et al. estimó la incidencia anual (por millón de habitantes) ajustada por edad de estas patologías en el área de Lugo en el período 1988-2001, con los siguientes resultados: 2,95 (1,44–6,05) para la GPA; 1,31 (0,87–1,96) para la EGPA, y 7,91 (4,74–13,20) para la MPA (3). En la Costa del Sol, el estudio de Romero-Gómez et al. estimó una incidencia anual (no ajustada por edad) en el período 1994-2010 de 2,1 (0,8-3,4) para la GPA; 0,6 (0-1,3) para la EGPA, y 3,4 (1,7-5,1) para la MPA (4). Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura estudios más recientes y que abarquen áreas más amplias de España, que permitan describir de forma más actualizada y precisa la epidemiología de estas patologías en nuestro entorno. Este conocimiento es fundamental para una óptima planificación de la atención a estos pacientes.

Existe un Registro Español de Vasculitis Sistémicas, puesto en marcha por el Grupo de Estudio de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes de la Sociedad Española de Medicina Interna (2). En su publicación más reciente, incluye datos de 550 pacientes, diagnosticados entre enero de 1990 y enero de 2016 en 20 hospitales, seguidos hasta julio de 2017 (5). Sin embargo, dicho registro no está diseñado para la estimación de la incidencia. Además, la aportación de pacientes por centro es muy variable, oscilando entre 5 y 130 en el año 2014, con la mayoría de centros aportando menos de 20 pacientes (<https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/ponencias/vii-reunion-eas/16.pdf>).

## OBJETIVOS

### Principal

- Estimar la incidencia de vasculitis asociada a ANCA en España.

### Secundarios

- Evaluar la variación en la frecuencia de la enfermedad por áreas geográficas.
- Evaluar el cumplimiento de los criterios de clasificación de ACR/EULAR 2022.

- Caracterizar las manifestaciones clínicas de la enfermedad al diagnóstico y en su evolución, así como las diferencias fenotípicas en función del subtipo de ANCA.
- Describir el daño orgánico y analizar los factores predictores de daño.
- Evaluar la gravedad de la enfermedad y su pronóstico al diagnóstico en nuestro entorno, mediante el “Five Factor Score”.
- Describir la comorbilidad asociada en este tipo de pacientes, con especial hincapié en infección grave y enfermedad cardiovascular.
- Evaluar los distintos tratamientos y las dosis que reciben los pacientes con vasculitis asociada a ANCA, así como los efectos adversos asociados, con especial interés en la seguridad de uso a largo plazo de corticoides y las terapias biológicas.
- Evaluar la situación de enfermedad y grado de control al final del seguimiento.
- Evaluar el patrón histopatológico de la afectación renal.

## **MÉTODOS**

### **Diseño**

Estudio observacional longitudinal retrospectivo (datos obtenidos por revisión de historias clínicas de pacientes atendidos en los Servicios de Reumatología, Nefrología, Neumología, ORL y Medicina Interna).

### **Población de estudio. Criterios de selección**

Pacientes con edad  $\geq 18$  años, diagnosticados de vasculitis asociada a ANCA, de acuerdo con las definiciones propuestas en el consenso de Chapell Hill (1), según conste en su historia clínica, en el periodo de tiempo que comprende desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2020.

### **Muestreo**

Se incluirán en el estudio todos los pacientes diagnosticados “de novo” de vasculitis asociada a ANCA (casos incidentes) en los centros participantes durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2020, independientemente de los Servicios en los que hayan sido atendidos. A partir de estos casos diagnosticados se estimará la incidencia en la población de referencia de los centros seleccionados.

De acuerdo con los datos del estudio de González-Gay et al., se espera una incidencia anual aproximada de 13 casos por  $10^6$  de habitantes (3).

## **Selección de centros**

Dada la baja incidencia de estas vasculitis, se priorizará la selección de hospitales que atiendan poblaciones de al menos 300 000 habitantes.

Se incluirán 30 centros repartidos por la geografía española.

En cada centro habrá un investigador principal perteneciente al Servicio de Reumatología. Miembros de los Servicios de Nefrología, Neumología, ORL y Medicina Interna que muestren interés en participar serán invitados a unirse al estudio como investigadores colaboradores.

## **Variables**

Variables sociodemográficas, antropométricas y hábitos de vida: sexo, altura, peso, hábito tabáquico, consumo de alcohol, consumo de cocaína.

Comorbilidades previas al inicio de la vasculitis y al final del seguimiento: hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, enfermedad cardiovascular, patología respiratoria, otras enfermedades autoinmunes (LES, SAF, AR, EII), enfermedad renal crónica, neoplasias, hipotiroidismo.

Sospecha de algún fármaco como desencadenante de la vasculitis.

Infecciones en el mes previo al inicio de la vasculitis como posible desencadenante.

Vasculitis asociada a ANCA:

- Tipo: granulomatosis con poliangeítis (Wegener) (GPA), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss) (EGPA) y poliangeítis microscópica.
- Fecha de inicio de síntomas, fecha de diagnóstico, fecha de la última visita.
- Cumplimiento de los criterios de clasificación de ACR/EULAR 2022 (6-8).
- Manifestaciones clínicas debidas a actividad de la vasculitis (diferenciando al diagnóstico y durante el seguimiento), excluyendo otras causas diferentes de la vasculitis:

Generales: fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ); pérdida de peso ( $\geq 2$  kg desde la última valoración o en las últimas 4 semanas, no intencionado).

Musculoesqueléticas: mialgia, miositis, artralgia, artritis.

Cutáneas: prurito; infarto (área de necrosis tisular o hemorragias en astilla); púrpura (petequias, púrpura palpable o equimosis cutánea, o exudado (en ausencia de trauma) en mucosas); úlcera; gangrena (necrosis tisular extensa, por ejemplo, un dedo); dermatitis; otras vasculitis cutáneas (livedo reticularis, nódulos subcutáneos, eritema nodoso...).

Mucosas: úlceras orales (estomatitis aftosa, úlceras profundas, y/o hiperplasia gingival (gingivitis en frambuesa)); úlceras genitales (excluyendo infecciones); inflamación de los anejos (de las glándulas salivales (hinchazón dolorosa, difusa, no relacionada con las comidas) o de las glándulas lacrimales. Excluyendo infección u otras causas).

Oculares: proptosis significativa (>2 mm); escleritis/epiescleritis; conjuntivitis /blefaritis/queratitis (excluyendo otras causas (trauma, infección); excluyendo también conjuntivitis sicca); visión borrosa; pérdida visual brusca; uveítis; afectación de la retina (vasculitis, trombosis, exudado (excluyendo exudados duros), hemorragia).

ORL: afectación nasal (secreción nasal sanguinolenta o mucopurulenta/costras/úlceras/granulomas/pólipos/rinitis); afectación de senos paranasales (sensibilidad o dolor, habitualmente con alteración en las pruebas de imagen/sinusitis); otitis media serosa; rotura timpánica; estenosis subglótica; hipoacusia de transmisión; hipoacusia neurosensorial; vértigo.

Torácicas: asma; sibilancias; nódulos o cavidades (nuevas lesiones, detectadas en radiografía de tórax); efusión pleural/pleuritis; infiltrados (migratorios o no migratorios; detectados en radiografía de tórax o TC); afectación endobronquial (pseudotumor o lesiones ulcerosas); hemoptisis/hemorragia alveolar; insuficiencia respiratoria; insuficiencia respiratoria grave (disnea suficientemente grave como para requerir ventilación artificial).

Cardiovasculares: ausencia de pulso (detectada clínicamente, en cualquier vaso); afectación valvular cardíaca (detectada por ecocardiograma); pericarditis; angor; infarto de miocardio, miocardiopatía; insuficiencia cardíaca congestiva; arritmia cardíaca.

Abdominales: peritonismo (dolor abdominal agudo con peritonismo/peritonitis debida a perforación/infarto del intestino delgado, del apéndice, de la vesícula..., o pancreatitis aguda confirmada por radiología/cirugía/elevación de la amilasa); diarrea sanguinolenta (de reciente comienzo); angor intestinal (dolor abdominal grave con características típicas de isquemia

confirmadas por técnicas de imagen o en la cirugía, con aparición típica de aneurismas o anomalías vasculares características de vasculitis).

Renales: hipertensión (presión arterial sistólica > 140 mmHg o diastólica >90 mmHg); proteinuria (>1 + o >0,2 g/24 horas); hematuria (≥5 hematíes por campo); insuficiencia renal aguda.

Sistema nervioso: cefalea (nueva, súbita y persistente); meningitis; confusión de causa orgánica (afectación de la orientación, la memoria u otras funciones intelectuales), convulsiones (no hipertensivas); ictus ; lesión de la médula espinal (mielitis transversa, con debilidad de extremidades inferiores o pérdida sensorial, con pérdida de control de esfínteres); parálisis de par craneal (excluyendo hipoacusia neurosensorial y síntomas oftalmológicos debidos a inflamación); neuropatía sensorial periférica (con distribución en guante y/o calcetín); mononeuritis múltiple motora o sensorial (de uno o múltiples nervios periféricos); vértigo.

- Analítica (al diagnóstico y durante el seguimiento; fechas y resultados): VSG, PCR, hemoglobina, recuento de leucocitos, hematíes, plaquetas, fosfatasa alcalina, alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), CPK, LDH, aldolasa, valor de creatinina (valor en sangre, en orina y aclaramiento), hematuria, proteinuria, ANCA IFI (cANCA, pANCA o x-ANCA (patrón indeterminado)) y ELISA (antiPR3, antiMPO y antiMBG).

- Anatomía patológica: fecha, localización y resultado.

- Pruebas de función respiratoria: fecha y resultado.

- Índices de actividad, pronóstico y daño:

- Actividad (al diagnóstico y durante el seguimiento): Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) (9).

- Daño orgánico: secuelas (no debidas a vasculitis activa. Deben excluirse las comorbilidades previas a la aparición de vasculitis. Se evaluará mediante el índice Vasculitis Damage Index (VDI) (10), en la fecha más próxima a los 6 y 12 meses desde el diagnóstico, y al final del seguimiento):

Músculo-esqueléticas: atrofia muscular o debilidad significativas, artritis erosiva/deformante, osteoporosis/colapso vertebral, necrosis avascular, osteomielitis.

Piel/mucosas: alopecia, úlceras cutáneas, úlceras orales.

Oculares: cataratas, cambio retinal, atrofia óptica, deterioro visual/diplopia, ceguera de un ojo, ceguera en ambos ojos, destrucción de la pared orbitaria.

ORL: pérdida de audición, obstrucción nasal/secreción nasal crónica/costras de forma crónica, colapso del puente nasal/perforación del tabique, sinusitis crónica/daño radiológico, estenosis subglótica (sin cirugía), estenosis subglótica (con cirugía).

Pulmonares: hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, infarto pulmonar, fibrosis pleural, asma crónico, disnea crónica, deterioro de la función pulmonar (alteración de las pruebas de función respiratoria).

Cardiovasculares: angina/angioplastia, un infarto de miocardio, infartos de miocardio sucesivos, miocardiopatía, enfermedad valvular, pericarditis  $\geq 3$  meses o pericardiectomía, presión arterial diastólica  $\geq 95$  o que requiere tratamiento antihipertensivo.

Enfermedad vascular periférica: ausencia de pulso en un miembro, segundo episodio de ausencia de pulso en un miembro, estenosis de vaso mayor, claudicación  $> 3$  meses, pérdida de tejido menor, pérdida de tejido mayor, pérdida de tejido mayor sucesiva, trombosis venosa complicada.

Gastrointestinales: infarto/resección intestinal, insuficiencia mesentérica/pancreatitis, peritonitis crónica, estenosis/cirugía esofágica.

Renales: tasa de filtrado glomerular estimada/medida  $\leq 50\%$ , proteinuria  $\geq 0,5$  g/24h, insuficiencia renal crónica terminal.

Neuropsiquiátricas: deterioro cognitivo, psicosis mayor, convulsiones, accidente cerebrovascular, segundo accidente cerebrovascular, lesión de par craneal, neuropatía periférica, mielitis transversa.

Otras: disfunción gonadal, disfunción de médula ósea, diabetes, cistitis química, neoplasia maligna, otras.

- Pronóstico al diagnóstico: Five-Factor Score (FFS) (11).

- Tratamiento (inicial y en recaídas. De inducción y de mantenimiento): fármacos (corticoides (orales o intravenosos; dosis inicial y acumulada (12)), ciclofosfamida (oral o intravenosa), metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo, recambio plasmático, inmunoglobulina intravenosa, anti-

CD20, anti-IL-5, avacopan, trimetoprim-sulfametoxazol para profilaxis de la infección por *Pneumocystis jiroveci*), fechas y dosis. También se recogerán los fármacos empleados fuera de ficha técnica.

- Respuesta al tratamiento: respuesta, remisión o refractariedad, de acuerdo con los criterios de las recomendaciones EULAR (13).
- Efectos adversos de los tratamientos (definición de acuerdo con diccionario MedDRA).
- Recaídas: número, fechas, manifestaciones clínicas.
- Número de visitas e ingresos, fechas, servicios implicados y motivos.
- Muerte (fecha y causa probable).

### **Frecuencia de recogida de datos**

Dado el diseño longitudinal retrospectivo, se fijarán los siguientes momentos en los que revisar las manifestaciones clínicas incluidas en el BVAS y los datos analíticos:

- al diagnóstico, a los 2 meses desde el diagnóstico, a los 6 meses, al año, a los 2 años y a los 5 años
- recaídas

La fecha límite a extender el seguimiento en la revisión de historias clínicas será el 30/06/2022.

### **Definiciones**

Remisión: ausencia de manifestaciones activas debidas a la vasculitis, con dosis de corticoides orales  $\leq 4$  mg/día.

Respuesta: cumplimiento de alguna de las dos siguientes condiciones:

- 1) reducción mayor o igual al 50% en el BVAS tras 6 semanas de tratamiento.
- 2) ausencia de manifestaciones activas debidas a la vasculitis, con dosis de corticoides orales mayores de 4 mg/día (se diferenciará entre respuesta 2a, si dosis  $\leq 7,5$ , y 2b, si dosis  $> 7,5$ ).

Refractariedad (13): cumplimiento de alguna de las cuatro siguientes condiciones:

- manifestaciones activas debidas a la vasculitis y dosis de corticoides orales  $> 10$  mg/día (7,5 mg/día si tratamiento además con inmunosupresores).
- no disminución de la actividad de la enfermedad tras 4 semanas de tratamiento
- falta de respuesta (reducción menor del 50% en el BVAS tras 6 semanas de tratamiento)



- enfermedad crónica o persistente (presencia de al menos un ítem mayor\* o 3 ítems menores en el BVAS tras más de 12 semanas de tratamiento).

Recaída: recurrencia de manifestaciones o nuevas manifestaciones, que hayan conducido a realizar cambios en el tratamiento.

Brote de asma:

Se considerará que un paciente tiene un brote de asma si se produce alguno de los siguientes casos:

- Hospitalización con diagnóstico primario de asma, y ningún diagnóstico de EPOC, infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva durante la hospitalización, o

- Atención en el Servicio de urgencias con diagnóstico primario de asma, y (i) aumento de la dosis actual de corticoides orales, o (ii) inicio de tratamiento con corticoides orales (con indicación de 3-<30 días) si no estaba en tratamiento con corticoides orales antes de la visita al Servicio de Urgencias o (iii) una única inyección/administración IV de corticoides (incluyendo metilprednisolona hidrocortisona o triamcinolona) en un plazo de  $\pm 5$  días con respecto a la visita, y ningún código de diagnóstico de EPOC, infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva durante la visita al servicio de urgencias, o

- Visita ambulatoria con diagnóstico de asma y (i) aumento de la dosis actual de corticoides orales, o (ii) inicio de tratamiento con corticoides orales (con indicación de 3-<30 días) si no estaba en tratamiento con corticoides orales o (iii) una única inyección de corticoides (incluyendo metilprednisolona, hidrocortisona y triamcinolona) en un plazo de  $\pm 5$  días con respecto a la visita, y ningún código de diagnóstico para EPOC durante la visita ambulatoria.

\*Listado de ítems mayores: gangrena, afectación de la retina, hipoacusia neurosensorial, hemoptisis masiva/hemorragia alveolar, fallo respiratorio, dolor cardíaco isquémico, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor abdominal isquémico, hematuria (“moderada” en uroanálisis o  $\geq 10$  hematíes por campo de gran aumento), deterioro de la función renal (incremento  $>30\%$  en el valor de creatinina en sangre o disminución  $>25\%$  en el aclaramiento de creatinina con respecto al valor previo), ictus, lesión de la médula espinal, parálisis de par craneal, mononeuritis múltiple con afectación motora. También se considera ítem mayor la creatinina sérica  $\geq 500,0$   $\mu\text{mol/L}$ , pero es un ítem que solo se tiene en cuenta en la primera valoración del BVAS, por lo que no se incluiría para la definición de refractariedad.

**Desarrollo del estudio**

La selección de los centros hospitalarios participantes se hará mediante una convocatoria pública a través de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Los centros interesados enviarán cumplimentado un cuestionario de viabilidad para confirmar que cumplen con los criterios de selección establecidos por los Investigadores Principales (IP) y el Comité Científico (CC) del estudio. Se revisarán las bases de datos administrativas y/o clínicas de su centro y las propias de los servicios que puedan estar implicados en el diagnóstico y/o tratamiento de estos pacientes, de manera que se localicen todos los pacientes que se hayan diagnosticado de vasculitis asociada a ANCA entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2020.

Una vez localizados todos los pacientes con vasculitis asociada a ANCA, el IP/EC deberán recoger e incluir la información detallada en el apartado "Variables" de este documento en una plataforma electrónica diseñada ad hoc para este estudio. El plazo previsto para la recogida de los datos de todos los pacientes es de 15 meses.

### **Control de calidad**

- Con el fin de homogeneizar y optimizar la calidad de los datos, se elaborará un manual del investigador o de operaciones donde se definan las variables que se recogen en el estudio, se explicarán los periodos de recogida de los datos, instrucciones sobre el manejo de los datos y del Cuaderno de recogida de datos electrónico (eCRD) y las personas de contacto para la resolución de dudas o incidencias.
- Se realizará un estudio piloto en algún centro que permita evaluar dificultades con la recogida de datos o problemas con el eCRD. Con la información obtenida de este piloto se realizarán las correcciones oportunas que mejoren el estudio y aseguren una mejor calidad en la recogida de los datos.
- Antes del inicio del estudio se realizará una reunión de estandarización en la que deberán participar todos los centros que hayan sido seleccionados en el estudio. En esta reunión se explicarán los objetivos, procedimientos y como hacer la recogida de datos.
- Por último, se llevará a cabo una monitorización online del 100% de los pacientes incluidos por parte del equipo de monitorización de la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología (UIFER). Se revisará que los datos recogidos en el eCRD sean consistentes, que no haya valores perdidos, valores anómalos, o discrepancias entre los datos. Estas incidencias serán enviadas a cada centro para que se resuelvan.

### **Análisis estadístico**

El objetivo principal será estimar la incidencia de cada tipo de vasculitis en los centros participantes. La incidencia se calculará como el cociente de los nuevos casos registrados en el periodo establecido entre la población susceptible en el área asistencial de cada hospital. Se solicitará a los investigadores de los centros participantes la información sobre su población de referencia. La distribución por edad y sexo, en cada área, se estimará a partir de los datos por edad y sexo que proporciona el INE en cada provincia. Los intervalos de confianza al 95% para las incidencias serán estimados asumiendo una distribución de Poisson.

Los datos continuos se describirán como media y desviación estándar (media  $\pm$  DE) o mediana [P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>], y las variables categóricas como porcentajes.

Las manifestaciones clínicas y comorbilidades asociadas serán descritas en tablas mediante porcentajes, así como los métodos diagnósticos y de seguimiento, los tratamientos y sus efectos adversos.

Las medias de las variables continuas en las que podamos asumir normalidad se compararán mediante la t-Student. Las variables que no tengan una distribución normal se analizarán mediante el test de Krustal-Wallis.

La significación estadística se definirá como  $p < 0.05$ .

### **Manejo de Eventos Adversos**

Este estudio al tener un diseño retrospectivo implica el uso de datos secundarios y la notificación de reacciones adversas en forma de informes individuales de casos de seguridad no es un requisito en este estudio.

Según la International Conference on Harmonization (ICH), se definirá un efecto adverso (EA) como cualquier evento médico desfavorable en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administra un producto farmacéutico, independientemente de la atribución causal. Por lo tanto, un EA puede ser cualquiera de los siguientes:

- Cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un medicamento, se considere o no relacionado con el medicamento.
- Cualquier enfermedad nueva o exacerbación de una enfermedad existente (un empeoramiento del carácter, la frecuencia o la gravedad de una condición conocida).
- Recurrencia de una condición médica intermitente (por ejemplo, dolor de cabeza) no presente al inicio.

- Cualquier deterioro en el valor de laboratorio u otra prueba clínica (por ejemplo, electrocardiograma [ECG], rayos X) que se asocie con síntomas o provoque un cambio en el tratamiento del estudio o un tratamiento concomitante o la interrupción de la medicina del estudio.

Un EA que cumpla los siguientes criterios será considerado un EA grave:

- Es fatal (es decir, la EA en realidad causa o conduce a la muerte).
- Es potencialmente mortal (NOTA: el término "amenaza para la vida" se refiere a un evento en el que el paciente estaba en riesgo inmediato de muerte en el momento del evento; no se refiere a un evento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si era más grave).
- Requiere o prolonga la hospitalización.
- Resultados en la incapacidad / incapacidad persistente o significativa (es decir, el AA produce una interrupción sustancial de la capacidad del paciente para llevar a cabo funciones de la vida normal).
- Es una anomalía congénita / defecto de nacimiento en un recién nacido / bebé nacido de una madre expuesta a la medicina del estudio.
- Es un evento médico importante a juicio del médico (por ejemplo, puede poner en peligro al paciente o puede requerir una intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los resultados mencionados anteriormente).

### **Aspectos ético-legales**

Este estudio deberá desarrollarse de acuerdo con el protocolo y con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). El estudio estará sujeto a los preceptos éticos contenidos en la Declaración de Helsinki, con sus últimas actualizaciones. El estudio no implica la realización de ningún procedimiento invasivo en humanos ni ninguna prueba extraordinaria fuera de la práctica clínica habitual.

El estudio será remitido para evaluación e informe de un Comité de Ética de la investigación con medicamentos (preferentemente el CEIm del centro al que pertenece el investigador coordinador de la propuesta), así como se obtendrá la conformidad de los centros participantes antes del inicio del estudio. El Promotor se compromete a mantener informado al CEIm evaluador del listado de centros a medida que éste se actualice por la incorporación de nuevos centros, así como de remitir las modificaciones relevantes al protocolo que se pudieran dar.

Los datos clínicos y epidemiológicos de cada participante serán incluidos de manera pseudoanonimizada en el CRD electrónico del estudio. El CRD electrónico será instalado en los servidores del promotor del estudio con acceso controlado por usuario y contraseña de cada

investigador participante en los centros. En ningún caso en el CRD electrónico se incluirán datos que permitan la identificación directa de los participantes (como son nombre y apellidos, o número de historia clínica). Los datos serán conservados durante el tiempo estipulado por la AEMPS para este tipo de estudios.

El promotor publicará la información del estudio en el Registro Español de Estudios Clínicos-REec) de acuerdo al artículo 6.2 del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano, antes del inicio del mismo y una vez se haya obtenido el informe favorable del CEIm evaluador.

El promotor se compromete a publicar los resultados obtenidos en el estudio en publicaciones científicas.

De acuerdo al *“Memorando de colaboración entre los Comités de Ética de la investigación con medicamentos para la evaluación y gestión de los Estudios Observacionales con Medicamentos”* disponible en la página web de la AEMPS ([https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/Memorando\\_CEIMS.pdf?x46371](https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/Memorando_CEIMS.pdf?x46371)), no se solicitará el consentimiento informado de los sujetos que se incluyan basándose en:

- Se trata de un estudio de incidencia de una patología de baja prevalencia en la que un diseño prospectivo, son inclusión prospectiva de casos nuevos que se detectaran en la consulta implicaría un tiempo de realización muy amplio. El hecho además de no incluir a todos los sujetos diagnosticados en el período porque no accedieran a dar su consentimiento o no estuviesen localizados puede conllevar sesgos importantes en los resultados de la incidencia (objetivo principal del estudio).
- Se trata de una investigación estrictamente observacional que tiene un valor social importante por cuanto pretende mejorar la caracterización y conocimiento de una enfermedad poco prevalente y con impacto importante en la mortalidad/morbilidad y calidad de vida de los sujetos afectados.
- La investigación no entraña riesgos adicionales para los participantes, ya que el estudio es un estudio observacional que se realiza de forma retrospectiva mediante revisión de historias clínicas.
- Se comprobará en todos los casos que no consta objeción expresa del sujeto o de su representante legal al uso de sus datos a través de las fuentes disponibles en cada centro (ej. instrucciones previas).
- La base legítima, distinta al consentimiento, que se invoca para el tratamiento de los datos es la seudoanonimización, para lo que se establecerán las medidas en cada centro para el cumplimiento de las condiciones que establece la LOPDGDD 3/2018 para el tratamiento de los datos personales y

para garantizar la confidencialidad de los datos de carácter personal (separación técnica y funcional entre el equipo investigador y quienes realicen la seudoanonimización, compromiso expreso de confidencialidad y de no realizar ninguna actividad de reidentificación, y adopción de las medidas de seguridad específicas para evitar la reidentificación y el acceso de terceros no autorizados).

### **Limitaciones**

La principal limitación del estudio viene determinada por la naturaleza retrospectiva del diseño. Los estudios de seguimiento retrospectivo pueden llevar a cometer sesgos de información, ya que, algunas de las variables del estudio no se recogen de manera sistemática en las historias clínicas. Otra potencial limitación del estudio sería la posibilidad de infraestimar la incidencia si no se recogen todos los pacientes con estas patologías. Con el fin de minimizar este problema se seleccionarán centros que puedan identificar dentro de su centro estos pacientes al consultar registros de sus servicios o bases de datos centrales. A pesar de estas medidas, perderemos los pacientes que sean diagnosticados y tratados en sistema privado de salud. Esta patología requiere diagnóstico y tratamiento hospitalario, lo que reduce las probabilidades de que los pacientes no tengan contacto con los centros hospitalarios y por tanto no sean tenidos en cuenta para la estimación de la incidencia.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, Caminal L, Castillo MJ, Martínez-Valle F, et al. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(8):e6083. doi: 10.1097/MD.0000000000006083.
3. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):388-93.
4. Romero-Gómez C, Aguilar-García JA, García-de-Lucas MD, Cotos-Canca R, Olalla-Sierra J, García-Alegría JJ, et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):S-11-8.
5. Solans-Laqué R, Rodriguez-Carballeira M, Rios-Blanco JJ, Fraile G, Sáez-Comet L, Martínez-Zapico A, et al. Comparison of the Birmingham Vasculitis Activity Score and the Five-Factor Score to Assess Survival in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Study of 550 Patients From Spain (REVAS Registry). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(7):1001-10.

6. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:309-14.
7. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:400-6.
8. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:386-92.
9. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827-32.
10. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage COS et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40:371–80.
11. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):19-27.
12. <https://cortiser.ser.es>
13. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mills J, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalçındağ N, Jayne DR, Mukhtyar C. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1583-94.

