



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

“Infecciones Severas en Vasculitis Necrotizantes Sistémicas “

Dra. Claudia Pena

Año 2019



Índice de Contenidos

- Introducción	Pág.3
- Hipótesis	Pág.8
- Objetivos	Pág.8
- Material y Métodos	Pág.9
- Consideraciones Éticas	Pág.12
- Análisis Estadístico	Pág.12
- Resultados	Pág.13
- Discusión	Pág.21
- Bibliografía	Pág.24
- Anexo 1: Valores laboratorio referencia	Pág.27

Infecciones Severas en Vasculitis Necrotizantes Sistémicas

Introducción:

Las vasculitis necrotizantes sistémicas comprenden un grupo heterogéneo de entidades caracterizadas por inflamación de los vasos sanguíneos con grados variables de compromiso orgánico que presentan una morbimortalidad cercana al 90 % a los 2 años del diagnóstico si los pacientes no reciben tratamiento adecuado (1).

Son enfermedades crónicas que se caracterizan por alta morbilidad y carga social, siendo importante su diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

El término vasculitis define un proceso clínico-patológico caracterizado por inflamación de los vasos sanguíneos, generalmente acompañado de necrosis de la pared vascular, que provoca como consecuencia oclusión e isquemia de los tejidos afectados (2)

La etiología de la mayoría de las vasculitis continúa siendo hoy desconocida. Sin embargo el reconocimiento de que algunos microorganismos, fármacos y factores ambientales pueden desencadenar el proceso inmunopatológico que conduce a la inflamación vascular, permite clasificarlas como: *primarias*, cuando la etiología es desconocida y *secundarias*, cuando la vasculitis se desarrolla en el contexto de una enfermedad subyacente de origen infeccioso, autoinmune o neoplásico(2).

Algunos mecanismos patogénicos pueden ser reconocidos en diferentes tipos específicos de vasculitis: depósito de inmunocomplejos, anticuerpos anti células endoteliales, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), lesión

mediada por células T, infección directa de la célula endotelial y participación del lecho vascular(2).

En un intento racional de agrupar las diferentes vasculitis se ha propuesto una clasificación de las vasculitis primarias de acuerdo al tamaño del vaso afectado, según la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CCHC) revisada en el 2012 (Tabla 1) (3).

Tabla 1- Clasificación de las Vasculitis Sistémicas según la Conferencia de Consenso de Chapel Hill revisada 2012.

Primarias	
Vasos Grandes	Arteritis de Células Gigantes Enfermedad de Takayasu
Vasos Medianos	Poliarteritis Nodosa Enfermedad de Kawasaki
Vasos Pequeños - Asociadas a ANCA - Inmunocomplejos	Granulomatosis con Poliangeitis Poliangeitis Microscópica Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeitis Antimembrana Basal Glomerular Crioglobulinemias Vasculitis por IgA Vasculitis Urticariana (anti C1q)
Vasos Variables	Enfermedad de Behcet Síndrome de Cogan
Limitadas a un órgano	Piel, SNC, Testículo, etc
Secundarias	
Asociadas Enfermedad Sistémica	
De causa probable	

Las vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA comparten determinadas características clínicas, anatomopatológicas y de laboratorio que permiten su agrupación e incluyen: la Granulomatosis con Poliangeitis (GPA), la Poliangeitis Microscópica (PAM), y la Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeitis (EGPA). Sin embargo, es de destacar que una pequeña proporción de pacientes con dichas patologías no presentan anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (2). Los ANCA están dirigidos contra los gránulos primarios de los neutrófilos, y también de los lisosomas de los monocitos, siendo los principales blancos antigénicos la proteinasa 3 (PR3) y la mieloperoxidasa (MPO). La unión de los ANCA a los neutrófilos causa su activación con el subsecuente aumento de la adhesión y migración al endotelio vascular, producción de radicales libres de oxígeno, liberación de enzimas y citoquinas proinflamatorias (TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-8) y daño celular endotelial (4). Por otra parte, existe activación de la vía alterna del complemento que contribuye a la degranulación de los neutrófilos y subsecuente daño de la pared del vaso.

Es necesario estudios futuros para explicar el mecanismo patogénico en aquellos pacientes negativos a ANCA.

En cuanto a la prevalencia de las vasculitis asociadas a ANCA es de destacar que si bien son de muy baja frecuencia, la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas conllevan un considerable retraso en el diagnóstico (1).

La incidencia de PAM es más alta en el sur que en el norte de Europa (2.7 por millón en Noruega vs. 11.6 por millón en España), siendo menos clara su prevalencia en otras partes del mundo. (5) Índices de incidencia de 6-12 casos

por millón por año han sido reportados en Reino Unido, Alemania y Noruega para GPA (6). La EGPA es la menos frecuente siendo su incidencia anual de 0.11-2.66 por millón al año (7).

En Argentina , 19 casos incidentes de GPA y 28 casos incidentes de MPA fueron identificados en un período de 5 años en un estudio realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires , siendo los índices de incidencia 9/1.000.000 personas año para GPA y 14/1.000.000 para MPA. Estos índices de incidencia fueron mayores para mujeres que para varones .(8)

La Panarteritis Nodosa (PAN) es una vasculitis necrotizante con manifestaciones sistémicas como consecuencia del compromiso de arterias musculares de pequeño y mediano calibre. Según su etiología se distinguen formas primarias y secundarias a infecciones por virus de la hepatitis B, C y otros agentes etiológicos. Su incidencia anual es de 0.7 /100.000 habitantes (2).

La introducción de corticosteroides y la terapia inmunosupresora en las últimas cuatro décadas ha modificado la mortalidad, transformando estas entidades en enfermedades crónicas con morbi-mortalidad a largo plazo. (1, 9). La terapia corticoidea e inmunosupresora habitualmente utilizada está dirigida a múltiples blancos del sistema inmune, incluyendo linfocitos T y B. (10). El riesgo de infección en vasculitis parece relacionado a la adquisición de defectos inmunes por la enfermedad subyacente y a la utilización de terapias inmunosupresoras: ciclofosfamida (CF), azatioprina (AZA), metotrexato (MTX), mofetil micofenolato (MMF), agentes biológicos como Rituximab (RTX), entre otras.

La mayoría de las muertes en vasculitis asociadas a ANCA ocurren en los tres primeros meses de tratamiento, cuando los corticosteroides se utilizan en dosis altas y la actividad de la enfermedad es mayor.

Datos de 4 estudios clínicos randomizados y controlados que incluyeron 524 pacientes reportaron , que la causa infecciosa contribuía en un 50% a la mortalidad durante el primer año de seguimiento, comparado al 14% como consecuencia de la vasculitis por sí misma, siendo las complicaciones infecciosas más frecuentemente reportadas las infecciones respiratorias y la septicemia (10, 11). Se han identificado factores de riesgo predictores de infección tales como la utilización de corticoides, intensidad de la terapia inmunosupresora, edad, presencia de linfopenia, hipogammaglobulinemia, compromiso orgánico asociado, y la dependencia de diálisis en vasculitis asociadas a ANCA. (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19). La mayoría de estos trabajos han sido realizados en cohortes de pacientes de centros europeos o americanos, desconociéndose su prevalencia en nuestro país. Es asimismo conocida la mayor gravedad de las vasculitis en pacientes Hispanos (20). Por otra parte, la infección en pacientes con vasculitis constituye una de las primeras causas de muerte dentro del primer año de diagnóstico.

Hipótesis:

Existe una asociación entre infección severa y mortalidad en nuestra cohorte de pacientes con vasculitis necrotizantes sistémicas, siendo factores predisponentes la edad avanzada y la presencia de enfermedad renal terminal entre otros.

Objetivos:

- a) Determinar la incidencia de infección en pacientes con diagnóstico de: Poliangeitis con Granulomatosis (GPA), Poliangeitis Eosinofílica con Granulomatosis (EPGA), Poliangeitis Microscópica (PAM) y Panarteritis Nodosa (PAN), las características clínicas y de laboratorio relacionadas y los factores de riesgo predictores de infección en pacientes asistidos en el Hospital San Martín de La Plata.

- b) Evaluar la mortalidad asociada a infecciones severas comparada con aquellos pacientes que no presentaron infecciones severas

Materiales y Métodos:

Diseño del estudio: analítico, observacional, retrospectivo, sin intervención, de casos y controles. Se recolectaron datos de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA (GPA, EPGA, PAM) y Panarteritis Nodosa que reúnan criterios de clasificación ACR 1990 o según nomenclatura Chapel Hill Consensus Conference 2012, evaluados en el Hospital San Martín de La Plata, centro de referencia de reumatología de la Provincia de Buenos Aires (en el periodo 2000-2018)

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de vasculitis secundarias, vasculitis de grandes vasos, Kawasaki, vasculitis de vaso variable, vasculitis limitada a un órgano, vasculitis de pequeño vaso por inmunocomplejos.

Se registro la siguiente información:

- a) **Datos demográficos:** género, edad al diagnóstico de la vasculitis, edad al momento que presenta la infección, tipo de vasculitis, tiempo de evolución de la enfermedad hasta el evento infeccioso

b) Manifestaciones clínicas atribuidas a la enfermedad de base:

-**compromiso orgánico:** cutáneomucoso, otorrinolaringológico, pulmonar, cardiovascular, renal, neurológico, síntomas constitucionales sistémicos, oculares, gastrointestinales.

-Enfermedad renal estadio terminal definida por la presencia de requerimiento de diálisis o transplante renal.

-Actividad de la enfermedad : evaluada por el score de actividad Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

-Laboratorio : se registraron datos de hemograma, presencia de leucopenia (< 4000 /mm³), linfopenia (< 1000 /mm³), creatinina sérica (mg/dL) , filtrado glomerular (ml/min) , proteinuria en orina de 24 horas (g /24 horas) , albúmina sérica (g/dl) , hipogammaglobulinemia (g/l) , ERS(mm/h) y PCR (mg/dl) . En el apéndice A se adjuntan los valores de referencia normales de laboratorio.

c) **Inmunológico**: anticuerpos ANCA C o P por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y/o según especificidad antigénica (ANCA-PR3, ANCA-MPO) por técnica de enzimoimmunoensayo (ELISA).

d) **Tratamiento recibido al momento del evento infeccioso** :

- 1. Dosis de corticosteroides previas al inicio del evento infeccioso, considerando dosis bajas de prednisona o equivalente ≤ 7.5 mg/día, dosis medias entre 7.5-30 mg/día y dosis altas ≥ 30 mg/día.
- 2. Drogas inmunosupresoras utilizadas en el ultimo mes , Tiempo transcurrido entre el inicio de la inmunosupresión hasta el primer evento infeccioso, discriminando si el paciente se encontraba en periodo de inducción o mantenimiento de su vasculitis

e) Se consideró infección severa aquella que por su gravedad requirió hospitalización o tratamiento antibiótico/ antiviral intravenoso o prolongado, recurrencias de virus de herpes zoster (VZV) o infecciones

oportunistas. Se considero infección oportunista a aquella causada por un microorganismo (bacteria, virus, hongo o protozoo) con baja capacidad de virulencia pero que causa enfermedad en huésped inmunocomprometido. No se consideraron infecciones leves tales como rinitis, bronquitis, cistitis.

f) Sitio de infección y microorganismo aislado.

g) Mortalidad relacionada al evento infeccioso.

Consideraciones éticas:

El estudio fue evaluado y aprobado para su realización por el Comité de Ética y Docencia del Hospital San Martín de La Plata y realizado de acuerdo a los estándares éticos locales y según lo establecido en la Declaración de Helsinki 2013. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio no fue necesario la implementación de consentimiento informado.

Análisis Estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo utilizando para las variables numéricas continuas, media y mediana como medidas de tendencia central y como medidas de dispersión se usaron desvío estándar e intervalo intercuartil, según la distribución de la variable analizada. Para las variables categóricas se utilizaron como medidas de resumen las frecuencias absolutas y relativas. Las comparaciones de medias entre grupos se realizaron mediante la prueba de Mann-Whitney y las proporciones de variables categóricas se compararon con el test de Chi cuadrado. Se construyó un modelo de regresión logística para ajustar la influencia de las potenciales variables predictoras como infección severa, edad, marcadores de enfermedad renal y de afectación de otros órganos, sobre la mortalidad. Se retuvieron en el modelo aquellas variables predictoras que tuvieran significación estadística según test de Wald (p -valor $< 0,05$) o modificara el coeficiente β de la variable indicadora de infección severa en más de 20% (indicando confusión). Se construyó una curva ROC con el fin de buscar un punto de corte de BVAS que se asociara con una mayor frecuencia de infecciones.

Resultados:

Se incluyeron un total de 105 pacientes, 58.7 % de sexo femenino. La mediana de edad al diagnóstico fue 52 años (RIC 40-61). Se registraron: 41.9 % PAM, 40 %GPA ,16.2 % EGPA, 1.9 % PAN no asociada a HBV . El compromiso sistémico (73.8%), pulmonar (63.1%), renal (58.4%) y otorrinolaringológico (43.7%) fueron los más frecuentes . En la tabla 2 se describen las características clínicas y la frecuencia de compromiso clínico asociado.

Tabla 2- Características Clínicas y compromiso orgánico asociado

Características Clínicas	n:105
Sexo : Mujer/Varon(%)	58.7/41.3
Edad en años (mediana, RIC)	52(40-61)
Subtipo de Vasculitis (%)	
GPA	40
EGPA	16.2
PAM	41.9
PAN no relacionada a HBV	1.9
Compromiso orgánico (%)	
Sistémico	73.8
Pulmonar	63
Renal	58
Otorrinolaringológico	43.7
Ocular	20.6

<i>Mucocutáneo</i>	23.3
<i>Cardíaco</i>	12.9
<i>Gastrointestinal</i>	4.9
<i>Neurológico</i>	35.5
<i>Musculoesquelético</i>	35.9
<i>Tiempo de seguimiento (mediana en meses-RIC)</i>	18 (6-39)

Todos los pacientes incluidos recibieron tratamiento : una fase de inducción de 6 meses con ciclofosfamida o rituximab en caso de enfermedad generalizada/ sistémica con compromiso de órgano vital y una fase de mantenimiento de al menos 24 meses con azatioprina, metotrexato o mofetil micofenolato. En caso de enfermedad severa se realizó además del tratamiento antes mencionado de inducción plasmaferésis, según recomendaciones EULAR 2016 (21)

Durante el tratamiento de inducción todos recibieron corticosteroides orales en dosis 1 mg/ kg/ día no superando dosis 60 mg día o en pulsos intravenosos en caso de enfermedad severa 500-1000 mg por día durante 3 días.

Se registraron 46 eventos infecciosos en 36 pacientes. El tiempo de seguimiento al momento de la complicación infecciosa : Mediana 18 meses (RIC 6-39). La incidencia de infección fue del 38.3% al primer evento, con una mediana de 3 m (RIC 1-15 m) de tiempo desde el diagnóstico de vasculitis hasta el 1º evento infeccioso. Los focos infecciosos más frecuentes fueron las infecciones respiratorias bajas (42.8 %) , sepsis sin foco (31.4%) , e infecciones del tracto urinario (14.3%) . Un 27.7 % de estos pacientes presentó un segundo

evento infeccioso, siendo vías respiratorias bajas el sitio más frecuente (60%). Dos pacientes presentaron un 3º evento (infección de partes blandas, shock séptico). La etiología bacteriana fue la más prevalente (67.6%) en esta cohorte de pacientes , siendo los microorganismos mas frecuentemente aislados: *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter spp* (21.4%) respectivamente, y cultivo polimicrobiano 14.3%. En la tabla nº 3 se describen los sitios de infección y microorganismos aislados.

Tabla 3- Focos de Infección y aislamiento bacteriológico

Foco de infección	Vías respiratorias bajas 42.8 %(n=15)
1º evento (n:36)	<i>Acinetobacter spp</i> n=3
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=2
	<i>S.coagulasa negativo</i> n=1
	Polimicrobiano n=2
	Sin aislamiento microbiológico n=6
	Sepsis sin foco 31.4 % (n=14)
	<i>S.aureus</i> n=3
	<i>S.epidermidis</i> n: 1
	<i>Klebsiella spp</i> n=3
	<i>Cándida spp</i> n=2
	<i>Bulrkholderia cepacia</i> + <i>Enterococcus spp</i> n=1
	<i>Acinetobacter spp</i> n=2
	Sin aislamiento n=2
	Tracto urinario 14,3% (n=4)
<i>Enterococcus spp</i> n=1	
<i>Escherichia coli</i> n=1	
<i>Klebsiella spp</i> n=1	
<i>Morganella morganii</i> n=1	
Piel y Partes Blandas 8.5 % (n=3)	
<i>Herpes zóster</i> diseminado n=3	
Gastrointestinal 1.5% (n=1)	
Sin aislamiento	
Osteoarticular 1.5% (n=1)	

	<i>Klebsiella spp</i> n=1
Foco de infección 2º evento(n: 10)	Vías respiratorias bajas 60%(n=6) <i>E. coli</i> n=1 <i>Aspergillus spp</i> n=1 <i>Scedosporium apiospermum</i> n=1 <i>Polimicrobiana</i> =2 <i>Klebsiella spp</i> =1 Piel y partes blandas 10% (n=1) <i>Herpes Zóster diseminado</i> n=1 Sepsis sin foco 20 % (n=2) <i>Klebsiella spp + Acinetobacter spp</i> n=1 <i>Acinetobacter</i> n=1 Osteoarticular (10%) n=1 <i>St. Aureus metilino resistente</i>

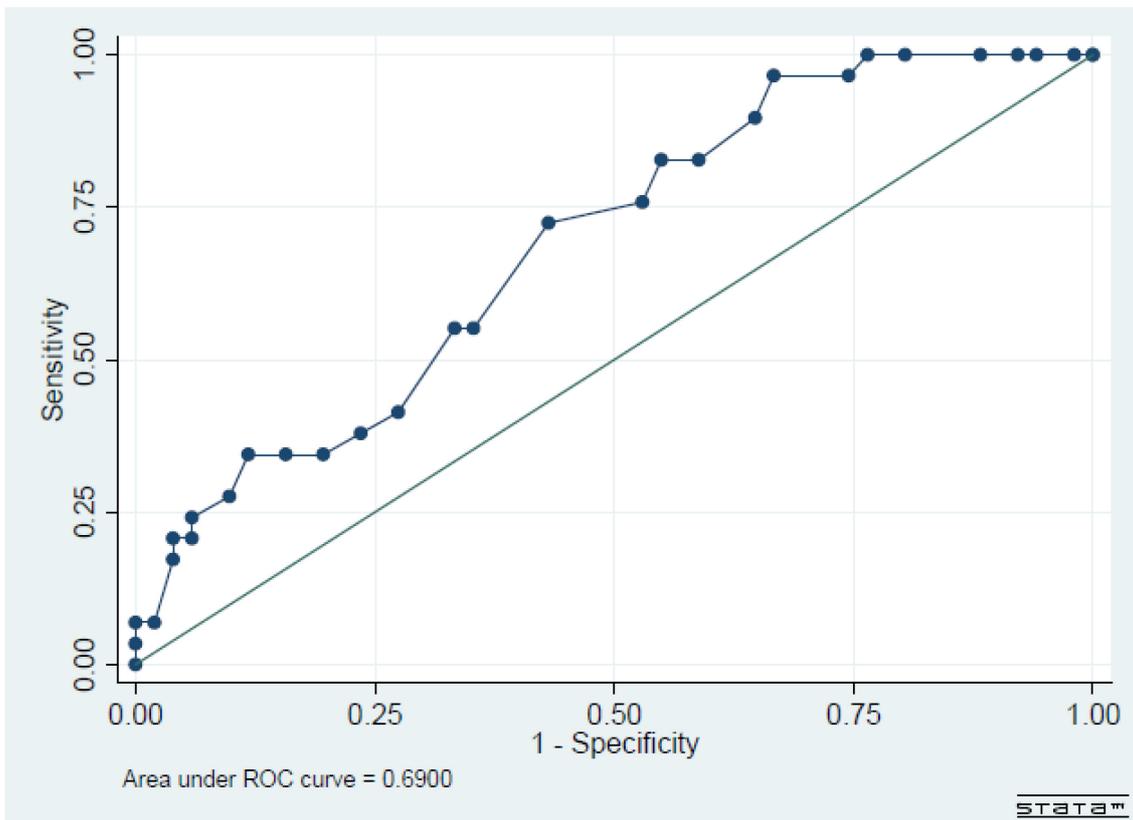
La mortalidad general en 84/105 pacientes fue 21.6% (n: 19) durante el seguimiento y relacionada a infección en 13 casos (38%).

La edad > 65 años se asoció a mortalidad (p<0,001) OR (IC95%):9.31 (2.15-42.01)

El 72.2%(n: 26) de los pacientes que presentaron complicación infecciosa se encontraba en fase de inducción del tratamiento.

La mortalidad al 1º evento infeccioso fue de 14.3% (n: 4), siendo el shock séptico la causa en 3 pacientes, otra paciente que se encontraba en tratamiento con voriconazol por aislamiento de *Scedosporium apiospermum* en vías respiratorias presentó una hemorragia pulmonar asociada a su enfermedad de base. Los inmunosupresores utilizados en los meses previos al evento infeccioso : 52.7 % (n:19) ciclofosfamida , 11.1% (n: 4) azatioprina,

8.3% (n:3) metotrexato, 2.2% (n:2) rituximab, 2.7% (n:1) mofetil micofenolato, 19.4% (n:7) ninguno. Las dosis de esteroides superiores a 30 mg/d se observaron en 45.7% pacientes, entre 7.5-30 mg (8.6%), y menores a 7.5 mg/d en 28.6 %. Entre los factores asociados a infección se identificaron en pacientes con eventos infecciosos la presencia de: leucopenia (22%), linfopenia (41.9%), hipoalbuminemia (26.9%), insuficiencia renal (58 %) y la dependencia de diálisis (36.3%). En el análisis bivariado (Tabla 4), encontramos que los eventos infecciosos se asociaron de manera significativa a la edad mayor a 65 años (p 0,030), a la presencia de compromiso pulmonar con infiltrados pulmonares (p 0.016), hemorragia alveolar (p,002), presencia de compromiso renal (<0,001), a la presencia de GNRP (p0,016) y a scores de actividad evaluados por BVAS más altos, mediana: 20 RIC 17-27 (p: 0.005). Se estimó como punto de corte de BVAS extrapolado por cálculo de área bajo la curva (ROC): el puntaje > 15 (sensibilidad de 82,76% y especificidad 41.2%. p0.069.). En análisis por test de Chi cuadrado el valor de BVAS >15 se asocia significativamente a mayor frecuencia de infección severa (p-valor: 0,028) OR (IC95%) 3,4 (1,1 – 10,2) comparado con aquellos pacientes que tienen BVAS3 <15.



Respecto del uso de corticoides todos los pacientes en quienes se utilizaron dosis > 30 mg día que presentaron infecciones comparado con un 33% de los que no tenían esteroides (< p,001).

Tabla 4: Análisis bivariado

Tabla 4		n , % infectados		n, %no infectados		p-valor
Sexo	masculino	14	37.80%	23	62.20%	NS*
	femenino	22	39.30%	34	60.70%	
Edad > 65 años	no	27	33.80%	53	66.20%	0,030*
	Si	9	64.30%	5	35.70%	
Subtipo Vasculitis %	GPA	11	29.70%	26	70.30%	NS†
	EGPA	3	18.80%	13	81.20%	NS†
	PAM	21	53.80%	18	46.20%	NS†
	PAN	1	50.00%	1	50.00%	NS†
PR3-ANCA	positivo	11	42.30%	15	57.07%	NS*
	negativo	16	39.00%%	25	61.00%	
MPO-ANCA	positivo	14	48.30%	15	57.70%	NS*
	negativo	12	35.30%	22	64.70%	
Anemia	no	9	25.00%	27	75.00%	0,041*
	Si	26	43.60%	30	53.70%	
Compromiso Organico						
Sistémico	no	10	41.70%	14	58.30%	NS*
	Si	26	37.10%	44	62.90%	
Musculoesqueletico	no	21	35.00%	39	65.00%	NS*
	Si	14	44.10%	18	55.90%	
Cutáneo	no	31	41.90%	43	58.10%	NS*
	Si	5	25.00%	15	75.00%	
Oftalmológico	no	33	45.80%	39	54.20%	0,009*
	Si	3	14.30%	18	85.70%	
ORL	no	26	50.00%	26	50.00%	0,12*
	Si	10	24.40%	31	75.60%	
Pulmonar	no	9	26.50%	25	73.50%	NS*
	Si	27	45.00%	33	55.00%	
Infiltrados Pulmonares	no	11	25.60%	32	74.40%	0,016*
	Si	25	50.00%	25	50.00%	
Nódulos	no	29	38.70%	46	61.30%	NS*
	Si	7	36.80%	12	63.20%	
HAD	no	21	29.20%	51	70.80%	0,002*
	Si	14	66.70%	7	33.30%	
Cardiaco	no	32	39.00%	50	61.00%	NS**
	Si	4	40.00%	6	60.00%	
Digestivo	no	33	37.50%	55	62.50%	NS**
	Si	3	60.00%	2	40.00%	

Renal	no	6	15.80%	32	84.2%	<0.001*
	Si	29	53.70%	25	46.30%	
GMRP	no	21	30.40%	48	69.60%	0.016*
	Si	12	60.00%	8	40.00%	
Neurológico	no	22	38.60%	35	61.40%	NS*
	Si	12	35.30%	22	64.70%	

En el análisis univariado observamos una significativa asociación entre mortalidad e infección (p 0,0002), OR (IC95%) : 9.70(2.27-56.90).

En el análisis multivariado de variables significativas en el análisis de comparación ajustado por edad > 65 años , persistió la asociación positiva entre infecciones y el desenlace mortalidad (OR (IC95%) : 7,7 (1.8 -32).

Por otro lado, la presencia de hemorragia alveolar difusa (HAD), como una de las manifestaciones del compromiso pulmonar ajustado por regresión logística OR 3,47 IC95% 1,10-10,92 (p 0,0034) y la presencia de compromiso renal OR 4,55 IC95% 1,54-13,42 (p 0,006) se asociaron significativamente a la presencia de infección en esta cohorte de pacientes .

Discusión :

En nuestra cohorte de pacientes con vasculitis necrotizante sistémicas encontramos una incidencia de infección de 38.3% , siendo comparable con reportes de estudios previos : Charlier et al. encontraron 53 episodios infecciosos mayores en 35/113 pacientes con diagnóstico de GPA (31%) , en tanto que Fauchais et al. reportaron 14 infecciones graves en 35 GPA (40 %).(12)

La mayoría de las infecciones ocurrió dentro de los 3 meses de diagnóstico de la vasculitis, durante el período de tratamiento de inducción ,con mayor exposición a dosis altas de glucocorticoides e inmunosupresores. Las infecciones fueron principalmente de etiología bacteriana (67.6%), siendo los focos infecciosos más frecuentes el respiratorio, la septicemia y el urinario . Debouverie et al en una cohorte de 82 pacientes reportan la etiología bacteriana en un 60% de los episodios infecciosos, siendo la infecciones respiratorias (bronconeumonía) las mas frecuentes (10). García-Vives y colaboradores , en una cohorte de 132 pacientes , con una media de seguimiento de 140 meses (96-228) encontraron un total de 300 infecciones severas, principalmente bacterianas (87%) , que ocurrieron en un 60% de los pacientes durante el seguimiento. (22)

En el análisis univariado la edad >65 años al diagnóstico se asoció significativamente a altos índices de infección , pudiendo explicarse por la inmunosenescencia del sistema inmune y la mayor prevalencia de comorbilidades en este grupo etario.

Encontramos también asociación entre insuficiencia renal y la presencia de infección, siendo el compromiso renal por sí mismo un factor de riesgo de infección por empeoramiento en la respuesta inmune y porque su presencia se asocia a enfermedad más grave, con requerimiento de altas dosis de glucocorticoides e inmunosupresores.

Por otro lado, la presencia de hemorragia alveolar como manifestación de inicio se asoció también de forma significativa a infección, posiblemente en relación al requerimiento de terapia de inicio con altas dosis de corticoides e inmunosupresores por la severidad de dicha manifestación. Juyoungyoo y colaboradores demostraron en una cohorte retrospectiva de 154 pacientes que la manifestación pulmonar al inicio puede ser predictor de hospitalización por infección, por aumento en el índice de infecciones del tracto respiratorio por infecciones bacterianas tanto como por gérmenes oportunistas.(23)

Destacamos que no hubieron casos de tuberculosis a pesar de ser una infección endémica de nuestro país y asociada con frecuencia a pacientes inmunocomprometidos. Esto lo consideramos resultado de las conductas preventivas implementadas en nuestro centro.

En nuestro estudio, un BVAS > 15 se asoció a mayor frecuencia de infecciones severas, a diferencia de los resultados publicados por Juyoungyoo et al, quienes encuentran que un BVAS >20.5 fue predictor de hospitalización por infecciones severas.

Hubo una asociación significativa con mortalidad, siendo la infección la causa de muerte en más de la mitad de los casos. En el estudio de García Vives y col la muerte debida a infección fue de 50%, siendo directamente relacionada a infección en 34% de los casos o asociada a enfermedad activa 16%,

presentando los pacientes que sufrieron infecciones severas un incremento de la mortalidad por cualquier causa.(23)

Este estudio presenta varias limitaciones en relación a la naturaleza retrospectiva del mismo que conduce a la inherente pérdida de datos para su análisis y al bajo número de pacientes.

Resaltamos la necesidad de implementar una conducta preventiva activa así como identificar y tratar de manera oportuna las infecciones en pacientes con vasculitis necrotizante, sobre todo en los tres primeros meses del diagnóstico debido a que contribuye a ser actualmente una de las principales causas de mortalidad más que la actividad de la vasculitis en sí misma.

Conflictos de Interés:

No se declaran conflictos de interés.

Bibliografía:

- (1) Gaffo A. Diagnosis Approach to ANCA – associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am* (2010), 36: 491-506.
- (2) Battagliotti C, Berbotto G, Kilstein J, Pons-Estel B. *Vasculitis Sistémicas. Toma de decisiones. 1º Edición, Editorial Corpus, 2013.*
- (3) Jennette J, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid MC, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitis. *Arthritis & Rheumatism* (2013), Vol. 65; N° 1: 1-11.
- (4) Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* (2006), 368:404-4018.
- (5) Chung A, Seo P. Microscopic Polyangiitis. *Rheum Dis Clin. N Am* (2010), 545-558.
- (6) Holle J, Laudien M, Gross W. Clinical Manifestations and Treatment of Wegener's Granulomatosis. *Rheum Dis Clin N Am* (2010), 507-526.
- (7) Baldini C, Talarico R, DellaRossa A et al. Clinical Manifestations and Treatment of Churg-Strauss Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* (2010), 527-543.
- (8) Florencia S. Pierini, Marina Scolnik, Valeria Scaglioni et al. Incidence and prevalence of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in health management organization in Argentina: a 15-year study. *Clin Rheumatol*, Jul; 38(7): 1935-1940.
- (9) Mark A Little, Peter Nightingale, C A Verburgh, Thomas Hauser, Kirsten De Groot, Caroline Savage, David Jayne, Lorraine Harper; on behalf of the European Vasculitis Study (EUVAS) Group. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* (2010), 69: 1036-1043.
- (10) Debouverie O, Roy-Peaud F, Beraud G, et al. Infections Events During the Course of Systemic Necrotizing Vasculitis A retrospective study of 82 cases. *La Revue de Medicine Interne* (2010), 35:636-642.
- (11) Kronbickler A, Jayne D, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur. J. Clin. Invest* (2015), 45 (3): 346- 368.
- (12) Charlier C, Henegar C, Launay O, Pagnoux C, Berezne A, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis* (2009), 68:658-63.

- (13) Morton M, Edmond S, Doherty AM, Dhaygude A, Helbert M, Venning M. Factors associated with major infections in patients with granulomatosis with polyangiitis and systemic lupus erythematosus treated for deep organ involvement. *Rheumatol Int.* (2012),32: 3373-82.
- (14) Weindanz F, Day CJ, Hewing P, Savage CO, Harper L. Recurrences and infections during continuous immunosuppressive therapy after beginning dialysis in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis* (2007), 50 :36-36.
- (15) Goupil R, Brachemi S, Nadeau-Fredette AC., Deziel C, Trayanov Y, Lavergne V et al. Lymphopenia and treatment-related infectious complications in ANCA-associated Vasculitis. *Clin J Am. Soc. Nephrol* (2013); 8:416-23.
- (16) Chen YX, Yu HJ, Zhang W, Ren H, Chen XN, Shen PY et al. Analyzing fatal cases of Chinese patients with primary antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated renal vasculitis: a 10-years retrospective study. *Kidney Blood Press Res* (2008); 31:343-9.
- (17) Godeau B, Mainardi JL, Roudot-Thoraval F, Hachulla E, Guillevin L, Du Huong LT et al. Factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* (1995), 54: 991-4.
- (18) Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, Kerr GS, Reda D, Fauci AS et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia : a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *M J Respir. Crit. Care Med* (1995), 151: 795-9.
- (19) Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. N Engl J Med* (1996), 335:16-20.
- (20) Sreih A, Mandhadi R, Aldaghlawi F et al. ANCA-associated vasculitis in Hispanic Americans: an unrecognized severity. *Clin Rheumatol* (2015), 34: 943-948.
- (21) Yates M, Watts RA, Bajema IM et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016 Sep75(9): 1583-94.
- (22) García Vives E, Segarra Medrano A, et al. Prevalence and Risk Factors of Major Infections in Patients with ANCA-associated Vasculitis .Influence on the Disease Outcome. Accepted article .*J Rheum.* Downloaded from www.jrheum.org on June 16, 2019 - Published by The Journal of Rheumatology

(23) Juyoung Y, Seung M J, Jason J S, Yong-Beom P, et al. Birmingham vasculitis activity and chest manifestation at diagnosis can predict hospitalised infection in ANCA-associated vasculitis. *Clin Rheumatol* 2018, 27:2133-2141.

Apéndice A

Valores de Referencia de Laboratorio

Determinacion	Valores de referencia
Hematocrito	(35-45) %
Hemoglobina	(11.8-15.5) g/dl
Leucocitos	(4.1-9.8) 10^3 /ul
Basófilos	(0.00-0.20) 10^3 /ul
Neutrófilos	(2.10-6.20) 10^3 /ul
Eosinófilos	(0.00-0.50) 10^3 /ul
Linfocitos	(1.30-3.60) 10^3 /ul
Monocitos	(0.30-1.00) 10^3 /ul
% Basófilos	(0.30-1.60)
% Eosinófilos	(0.90-6.10)
% Neutrófilos	(41.00-73.10)
% Linfocitos	(19.40-44.10)
% Monocitos	(5.10-10.10)
Plaquetas	(154-383) 10^3 /ul
ERS	Hombres : < 15 mm/1 ^o h Mujeres : <15 mm/1 ^o h
PCR	(0.00-5.00) mg/l
Glucemia	(0.70-1.10)g/l
Urea	(0.10-0.50) g/l
Creatinina	(0.60-1.40) mg%
TGO	(0-32)UI/l
TGP	(0-31) UI/l
FAL	(65-300)UI/l
Colesterol total	(0.00-2.00) g/l
Albumina	(36-46)g/l
Proteínas totales	(60-80)g/l
Cl de creatinina	(80-150)ml/min
C3	(90-180)mg/dl
C4	(10-40)mg/dl
Factor reumatoideo	(0.00-20.00) UI/ml

