



Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid

TRABAJO FIN DE GRADO

**“¿CÓMO EVOLUCIONÓ LA EPIDEMIOLOGÍA
DE LAS VASCULITIS-ANCA EN RELACIÓN
CON LA PANDEMIA COVID?”**



ALUMNA: MARÍA MERCEDES TROYANO LUPIANI

TUTOR: DR. LUIS CORRAL GUDINO

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid. Medicina Interna, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.



ÍNDICE:

1. Resumen	3
2. Introducción.....	4
3. Material y Métodos	7
✓ Muestra	9
✓ Criterios de inclusión y exclusión.....	9
✓ Descripción de la intervención.....	9
✓ Variables estudiadas.....	10
✓ Aspectos éticos	10
✓ Recogida y análisis de datos.....	10
4. Resultados	10
✓ Descripción de la muestra.....	10
✓ Características clínicas de las Vasculitis ANCA.....	11
✓ Tratamiento de las vasculitis y recidivas.....	12
✓ Evolución de las determinaciones de ANCA	13
5. Discusión.....	15
✓ Limitaciones y fortalezas de nuestro estudio.....	16
✓ Futuras líneas de investigación	17
✓ Conclusiones	17
6. Referencias.....	18
7. Material Complementario.....	19
- ANEXO I. Recomendaciones EULAR para el manejo de VAA, actualización 2022.....	20
- ANEXO II. Póster.....	21



RESUMEN

Introducción: Debido a la pandemia por SARS Cov-2, se dejó de realizar pruebas a aquellos pacientes que podían padecer una vasculitis y, por consiguiente, se les diagnosticó más tarde, una vez se estableció la normalidad en los servicios sanitarios. Las vasculitis son enfermedades caracterizadas por la inflamación de los vasos sanguíneos, las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) se correlacionan con la inflamación de pequeños vasos.

Objetivos: Conocer el impacto que ha tenido la pandemia por SARS Cov-2 en el diagnóstico de las VAA, a través de las determinaciones ANCA realizadas, así como conocer la clínica de presentación de las distintas VAA. Como objetivo secundario, queremos conocer el papel que ha tenido el Rituximab (anti-CD20) en la respuesta inmune de los pacientes con VAA frente al Covid-19.

Material y métodos: se trata de un estudio retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas. Se han obtenido todos los registros con determinaciones ANCA positivos en el área de salud de Valladolid Oeste durante el periodo comprendido entre 2018 y 2022. Se revisó la historia clínica de cada paciente, estableciendo las características epidemiológicas, así como el tratamiento de inducción y mantenimiento requerido y los antecedentes relacionados con el SARS Cov-2 (infección y vacunación). Las variables han sido descritas mediante medianas, rangos intercuartílicos y porcentajes a través del programa SPSS.

Resultados: Se incluyeron un total de 95 pacientes que presentaban al menos una determinación ANCA positiva y de ellos 52 (54,74%) presentaban una VAA. El Rituximab fue el fármaco más utilizado como tratamiento junto con los glucocorticoides a dosis altas y la ciclofosfamida. Hubo un descenso en las determinaciones ANCA durante 2020 y 2021, pero en 2022 se alcanzaron cifras prepandemia. La infección por Covid-19 generó un 7,7% de muertes en el grupo de pacientes con VAA, frente al 3,8% de muertes causadas por dicha patología. 5 de los 6 pacientes fallecidos dentro del grupo de VAA, recibieron Rituximab como parte del tratamiento.

Discusión: Los resultados de nuestro estudio muestran que hubo una disminución en el número de determinaciones ANCA durante los años correspondientes a la pandemia, debido a la saturación de los sistemas sanitarios ya que en 2022 se vuelve a las cifras prepandemia, por lo que no parece ser que haya habido un aumento de casos de vasculitis ANCA positivo tras la pandemia por SARS Cov-2.

Palabras Clave: VAA asociada a COVID, Rituximab, nuevos diagnósticos de VAA.



2.-INTRODUCCIÓN:

La pandemia por SARS Cov-2 impactó en el manejo de pacientes con VAA. Se han descrito retrasos en los nuevos diagnósticos, posibles recidivas y cambios en la mortalidad de estos pacientes, modificando los factores de riesgo de dichas enfermedades. La infección por SARS Cov-2 puede activar la autoinmunidad provocando VAA de nueva aparición o una recidiva de VAA y hay que tener en cuenta que ambas enfermedades comparten signos y síntomas[1]

El Rituximab (anti-CD20), es un fármaco muy utilizado en las VAA, tanto en el tratamiento de inducción como en el de mantenimiento. Está asociado a un periodo de hospitalización más grave por infección por Covid-19[2], así como una débil respuesta a la vacuna debido a la inmunosupresión que produce, aumentando el riesgo de reinfección por SARS Cov-2 en estos pacientes. Para evitar esto, se ha propuesto retrasar la dosis de mantenimiento del tratamiento, siempre y cuando la actividad de la enfermedad lo permita.

Se ha estudiado también el efecto protector de la vacunación contra el Covid-19 en las enfermedades autoinmunes de nueva aparición[3]. Aquellos pacientes que han pasado la infección y han completado dos dosis de la vacuna, tienen un riesgo menor de padecer enfermedades como penfigoide, enfermedad de Graves, síndrome antifosfolípido, trombocitopenia mediada por el sistema inmunitario, lupus eritematoso sistémico o artritis autoinmune.

Las vasculitis son un conjunto de enfermedades caracterizadas por la presencia de leucocitos inflamatorios en las paredes de los vasos sanguíneos (arterias, venas, capilares...)[4]. Se clasifican en función del tamaño del vaso al que afectan (pequeño, mediano y grande) y son más bien un patrón de reacción que una entidad específica[5].

La vasculitis asociada a ANCA (VAA), afecta a pequeños vasos e incluye a la poliangeítis microscópica (MPA), granulomatosis con poliangeítis (GPA, antigua granulomatosis de Wegener), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA, previamente síndrome de Churg-Strauss), y VAA inducida por fármacos[6].

Para el diagnóstico y clasificación de esta patología es necesario una valoración clínica estructurada, así como una atención multidisciplinar. El diagnóstico de sospecha se basa en la clínica acompañada de la positividad de ANCA, pero se confirma con la histología[7]; el título de ANCA no se correlaciona necesariamente con la gravedad del brote.



En la práctica clínica resulta difícil clasificar las VAA porque éstas no suelen tener unas características clínicas que nos permitan diferenciar un subtipo de otro; tampoco hay correlación entre las especificidades de los ANCA y la clínica o la histología que presentan los pacientes y por otro lado hay diferentes sistemas de clasificación[8].

La medicación debe ajustarse al subtipo concreto de vasculitis, al grado de afectación sistémica y a las particularidades de cada paciente. Actualmente, el tratamiento inmunosupresor inicial es la combinación de corticoides con ciclofosfamida o con Rituximab y en todas las vasculitis ANCA se recomienda asociar plasmaféresis en los pacientes que presenten rápido deterioro de la función renal o daño renal grave, hemorragia pulmonar o presencia concomitante de anti-MBG[9].

Para el manejo de las vasculitis asociadas a ANCA, la EULAR elaboró en 2016 una serie de recomendaciones que sirven de orientación en el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con VAA (ver ANEXO I). Las principales conclusiones a las que llegaron fueron:

Recomendaciones EULAR para el manejo de VAA, actualización 2022.	
<i>DIAGNÓSTICO</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Se recomienda realizar biopsias además de pedir los ANCA para ayudar a establecer un diagnóstico de VAA.
<i>TRATAMIENTO</i>	<p><i>Inducción de la remisión:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Para la inducción de la remisión en la VAA potencialmente mortal es preferible glucocorticoides en altas dosis combinados con Rituximab o Ciclofosfamida. ✓ Se recomienda reducir la dosis de GC a 5 mg equivalentes de prednisolona/día en un plazo de 4-5 meses. Avacopan (inhibidor del receptor C5a) puede emplearse para reducir la exposición a GC en GPA o MPA. ✓ En pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva puede considerarse la plasmaféresis. <p><i>Mantenimiento de la remisión:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Para el mantenimiento de la remisión de GPA/MPA, recomiendan emplear Rituximab. ✓ En pacientes con EGPA recidivante o refractaria, recomiendan el uso de Mepolizumab.

	<ul style="list-style-type: none">✓ La Azatioprina y el Metotrexato son alternativas a los fármacos biológicos para el mantenimiento de la remisión.
--	--

TABLA 1. Recomendaciones EULAR para el manejo de VAA, actualización 2022[10]. Para ver más información ir al ANEXO I. VAA: Vasculitis asociadas a ANCA. GPA: Granulomatosis con poliangeítis. MPA: Poliangeítis microscópica. EGPA: Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. GC: glucocorticoides.

El tratamiento debe mantenerse al menos 1 y 2 años, vigilando la aparición de recaídas y tienen mal pronóstico sin el tratamiento correspondiente, sobre todo en la GPA, que tiene una mortalidad del 90% en los 2 primeros años.

Hipótesis-Objetivo:

Durante la pandemia por la infección por el SARS Cov-2 la disfunción en los sistemas sanitarios alteró la atención normal a los pacientes, pudiendo generar cambios en el proceso diagnóstico. Algunos autores apuntan a un descenso en el diagnóstico de nuevos casos de VAA durante este periodo. Los objetivos del estudio son:

Objetivo principal:

- ✓ Conocer el impacto de la pandemia por SARS Cov-2 en pacientes con VAA en cuanto a su diagnóstico y tratamiento de inducción y mantenimiento.

Objetivos específicos:

- ✓ Conocer la evolución del número de pruebas de determinación de ANCA solicitados durante 2018 y 2022 así como las variaciones posibles correspondientes al periodo de pandemia por SARS Cov-2.
- ✓ Determinar el porcentaje de pacientes con ANCA positivo que se asoció con una presentación clínica típica de VAA y el tipo de VAA en concreto.
- ✓ Determinar el papel del Rituximab en la respuesta inmune de estos pacientes frente a la infección y vacunación del Covid-19.



3.MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo de tipo descriptivo mediante revisión de los historiales clínicos de los pacientes con detección positiva de ANCA del Hospital Universitario Río Hortega (HURH), área de salud de Valladolid Oeste.

Las etapas de desarrollo del estudio fueron:

1. Obtención de los registros con determinación positiva para ANCA de la base de datos del servicio de análisis clínicos.
2. Revisión de los historiales de los pacientes con positividad para ANCA.
3. Análisis de datos.

Muestra:

Todos los pacientes con al menos una determinación positiva para ANCA que figuran en la base de datos del departamento de análisis clínico del HURH entre 2018 y 2022.

Criterios de inclusión y exclusión:

Han sido criterios de inclusión:

- Tener al menos una determinación positiva de ANCA registrada.
- Tener abierto estudio en la historia clínica electrónica hospitalaria del HURH.

Se consideró criterio de exclusión la presencia de un valor positivo de ANCA en pacientes en los que no hay historia clínica relacionada con dicha determinación.

Descripción de la intervención:

No existe intervención sobre los pacientes, ya que se trata de un estudio descriptivo con análisis de los datos contenidos en 3 bases de datos (laboratorio, Jimena 4 y SiClínica3). Los casos por paciente están anonimizados, no siendo posible la identificación del paciente.



Variables estudiadas:

Tipo de variable	Variable
Epidemiológicas	Sexo, edad, servicio que atiende al paciente.
Clínica	Signos y síntomas principales del paciente: <ul style="list-style-type: none"> - Síntomas generales (Fiebre, astenia, pérdida de peso...) - Afectación territorios vasculares <ul style="list-style-type: none"> o craneales (Amaurosis, cefalea, claudicación mandibular) o extremidades (Claudicación de las extremidades) o viscerales (Angina o isquemia intestinal, renal, cardiaca) - Afectación cutánea (nódulos, livedo reticularis, etc) - Afectación osteoarticular (artritis, artralgiás) - Afectación renal (fracaso o enfermedad renales, afectación del sistemático de orina) - Afectación pulmonar (Hemoptisis, afectación en técnicas de imagen) - Afectación neurológica (polineuropatía) - Otras manifestaciones atribuibles a vasculitis
Laboratorio	Hemograma (anemia) Marcadores de inflamación (VSG y PCR) Función renal
Autoinmunidad	ANCA: <u>-MPO-ANCA</u> <u>-PR3-ANCA</u> FR, crioglobulinas, ANA y anti-DNA
Relación con Covid-19	Haber pasado la infección, vacunación, factores de riesgo asociados a dicha infección.
Diagnóstico	Diagnóstico establecido para el paciente: <ul style="list-style-type: none"> - Estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico - Pacientes diagnosticados pre-pandemia (2018-2019) - Pacientes diagnosticados intra-pandemia (2020) - Pacientes diagnosticados post-pandemia (2021-2022)
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento recibido - Glucocorticoides - Inmunosupresores convencionales Fármacos biológicos (rituximab, tocilizumab)
Pronóstico y supervivencia	<ul style="list-style-type: none"> - Tiempo en seguimiento por vasculitis primaria - Mortalidad (relacionada o no con la vasculitis) - En caso de afectación renal: Supervivencia renal - Recidivas Pacientes perdidos en el seguimiento

TABLA 2. Variables incluidas en el estudio.



Aspectos éticos:

El estudio ha sido valorado por el Comité Ético para la Investigación Clínica del HURH y se ha realizado de acuerdo los principios de la declaración de Helsinki.

En todo momento se ha velado por el anonimato de los participantes, tratándose la información obtenida de manera confidencial conforme a la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Las bases de datos generadas en el estudio no contienen datos personales, ya que cada registro está codificado con un número propio del estudio, no siendo por tanto posible identificar a los pacientes.

Recogida y análisis de datos (métodos estadísticos):

Los datos obtenidos se han dispuesto en un Excel para ser analizados posteriormente. Dado el previsible pequeño tamaño de la muestra, encontramos una distribución no normal de las características epidemiológicas y los datos clínicos, por lo que se han descrito mediante medianas y rangos intercuartílicos para las variables continuas, y porcentaje y número de eventos para las categóricas.

En el caso de los pacientes positivos para ANCA que luego no tenían historial clínico electrónico o este no contenía información suficiente para valorar el cuadro clínico del paciente, se les catalogó como valor perdido.

Se trata de un estudio descriptivo por lo que no se ha realizado análisis estadísticos de asociación. Para el cálculo de las variables se ha utilizado el programa estadístico SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0.1.0 Armonk, NY: IBM Corp).

Descripción de la muestra:

La muestra incluía 107 pacientes con al menos una determinación de ANCA realizada durante el periodo comprendido entre 2018 y 2022. Tras la revisión de las historias clínicas se excluyeron 12 pacientes al no existir registros en la historia clínica que permitieran valorar ni el motivo de la petición ni el seguimiento tras la realización de esta.

Finalmente se incluyeron 95 pacientes. En 52 (55%) se diagnosticó una VAA, es decir, un 45% tuvo otros diagnósticos. La calidad de los registros fue baja en 31 pacientes (32,6%) ya que si se pudo confirmar el diagnóstico inicial pero no había datos sobre el seguimiento.

Del total de pacientes incluidos, presentaron distintas patologías que podemos agrupar en cuatro diagnósticos categóricos principales: vasculitis ANCA (GPA, MPA, EGPA), vasculitis no ANCA, enfermedades autoinmunes, neoplasias, y otras patologías diferentes (Tabla 3). Por otro lado, cabe destacar, que, del total de pacientes incluidos, 53 eran mujeres (55,8%), y dentro de las patologías autoinmunes, 17 eran mujeres (68%).

	Total (n=95)	Vasculitis ANCA (n=52)			Vasculitis no ANCA (n=3)	Autoinmune* (n=25)	Neoplasia (n=2)	Otras* (n=13)
		GPA (n=17)	MPA (n=32)	EGPA (n=3)				
Sexo:								
Mujer;n(%)	53(55,8%)	6 (35,3%)	19 (59,4%)	2 (66,7%)	1(33,3%)	17(68%)	1(50%)	8(61,5%)
Hombre;n(%)	42(44,2%)	11(64,7%)	13 (40,6%)	1 (33,3%)	2(66,7%)	8 (32%)	1(50%)	5(38,5%)
Edad al diagnóstico, mediana (IQR)	63 (25)	51 (30)	69 (16)	61*	40*	52 (25,50)	50,50*	67 (26)
Etnia:								
Caucásico;n(%)	92(96,8%)	16(94,1%)	31 (96,8%)	3 (100%)	3(100%)	25 (100%)	2(100%)	12(92,3%)
Asiático;n(%)	1(1,1%)	1 (5,9%)	0	0	0	0	0	0
Latino;n(%)	2(2,1%)	0	1 (3,1%)	0	0	0	0	1(7,7%)
Pacientes con historia incompleta o falta de seguimiento;n(%)	31(32,6%)	0	1 (3,1%)	0	0	18(72%)	2(100%)	10(76,9%)

TABLA 3. Características epidemiológicas de la muestra. IQR: Rango Intercuartílico. *No se calcula IQR por el bajo número de sujetos que se incluyen en el subgrupo. GPA: Granulomatosis con poliangeítis. MPA: Poliangeítis microscópica. EGPA: Granulomatosis eosinófilica con poliangeítis. *Autoinmune: Lupus eritematoso sistémico, Sjögren, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, hepatitis autoinmune, artritis reumatoide, artritis psoriásica. *Otras: cardiopatía isquémica, VIH, enfermedad renal crónica de etiología no aclarada, enfermedad de Castleman, enfermedad pulmonar intersticial difusa.



Características clínicas de las Vasculitis ANCA:

Dentro de cada tipo de vasculitis podemos destacar que en cuanto a la GPA, los signos y síntomas más prevalentes fueron las artralgias y la GNRP tipo III (ambas se presentaron en un 29,4%), seguidas de la afectación pulmonar, en concreto la hemorragia alveolar y los nódulos que aparecieron en un 23,5% (Tabla 4).

En la MPA destacaron los síntomas generales (52%), la cefalea (25%) y la afectación renal, con un 15,6% del total de pacientes con MPA que presentaban una GNRP sin clasificar, seguidas de la hemorragia alveolar (18,7%), la afectación pulmonar intersticial (15,6%).

En la EGPA predominaron la cefalea, polineuropatías, asma y afectación ORL en el 66,7%, y en el 33,3% la afectación cutánea, artralgias, GNRP tipo III y sarcoidosis.

	GPA (n=17)	MPA (n=32)	EGPA (n=3)
<i>Síntomas Generales*</i> ; n(%)	7 (41,2%)	16 (52%)	3 (100%)
<i>Cefalea</i> ; n(%)	2 (11,8%)	8 (25%)	2 (66,7%)
<i>Amaurosis</i> ; n(%)	0	1 (3,2%)	0
<i>Claudicación Mandibular</i> ; n(%)	0	0	0
<i>Claudicación de extremidades</i> ; n(%)	0	7 (21,8%)	0
<i>Intestinal</i> ; n(%)	0	1 (3,2%)	0
<i>Cardiaca</i> ; n(%)	0	1 (3,2%)	0
<i>Renal</i> ; n(%)	2 (11,8%)	9 (28,1%)	0
<i>Ocular</i> ; n(%)	1 (5,9%)	2 (6,25%)	0
<i>Cutánea</i> ; n(%)	0	1 (3,2%)	1 (33,3%)
<i>Pulmonar:</i>			
<i>Intersticial</i> ; n(%)	3 (17,6%)	5 (15,6%)	0
<i>Hemorragia alveolar</i> ; n(%)	4 (23,5%)	6 (18,7%)	1 (33,3%)
<i>Nódulos</i> ; n(%)	4 (23,5%)	2 (6,25%)	1 (33,3%)
<i>Asma</i> ; n(%)	0	0	2 (66,7%)
<i>Artritis</i> ; n(%)	2 (11,8%)	4 (12,5%)	0
<i>Artralgias</i> ; n(%)	5 (29,4%)	1 (3,2%)	1 (33,3%)
<i>Polineuropatías</i> ; n(%)	0	2 (6,5%)	2 (66,7%)
<i>Afectación ORL</i> ; n(%)	3 (17,6%)	0	2 (66,7%)
<i>Enfermedad renal:</i>			
GNRP sin clasificar; n(%)	2 (11,8%)	5 (15,6%)	0
GNRP tipo I; n(%)	0	1 (3,2%)	0
GNRP tipo III; n(%)	5 (29,4%)	0	1 (33,3%)
ERC estadio III; n(%)	1 (5,9%)	3 (9,4%)	0
ERC estadio IV; n(%)	0	2 (6,25%)	0
ERC estadio V; n(%)	1 (5,9%)	1 (3,2%)	0
FRA leve; n(%)	1 (5,9%)	2 (6,25%)	0
FRA severo; n(%)	0	1 (3,2%)	0
GMN focal y segmentar; n(%)	1 (5,9%)	0	0

	GPA (n=17)	MPA (n=32)	EGPA (n=3)
Afectación radiológica:			
Calcificados; n(%)	1 (5,9%)	0	0
EPID; n(%)	0	0	0
Sarcoidosis; n(%)	0	1 (3,2%)	1(33,3%)
Tipo NINE; n(%)	1 (5,9%)	0	0
Tipo NIU; n(%)	0	2 (6,25%)	0
Vidrio deslustrado; n(%)	2 (11,8%)	0	0

TABLA 4. Presentación clínica de las Vasculitis ANCA. GPA: Granulomatosis con poliangeítis. MPA: Poliangeítis microscópica. EGPA: Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. ORL: Otorrinolaringológica. GNRP: Glomerulonefritis rápidamente progresiva. ERC: Enfermedad renal crónica. FRA: Fracaso renal agudo. GMN: Glomerulonefritis. EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa. NINE: Neumonía intersticial no específica. NIU: Neumonía intersticial usual. *Síntomas generales: fiebre, astenia, dolor de cabeza, pérdida de peso.

Tratamiento de las vasculitis, recidivas y remisión:

La siguiente tabla muestra los tratamientos empleados para controlar las vasculitis ANCA, así como para evitar nuevos brotes de la enfermedad, aunque en algunos casos han presentado recidivas, y de ellos, algunos no terminaron por remitir completamente.

	GPA (n=17)	MPA (n=32)	EGPA (n=3)
Tratamiento:			
GC dosis baja; n(%)*	1 (5,9%)	1 (3,1%)	0
GC dosis media; n(%)*	0	3 (9,4%)	0
GC dosis alta; n(%)*	15 (88,2 %)	25 (78,1%)	3 (100%)
Rituximab; n(%)	10 (58,8%)	14 (43,7%)	1 (33,3%)
Tozilizumab; n(%)	0	0	0
Eculizumab; n(%)	0	0	0
Metrotrexate; n(%)	1 (5,9%)	3 (9,4%)	0
Ciclofosfamida; n(%)	5 (29,4%)	5 (15,6%)	2 (66,7%)
Micofenolato de mofetilo; n(%)	2 (11,8%)	6 (18,75%)	1 (33,3%)
Azatioprina; n(%)	1 (5,9%)	0	1 (33,3%)
Plasmaféresis; n(%)	1 (5,9%)	2 (6,25%)	0
Hemodiálisis; n(%)	3 (17,6%)	9 (28,1%)	0
Recidiva; n(%)	7 (41,2%)	16 (50%)	2 (66,7%)
Remisión; n(%)	2 (11,8%)	11 (34,4%)	2 (66,7%)

TABLA 5. Tratamiento de las Vasculitis ANCA, recidiva y remisión. GC: Glucocorticoides. GPA: Granulomatosis con poliangeítis. MPA: Poliangeítis microscópica. EGPA: Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis *GC dosis altas: >1mg/kg/día; GC dosis intermedia: 0,3-1mg/kg/día; GC dosis baja: <0,3 mg/kg/día.

Impacto de la pandemia por SARS Cov-2 y evolución de las determinaciones de ANCA:

En la Tabla 6 podemos ver la incidencia de la infección por Covid-19 en los pacientes estudiados, así como las causas de muerte y el porcentaje de la muestra que recibieron la vacunación.

	Total (n=95)	Vasculitis ANCA (n=52)	Vasculitis no ANCA (n=3)	Autoinmune (n=25)	Neoplasia (n=2)	Otras (n=13)
<i>Infección COVID; n(%)</i>	37(38,9%)	22 (42,3%)	1(33,3%)	11(44%)	0	4 (30,8%)
<i>Causas de muerte:</i>						
VAA; n(%)	3 (3,2%)	2 (3,8%)	1 (33,3%)	0	0	0
COVID; n(%)	4 (4,2%)	4 (7,7%)	0	0	0	0
Otras*; n(%)	18 (18,9%)	11(21,15%)	0	3 (12%)	0	4 (30,8%)
<i>Vacunación COVID; n(%)</i>	58 (61,1%)	39 (75%)	2(66,7%)	13 (52%)	0	4 (30,8%)

TABLA 6. Infección por SARS Cov-2, causas de muerte y vacunación de COVID en relación con los diagnósticos categóricos. VAA: Vasculitis asociadas a ANCA. *Otras: infección, ictus, hemorragia subaracnoidea, coledocolitiasis, anorexia, enfermedad renal avanzada, desconocida.

La Tabla 7 corresponde a las muertes que hubo dentro del grupo de las VAA, junto con el tipo de tratamiento. Todos los pacientes menos uno de ellos, recibieron Rituximab como parte de su tratamiento.

CASO	Edad al diagnóstico	Género	Años desde el diagnóstico hasta la muerte	Diagnóstico	Tratamiento	Causa de la muerte
4	83	Hombre	1	MPA	GC dosis intermedia*	Infección respiratoria
7	74	Hombre	4	SHU*	GC dosis altas*+ Eculizumab	Infección digestiva
13	77	Mujer	8	Polimialgia reumática	GC dosis altas	Desconocida
14	78	Mujer	7	MPA	GC dosis intermedias+ Rituximab	VAA
16	74	Hombre	1	GPA	GC dosis alta + Rituximab	VAA
17	79	Hombre	2	MPA	GC dosis altas	COVID

29	63	Hombre	1	Arteritis de la Temporal	GC dosis altas+ Rituximab	AAV
44	44	Hombre	9	GPA	GC dosis altas+ Ciclofosfamida	Desconocida
45	74	Hombre	1	MPA	GC dosis alta + Rituximab	Encefalitis listeria
53	69	Mujer	3	MPA	GC dosis altas+Micofenolato de mofetilo	Ictus
56	67	Hombre	1	MPA	GC dosis altas	Desconocida
64	82	Hombre	1	ERC etiología no aclarada	Desconocido	Hemorragia subaracnoidea
67	76	Mujer	1	MPA	GC dosis alta + Rituximab+Ciclofosfamida	COVID
70	75	Hombre	10	Polimialgia reumática	GC dosis altas	Infección respiratoria
71	88	Hombre	1	ERC etiología no aclarada	Desconocido	Desconocida
75	94	Hombre	1	MPA	Desconocido	ITU
77	63	Hombre	6	MPA	GC dosis bajas+ Micofenolato de mofetilo	Coledocolitiasis
79	85	Mujer	9	MPA	GC dosis intermedia+ Metrotrexate+Micofenolato de mofetilo	Anorexia
82	79	Hombre	4	MPA	GC dosis intermedia + Rituximab	COVID
90	40	Mujer	2	VIH	Desconocido	Pancitopenia por VIH
96	51	Mujer	18	MPA	Desconocido	Ictus
98	57	Hombre	4	MPA	GC dosis alta + Rituximab	Neoplasia
101	81	Mujer	1	AR*	Desconocido	ICC*
105	89	Hombre	1	ER*avanzada	Desconocido	ER avanzada
107	63	Hombre	3	MPA	GC dosis alta + Rituximab	COVID

TABLA 7. Muertes dentro de las vasculitis ANCA y tratamiento. GC: Glucocorticoides. GPA: Granulomatosis con poliangeítis. MPA: Poliangeítis microscópica *GC dosis altas: >1mg/kg/día; GC dosis intermedia: 0,3-1mg/kg/día; GC dosis baja: <0,3 mg/kg/día. * SHU: Síndrome Urémico Hemolítico. AR: Artritis Reumatoide. ER: Enfermedad renal. ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva.

En las siguientes gráficas vemos la distribución de determinaciones de ANCA que hubo durante el periodo comprendido entre 2018 y 2022, tanto el número de pacientes con una primera determinación, como todas las determinaciones que se realizaron en esos años.

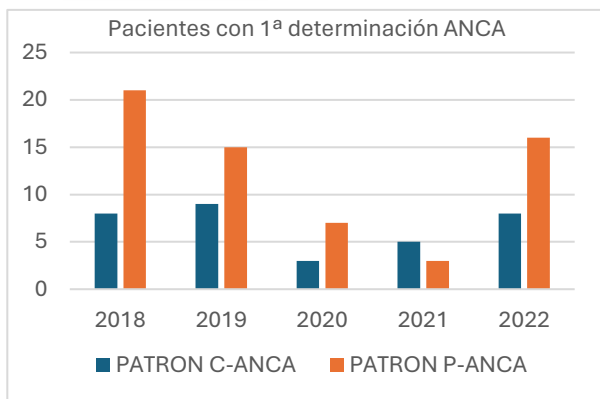


FIGURA 1. Distribución por años de pacientes con 1ª determinación ANCA entre 2018 y 2022.

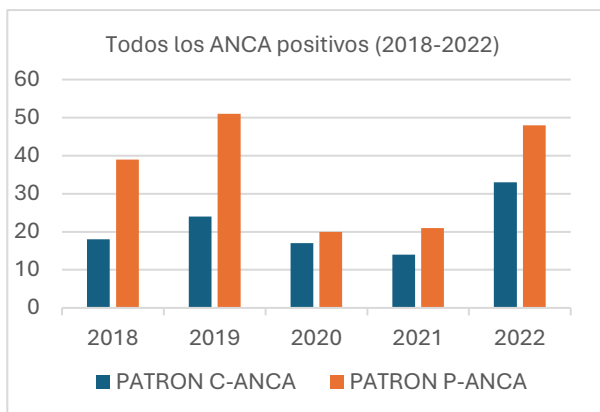


FIGURA 2. Distribución por años de todos los ANCA positivos entre 2018 y 2022.

5.DISCUSIÓN:

Con respecto a los resultados obtenidos en nuestro estudio, los diagnósticos más prevalentes fueron las vasculitis ANCA, que las presentaban un total de 52 pacientes. Dentro de la VAA, la MPA fue el subtipo más prevalente apareciendo en 32 pacientes, un 62,5% (Tabla 3). En cuanto a la clínica de presentación de los tres tipos de vasculitis ANCA (GPA, MPA y EGPA), vemos que en todas ellas los síntomas que aparecen en un mayor número de pacientes fueron los síntomas generales, apareciendo en el 41,2% de los pacientes con GPA, en el 50% de los pacientes con MPA y en el 100% con EGPA (Tabla 4). Los tratamientos más utilizados en los tres tipos de vasculitis ANCA fueron los glucocorticoides a dosis altas, el Rituximab y los inmunosupresores convencionales, en concreto Ciclofosfamida y Micofenolato de Mofetilo (Tabla 5). Con respecto a las muertes que se dieron en el grupo de las VAA, 5 de los 6 pacientes incluidos recibieron Rituximab como tratamiento (Tabla 7).

Con respecto a las gráficas de distribución de las determinaciones ANCA, vemos que en ambos hay un descenso de la realización de las determinaciones en los años 2020 y 2021 coincidiendo con la pandemia por SARS Cov-2, y ya después en 2022 volvió a haber unas cifras de determinaciones parecidas a las cifras prepandemia (Figuras 1 y 2).



Nuestros resultados coinciden con algunos de los estudios más recientes, en los que no se puede confirmar la asociación entre las vasculitis de nueva aparición en pacientes que han pasado la infección[11].

Los mecanismos patogénicos por los cuales la infección por Covid-19 puede desencadenar una vasculitis deben ser estudiados más a fondo.

Sin embargo, también hay otros artículos publicados cuyos resultados muestran dicha asociación[12]. Algunos apuntan no sólo al desarrollo de una vasculitis tras la infección, sino también otras enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias[13]. Uno de ellos, realizado a partir de datos alemanes, concluyó que hay un 42,63% de probabilidad de adquirir autoinmunidad en los pacientes que habían padecido la infección, siendo la tasa de incidencia más alta en el grupo de las vasculitis[14]. Otro estudio de cohorte retrospectivo en la misma línea que el anterior, investigó la incidencia y los riesgos de los trastornos autoinmunes, e incluyó trastornos autoinflamatorios del tejido conectivo, obteniendo como resultado que la gravedad de la infección por Covid-19 se asocia con los riesgos de padecer dichos trastornos[15].

Por lo tanto, hay artículos tanto a favor como en contra de la asociación entre la infección por Covid-19 y el aumento de patologías inmunes, lo que supone una controversia.

Los pacientes con neoplasias hematológicas malignas reciben tratamientos anti-CD20 que suprimen la respuesta humoral, por lo que tienen un mayor riesgo de sufrir una infección por Covid-19 más grave[16]. Varios estudios muestran un aumento de la mortalidad por la infección por Covid-19, en dichos pacientes oncológicos que fueron tratados previamente con Rituximab[17].

Limitaciones y fortalezas de nuestro estudio.

Las principales limitaciones de nuestro estudio han sido:

- El estudio se ha basado en el análisis de las determinaciones ANCA positivas y no en un registro de vasculitis con diagnósticos codificados, ya que no existe este registro para pacientes no ingresados.
- Es posible que haya casos no recogidos, ya que un número pequeño de pacientes con vasculitis ANCA son ANCA negativos.
- El estudio ha sido realizado en un solo centro y esto limita la posibilidad de generalizar los resultados.



- El acceso a todos los episodios de consulta hospitalaria, incluyendo la historia de urgencias y los registros de atención primaria del paciente, ha intentado compensar la falta de información de algunos episodios clínicos.
- No existe otro laboratorio ANCA en el área de salud, por tanto, se incluyen todas las determinaciones.
- Para evitar la pérdida de diagnósticos, se ha recogido al menos 1 año de seguimiento tras el ANCA positivo.

Futuras líneas de investigación.

Como futuras líneas de investigación, sería interesante continuar con el seguimiento y ampliar el estudio en los siguientes años, para conocer la asociación no solo entre la aparición de nuevas vasculitis y otras enfermedades autoinmunes con el Covid-19, sino también las posibles complicaciones derivadas de la infección en pacientes que ya presentaban una enfermedad autoinmune o autoinflamatoria, así como estrategias terapéuticas y de actuación para posibles futuras pandemias.

Conclusiones.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran que hubo una disminución el número de determinaciones ANCA durante los años 2020 y 2021 correspondientes a la pandemia, debido a la saturación de los sistemas sanitarios. Posteriormente, el número de peticiones ANCA volvió a subir a unas cifras similares a las cifras prepandemia, por tanto, no ha habido un aumento de casos de vasculitis ANCA positivo tras la pandemia por SARS Cov-2.

Por otro lado, la infección por Covid-19 fue una de las principales causas de muerte de estos pacientes, suponiendo el 20% de fallecimientos. Fue frecuente el uso de Rituximab en los fallecidos.



6. REFERENCIAS:

- [1] Izci Duran T, Turkmen E, Dilek M, Sayarlioglu H, Arik N. ANCA-associated vasculitis after COVID-19. *Rheumatol Int* 2021;41:1523–9. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04914-3>.
- [2] Kronbichler A, Geetha D, Smith RM, Egan AC, Bajema IM, Schönermarck U, et al. The COVID-19 pandemic and ANCA-associated vasculitis - reports from the EUVAS meeting and EUVAS education forum. *Autoimmun Rev* 2021;20:102986. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102986>.
- [3] Peng K, Li X, Yang D, Chan SCW, Zhou J, Wan EYF, et al. Risk of autoimmune diseases following COVID-19 and the potential protective effect from vaccination: a population-based cohort study. *eClinicalMedicine* 2023;63. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102154>.
- [4] Pinheiro DP. Vasculitis: qué es, tipos, síntomas y tratamiento | MD.Saúde 2019. <https://www.mdsaude.com/es/enfermedad-autoinmune/vasculitis/> (accessed April 2, 2024).
- [5] Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature. *Int J Low Extrem Wounds* 2018;17:218–26. <https://doi.org/10.1177/1534734618804982>.
- [6] Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:91–101. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0145-y>.
- [7] Rivera Hernández F, Miranda Muñoz G, González López L, Sánchez de la Nieta MD, Romera Segorbe A, Caparrós Tortosa G, et al. Vasculitis renal ANCA+ con biopsia renal inicial inespecífica. La importancia de rebiopsiar. *Nefrología* 2017;9:84–8.
- [8] Corral-Gudino L, González-Vázquez E, Calero-Paniagua I, Pérez-Garrido L, Cusacovich I, Rivas-Lamazares A, et al. The complexity of classifying ANCA-associated small-vessel vasculitis in actual clinical practice: data from a multicenter retrospective survey. *Rheumatol Int* 2020;40:303–11. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04406-5>.
- [9] Decálogo sobre las vasculitis. SER 2017. <https://www.ser.es/decalogo-las-vasculitis/> (accessed April 3, 2024).
- [10] Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:30–47. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223764>.
- [11] Touma E, Bisharat N. No evidence of increased incidence of ANCA-associated vasculitis following the COVID-19 pandemic: a single-centre experience. *Rheumatology* 2024:keae115. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae115>.
- [12] Sato T, Umeda M, Sato S, Michitsuji T, Shimizu T, Koga T, et al. Increase in the number of new cases of ANCA-associated vasculitis in the COVID-19 vaccine era. *Clin Immunol* 2023;252:109656. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109656>.
- [13] Wong K, Farooq Alam Shah MU, Khurshid M, Ullah I, Tahir MJ, Yousaf Z. COVID-19 associated vasculitis: A systematic review of case reports and case series. *Ann Med Surg (Lond)* 2022;74:103249. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103249>.



- [14] Tesch F, Ehm F, Vivirito A, Wende D, Batram M, Loser F, et al. Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study. *Clinical Rheumatology* 2023;42:2905. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06670-0>.
- [15] Lim SH, Ju HJ, Han JH, Lee JH, Lee W-S, Bae JM, et al. Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2336120. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.36120>.
- [16] Shafat T, Grupel D, Porges T, Abuhasira R, Belkin A, Deri O, et al. An international multicenter study comparing COVID-19 omicron outcomes in patients with hematological malignancies treated with obinutuzumab versus rituximab. *Cancer Med* 2024;13:e6997. <https://doi.org/10.1002/cam4.6997>.
- [17] Vegivinti CTR, Musunuru TN, Thakur RK, Kakumani VK, Mehta AK, Atalla E, et al. Meta-Analysis on Impact of Rituximab in Patients with Hematological Malignancies with Covid-19 Infection. *Blood* 2022;140:13189–90. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-171006>.

ANEXOS:

ANEXO I. Recomendaciones EULAR para el manejo de VAA, actualización 2022.

Table 3 EULAR recommendations for the management of AAV—2022 update		LoE	SoR	FV (%)	LoA (0–10)
Overarching principles					
A	Patients with AAV should be offered best care which must be based on shared decision-making between the patient and the physician considering efficacy, safety and costs.	n.a.	n.a.	n.a.	9.6±0.5
B	Patients with AAV should have access to education focusing on the impact of AAV and its prognosis, key warning symptoms and treatment (including treatment-related complications).	n.a.	n.a.	n.a.	9.8±0.6
C	Patients with AAV should be periodically screened for treatment-related adverse effects and comorbidities. We recommend prophylaxis and lifestyle advice to reduce treatment-related complications and other comorbidities.	n.a.	n.a.	n.a.	9.8±0.6
D	AAV are rare, heterogeneous, and potentially life-threatening and organ-threatening diseases and thus require multidisciplinary management by centres with, or with ready access to, expertise in vasculitis.	n.a.	n.a.	n.a.	9.8±0.5
Recommendations					
1	A positive biopsy is strongly supportive of a diagnosis of vasculitis and we recommend biopsies to assist in establishing a new diagnosis of AAV and for further evaluation of patients suspected of having relapsing vasculitis.	3b	C	90	8.7±1.9
2	In patients with signs and/or symptoms raising suspicion of a diagnosis of AAV, we recommend testing for both PR3-ANCA and MPO-ANCA using a high-quality antigen-specific assay as the primary method of testing.	1a	A	100	10.0±0
3	For induction of remission in patients with new-onset or relapsing GPA or MPA with organ-threatening or life-threatening disease, we recommend treatment with a combination of glucocorticoids and either rituximab or cyclophosphamide.* Rituximab is preferred in relapsing disease.†	1a* 2b†	A* B†	100	9.6±0.8
4	For induction of remission of non-organ-threatening or non-life-threatening GPA or MPA, treatment with a combination of glucocorticoids and rituximab is recommended. Methotrexate or mycophenolate mofetil can be considered as alternatives to rituximab.	1b	B	90	9.2±0.8
5	As part of regimens for induction of remission in GPA or MPA, we recommend treatment with oral glucocorticoids at a starting dose of 50–75 mg prednisolone equivalent/day, depending on body weight. We recommend stepwise reduction in glucocorticoids according to table 4 and achieving a dose of 5 mg prednisolone equivalent per day by 4–5 months.	1b	A	100	9.4±0.8
6	Avacopan in combination with rituximab or cyclophosphamide may be considered for induction of remission in GPA or MPA, as part of a strategy to substantially reduce exposure to glucocorticoids.	1b	B	100	9.0±0.9
7	Plasma exchange may be considered as part of therapy to induce remission in GPA or MPA for those with a serum creatinine >300 µmol/L due to active glomerulonephritis.*	1a*	B*	95*	8.0±1.7
	Routine use of plasma exchange to treat alveolar haemorrhage in GPA and MPA is not recommended.†	1b†	B†	90†	8.8±1.3
8	For patients with GPA or MPA with disease refractory to therapy to induce remission, we recommend a thorough reassessment of disease status and comorbidities and consideration of options for additional or different treatment. These patients should be managed in close conjunction with, or referred to, a centre with expertise in vasculitis.	5	D	100	9.9±0.5
9	For maintenance of remission of GPA and MPA, after induction of remission with either rituximab or cyclophosphamide, we recommend treatment with rituximab. Azathioprine or methotrexate may be considered as alternatives.	1b	A	100	9.3±1.0
10	We recommend that therapy to maintain remission for GPA and MPA be continued for 24–48 months following induction of remission of new-onset disease.* Longer duration of therapy should be considered in relapsing patients or those with an increased risk of relapse, but should be balanced against patient preferences and risks of continuing immunosuppression.†	1a* 4†	B D	100	9.1±1.4
11	For induction of remission in new-onset or relapsing EGPA with organ-threatening or life-threatening manifestations, we recommend treatment with a combination of high-dose glucocorticoids and cyclophosphamide. A combination of high-dose glucocorticoids and rituximab may be considered as an alternative.	2b	B	100	9.6±0.8
12	For induction of remission in new-onset or relapsing EGPA without organ-threatening or life-threatening manifestations, we recommend treatment with glucocorticoids.	2b	B	95	9.3±0.9
13	For induction of remission in patients with relapsing or refractory EGPA without active organ-threatening or life-threatening disease, we recommend the use of mepolizumab.	1b	B	70	8.9±1.3
14	For maintenance of remission of EGPA after induction of remission for organ-threatening or life-threatening disease, treatment with either methotrexate†, azathioprine‡, mepolizumab‡ or rituximab‡ should be considered	2b† 4‡	B C	85	8.8±1.5
	For maintenance of remission of relapsing EGPA after induction of remission for non-organ-threatening or life-threatening manifestations at the time of relapse, we recommend treatment with mepolizumab.*	1b*	A		
15	In the management of patients with AAV, we recommend that structured clinical assessment, rather than ANCA and/or CD19+ B cell testing alone, should inform decisions on changes in treatment.	1b	B	95	9.3±1.1
16	In patients with AAV receiving rituximab, we recommend measurement of serum immunoglobulin concentrations prior to each course of rituximab to detect secondary immunodeficiency.	1b	B	100	9.2±1.4
17	For patients with AAV receiving rituximab, cyclophosphamide and/or high doses of glucocorticoids, we recommend the use of trimethoprim–sulfamethoxazole as prophylaxis against <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia and other infections.	3b	B	100	9.5±1.1

The LoE was determined for different parts of each recommendation (referred to with different signs such as * or †). The level of agreement was computed on a 0–10 scale. AAV, ANCA-associated vasculitis; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; EGPA, eosinophilic GPA; FV, final vote (% of expert panel members who agreed with the recommendation); GPA, granulomatosis with polyangiitis; LoA, level of agreement on a scale of 0–10; LoE, level of evidence; MPA, microscopic polyangiitis; MPO, myeloperoxidase; n.a., not applicable; PR3, proteinase 3; SoR, strength of recommendation.

¿CÓMO EVOLUCIONÓ LA EPIDEMIOLOGÍA DE LAS VASCULITIS-ANCA EN RELACIÓN CON LA PANDEMIA COVID?



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA



Universidad de Valladolid

AUTORA: MARÍA MERCEDES TROYANO LUPIANI
TUTOR: DR. LUIS CORRAL GUDINO

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE VALLADOLID. MEDICINA INTERNA, HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA, VALLADOLID, ESPAÑA.



INTRODUCCIÓN:

Debido a la pandemia por SARS Cov-2, se dejó de realizar pruebas a aquellos pacientes que podían padecer una vasculitis y, por consiguiente, se les diagnosticó más tarde, una vez se estableció la normalidad en los servicios sanitarios. Por otro lado, puede que la infección se asocie con un aumento del número de patologías inmunes.

MATERIAL Y MÉTODOS:

- Se trata de un estudio retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas.
- Se han obtenido todos los registros con determinaciones ANCA positivos en el área de salud de Valladolid Oeste durante el periodo comprendido entre 2018 y 2022.
- Se estudiaron los antecedentes relacionados con el SARS Cov-2 (infección y vacunación) de cada paciente.
- Las variables han sido descritas mediante medianas, rangos intercuartílicos y porcentajes a través del programa SPSS.

OBJETIVOS:

1. Conocer el impacto que ha tenido la pandemia por SARS Cov-2 en el diagnóstico de las VAA, a través de las determinaciones ANCA realizadas.
2. Como objetivo secundario, queremos conocer el papel que ha tenido el Rituximab (anti-CD20) en la respuesta inmune de los pacientes con VAA frente al Covid-19.

RESULTADOS:

Se incluyeron un total de 95 pacientes que presentaban al menos una determinación ANCA positiva y de ellos 52 (54,74%) presentaban una VAA.

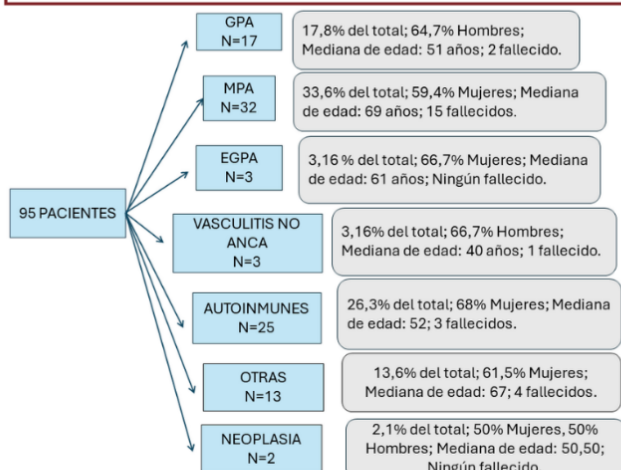


FIGURA 3. Características epidemiológicas de la muestra.

Pacientes con 1ª determinación ANCA

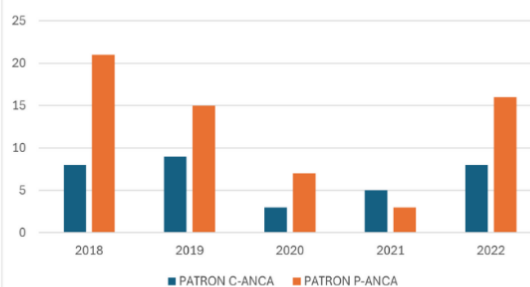


FIGURA 1. Distribución por años de pacientes con 1ª determinación ANCA entre 2018 y 2022.

Todos los ANCA positivos (2018-2022)

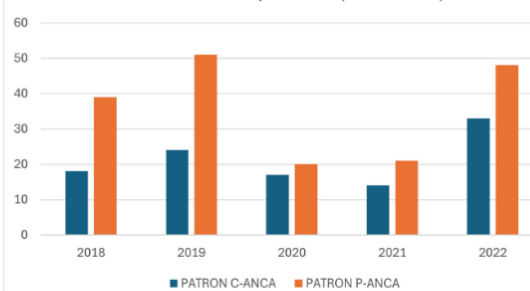


FIGURA 2. Distribución por años de todos los ANCA positivos entre 2018 y 2022.

CONCLUSIONES:

- Nuestro estudio muestra que hubo una disminución el número de determinaciones ANCA durante los años 2020 y 2021 correspondientes a la pandemia, debido a la saturación de los sistemas sanitarios. Posteriormente, el número de peticiones ANCA volvió a subir a unas cifras similares a las cifras prepandemia,
- Durante este periodo, la infección por Covid-19 fue una de las principales causas de muerte de estos pacientes, suponiendo el 20% de fallecimientos. Fue frecuente el uso de Rituximab en los fallecidos.

REFERENCIAS:

