

Insuficiencia renal aguda en las vasculitis

A. Serra

Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Las vasculitis consisten en una serie de enfermedades que tienen en común la presencia de necrosis e infiltración celular de la pared vascular. A nivel renal, las vasculitis pueden afectar a todos los vasos (arterias renales, arcuatas, arteriolas, glomérulos, etc.) y manifestarse de forma diferente (hipertensión arterial [HTA], hemorragia, insuficiencia renal aguda [IRA] o insuficiencia renal rápidamente progresiva [IRRP]) en relación al tamaño del vaso afectado de vasculitis. Las vasculitis que presentan una afectación importante, predominante o únicamente renal son aquellas que cursan con mayor participación glomerular; es precisamente esta inflamación glomerular aguda y severa la causante de una IRA o una IRRP. En este artículo se revisa la etiopatogenia, incidencia, clínica, laboratorio, patología, pronóstico y tratamiento de las vasculitis que cursan con IRA y/o IRRP.

Las vasculitis que se observan con una mayor frecuencia en un contexto nefrológico son la poliarteritis microscópica, la enfermedad de Wegener, la glomerulonefritis segmentaria necrotizante (GSN) y la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) tipo III. Estas vasculitis tienen en común una clínica renal (frecuentemente en forma de una IRA/IRRP) y una histología renal parecidas y se describirán con más detalle. Otras enfermedades sistémicas que pueden asociarse a vasculitis son motivo de revisión en otro capítulo.

El problema de la clasificación de las vasculitis

Las manifestaciones clínicas de las vasculitis son muy diversas y su descripción y clasificación varían según la especialidad desde donde se describen (Dermatología, Reumatología, Nefrología). La clasificación más utilizada es la de Fauci¹; en este artículo se emplea una modificación de la misma (tabla I). Hemos de tener en cuenta, no obstante, que cuando la afectación renal en una vasculitis es predominante (afectación glomerular severa), el intento de encasillar un paciente en una clasificación concreta es, en la mayoría de los casos, un ejercicio difícil. Además, la gravedad del cuadro clínico obliga, en no pocas ocasiones, a iniciar un tratamiento con rapidez a pesar de la incerti-

dumbre sobre la naturaleza de la vasculitis; incertidumbre que puede persistir incluso después del estudio necropsico.

Teniendo en cuenta que el glomérulo es una estructura vascular, otra pregunta que se plantea es: ¿cuál es la expresión glomerular de una vasculitis renal? Actualmente se considera que la lesión glomerular consistente en una glomerulonefritis segmentaria necrotizante asociada generalmente con semilunas, acompañada o no de lesiones de vasculitis de pequeñas arterias y/o arteriolas renales o ex-

Tabla I. Clasificación de las vasculitis con afectación renal

Grupo de las vasculitis sistémicas necrotizantes

- Poliarteritis nodosa o macroscópica.
- Granulomatosis alérgica de Churg-Strauss.
- Síndrome de solapamiento («overlap»).

Poliarteritis microscópica (*)

Enfermedad de Wegener

Glomerulonefritis segmentaria necrotizante asociada o no a semilunas

- Con clínica de vasculitis sistémica.
- Idiopática (&).

Glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo III

- Con clínica de vasculitis sistémica.
- Idiopática (&).

Vasculitis de células gigantes

- Arteritis de la temporal.
- Enfermedad de Takayasu.

Vasculitis en enfermedades sistémicas

- Lupus eritematoso diseminado.
- Crioglobulinemia mixta esencial.
- Púrpura de Schönlein-Henoch.
- Enfermedades reumáticas.
- Infecciones.
- Enfermedades linfoproliferativas y neoplasias.

Miscelánea

- Granulomatosis linfomatoidea.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Vasculitis cutánea hipocomplementémica.
- Enfermedad del suero.
- Enfermedad de Behçet.

* Se incluyen en este término los pacientes con glomerulonefritis segmentaria necrotizante y/o proliferación extracapilar con vasculitis de arteriolas o pequeñas arterias renales o extrarrenales.
(&) Se podrían considerar como una afectación exclusivamente glomerular de una vasculitis.

Correspondencia: Dra. Assumpta Serra Cardús.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitari.
Germans Trias i Pujol.
Ctra. de Canyet, s/n. (Can Ruti).
08915 Badalona (Barcelona)

trarenales («poliarteritis microscópica» de Davson, Ball y Platt), es una vasculitis del capilar glomerular^{2,4}. Asimismo, la glomerulonefritis proliferativa extracapilar con escasos o nulos depósitos de inmunocomplejos («pauci-inmune») (glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo III), que se acompaña de manifestaciones clínicas sistémicas de vasculitis, se interpreta desde un punto de vista nefrológico como una vasculitis; su asociación con lesiones de GSN y el hecho de que compartan una clínica y pronóstico similares con la poliarteritis microscópica hace que estos pacientes se consideren afectados de una vasculitis renal^{4,9}. Otro grupo de enfermos hasta hace poco difíciles de encasillar son los que presentan una GNRP tipo III idiopática, es decir, sin manifestaciones clínicas sistémicas de vasculitis. La sospecha en estos casos es de que pudiera tratarse de pacientes con una vasculitis con afectación únicamente glomerular (tabla I); el hallazgo reciente de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCAS) en estos enfermos, al igual que ocurre con los afectados de vasculitis sistémica, favorecería esta hipótesis¹⁰⁻¹² y hace que desde un punto de vista práctico se consideren (y traten) como una vasculitis.

Patogénesis de las vasculitis con afectación renal predominante

La presencia de inmunocomplejos (IC) y complemento en modelos animales de vasculitis (enfermedad del suero aguda y crónica) sugiere que puedan ser los responsables de las mismas, aunque su ausencia en las lesiones de vasculitis y glomerulonefritis humanas podría indicar que otros mecanismos pueden estar implicados¹³. En contraste, la lesión glomerular característica de las vasculitis humanas es la de una GSN sin depósito evidente de IC asociada a ruptura de la membrana basal del capilar glomerular, salida de fibrina y formación de semilunas. El hallazgo de inmunoglobulinas o complemento en las paredes vasculares de los vasos afectados de vasculitis puede ser un fenómeno debido a la insudación de proteínas plasmáticas dentro de los vasos dañados.

Hasta el momento no ha habido evidencia directa de que las lesiones glomerulares en el curso de las vasculitis estén mediadas por células. No obstante, estudios recientes con anticuerpos monoclonales han demostrado un exceso de monocitos y de linfocitos T (fenotipo T-helper) en el glomérulo de pacientes con vasculitis; asimismo, se ha evidenciado una correlación entre la severidad de la lesión extracapilar existente y el número de linfocitos T encontrados en el glomérulo¹⁴.

La asociación entre las vasculitis y los ANCAS en la granulomatosis de Wegener, poliarteritis microscópica, GSN y GNRP tipo III sugiere que pueden estar implicados en la patogénesis de estas enfermedades. Estudios *in vitro* demuestran lesiones mediadas por neutrófilos, y la acción de los ANCAS sobre la estimulación y diferenciación de los monocitos apoyan esta hipótesis¹⁵.

Patología de las vasculitis con afectación renal

Lesiones vasculares en las vasculitis

Las lesiones de vasculitis necrotizante se caracterizan por necrosis fibrinoide de la pared vascular con infiltración de la misma o en su alrededor de polimorfonucleares, eosinófilos y monocitos. Las lesiones cicatriciales adoptan la forma de fibrosis mural y ruptura de la lámina elástica; pueden verse aneurismas y lesiones vasculares en diferentes estadios de evolución. A nivel renal, las arterias arcuatas o interlobulares son las que se afectan más comúnmente en la poliarteritis nodosa o «macroscópica», mientras que las arteriolas y los capilares glomerulares son las que se afectan predominantemente en la poliarteritis microscópica. Existe una superposición entre ambas formas «macroscópica» y «microscópica» en el llamado síndrome de «overlap». En una serie de 53 pacientes con afectación predominantemente renal, la biopsia renal mostró vasculitis en las arteriolas (47 %), pequeñas arterias (63 %) y menos frecuentemente en las arterias de mediano tamaño (10 %). En los estudios posmortem de esta misma serie, los porcentajes de afectación de los diferentes vasos fueron del 29, 86 y 29 %, respectivamente^{4, 16}. En estudios recientes, el hallazgo de vasculitis extraglomerular a través de una biopsia renal es poco frecuente. Ello es probablemente debido a la ampliación del concepto de lo que es una vasculitis con afectación renal e incluirse una serie de pacientes que anteriormente se revisaban como GSN o GNRP tipo III idiopática^{17, 18}. En la experiencia de nuestro hospital se encuentra vasculitis extraglomerular en sólo tres de 19 pacientes (16 %). Estas lesiones se localizan en un paciente en las arterias y arteriolas renales y en una arteria extracraneal; en otro paciente, en una arteria renal de mediano tamaño, y en un tercero, en arterias y arteriolas cutáneas y musculares. La inmunofluorescencia (IF) de las lesiones vasculares muestra fibrinógeno y escasos depósitos de inmunoglobulinas y complemento¹⁹. La microscopia electrónica muestra depósitos de fibrina, infiltración por polimorfonucleares y degeneración de las células musculares lisas¹⁹.

Los pacientes con vasculitis y afectación renal predominante suelen tener pocas lesiones de vasculitis fuera del riñón (con la excepción de la piel). Después de ésta, el pulmón y el bazo son los órganos predominantemente afectados^{19, 21}.

Lesiones glomerulares en las vasculitis

En la poliarteritis nodosa, el glomérulo presenta principalmente un colapso isquémico, pero se han descrito varias formas de glomerulonefritis (GN): GN proliferativa mesangial, GN membranosa, GN membranoproliferativa y GN endoextracapilar¹⁶. Un 20 % de los pacientes presenta lesiones glomerulares indistinguibles de la poliarteritis microscópica (GSN con o sin proliferación extracapilar

asociada). En la enfermedad de Churg Strauss, la afectación glomerular consiste en una GSN. En las vasculitis con afectación de pequeños vasos (poliarteritis microscópica y granulomatosis de Wegener), la afectación glomerular toma la forma de una GSN o de una GNRP con semilunas; en una minoría de estos pacientes pueden verse otras formas de glomerulonefritis (GN proliferativa endocapilar o glomerulos prácticamente normales)^{4,22}. Se han descrito asimismo lesiones de GSN en las vasculitis asociadas a infecciones, enfermedades linfoproliferativas y neoplasias, enfermedades reumáticas y, de forma excepcional, en la enfermedad de Takayasu y en la enfermedad de Horton (tabla II)^{19,23-25}. Las lesiones de GSN consisten en áreas de necrosis fibrinoide glomerular, generalmente focales y segmentarias, asociadas a mínima proliferación endocapilar, formación de semilunas y trombosis capilar. La inmunofluorescencia de estas lesiones glomerulares suele ser negativa⁴. La microscopía electrónica de los segmentos glomerulares afectados muestra anomalías de las células mesangiales y endoteliales, depósitos de fibrina y presencia de plaquetas, leucocitos y productos de degeneración celular. Se observan depósitos masivos de fibrina en el espacio capsular, en las paredes de los vasos intertubulares y en el intersticio. La membrana basal glomerular suele estar rota y/o colapsada con células epiteliales anormales, siendo frecuente la formación segmentaria o difusa de semilunas. Excepcionalmente se encuentran depósitos electrónicos densos intraglomerulares¹⁹.

Una serie de vasculitis o enfermedades que pueden asociarse a vasculitis pueden asociarse a vasculitis pueden cursar con una GNRP con semilunas. Algunas de ellas se pueden asociar a vasculitis y en otras la vasculitis es la base misma de la enfermedad^{18,19}. En las vasculitis con

afectación renal predominante, la IF suele ser negativa; en las enfermedades sistémicas asociadas a vasculitis, la IF es la de la enfermedad de base.

Lesiones intersticiales y tubulares renales en las vasculitis

En las vasculitis con afectación renal se han descrito grados variables de infiltración intersticial celular (linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, polimorfonucleares, histiocitos), remediando los casos más severos a una nefritis intersticial aguda^{26,27}. Los eosinófilos son particularmente numerosos en la vasculitis alérgica granulomatosa. En la GSN se encuentra frecuentemente una distribución periglomerular de estos infiltrados. En la granulomatosis de Wegener y en la angitis alérgica de Churg Strauss pueden encontrarse granulomas necrotizantes. Aunque el sustrato histológico de una IRA en el curso de las vasculitis sean las semilunas, en algunos casos puede ser debido a una necrosis tubular aguda asociada. Algunos pacientes presentan lesiones de tubulitis (túbulos con células inflamatorias)²⁶. Cuando la vasculitis se asocia a una isquemia renal, los túbulos contorneados presentan una dilatación y atrofia. Junto a lesiones curadas de vasculitis puede verse atrofia tubular.

Aspectos clínicos de las vasculitis que se ven en un Servicio de Nefrología, con especial referencia a las que producen insuficiencia renal aguda

Ya desde los trabajos de Frohnert se conoce que la afectación renal condiciona el pronóstico de las vasculitis²⁸. Las vasculitis que cursan con IRA o IRRP son remitidas al nefrólogo. En la descripción de los aspectos clínicos resumiremos estas vasculitis tal como se presentan en Nefrología. La mayoría de los datos están extraídos de estudios británicos, que son los que han analizado este tipo de población en detalle.

Edad de inicio, pródromos precipitantes y enfermedades asociadas

La edad media de los pacientes con vasculitis y afectación renal predominantemente oscila entre cincuenta y sesenta años; es poco común en la población pediátrica y muy frecuente en los pacientes de edad avanzada^{19,29}.

Se constatan pródromos o factores precipitantes en un 25 % de los pacientes, incluyendo el antecedente de un cuadro gripal o faríngeo o la ingesta de fármacos (antirreumáticos, cotrimoxazol, penicilamina, hidralacina, carbamazepina)^{4,30}. Un 10 % de los pacientes tienen enfermedades asociadas: enfermedades linfoproliferativas, neoplasias (mama, estómago), policondritis recidivante o artritis reumatoide, entre otras^{4,25,31}.

Tabla II. Enfermedades que han sido asociadas a una glomerulitis segmentaria necrotizante

Vasculitis

- Poliarteritis nodosa.
- Poliarteritis microscópica.
- Enfermedad de Wegener.
- Vasculitis de células gigantes:
 - Enfermedad de Horton.
 - Enfermedad de Takayasu.
- Vasculitis en enfermedades sistémicas:
 - Enfermedades reumáticas.
 - Infecciones.
 - Enfermedades linfoproliferativas y neoplasias.

Enfermedades que pueden asociarse a vasculitis

- Enfermedad del suero.
- Policondritis recidivante.
- Enfermedad de Behçet.
- Endocarditis bacteriana subaguda.
- Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular.
- Déficit de alfa-1-antitripsina.

Presentación de las vasculitis con afectación predominantemente renal. Función renal en el momento del diagnóstico

En la mayoría de los estudios las vasculitis se presentan de forma extrarrenal, y sólo en un tercio de los casos se presentan con evidencia de enfermedad renal^{4, 21, 32, 33}. No obstante, un 74 % de los 19 pacientes atendidos en nuestro hospital presentan afectación renal de inicio; en un 32 %, la presentación es con afectación renal y extrarrenal y en un 26 % la vasculitis se presenta de forma exclusivamente extrarrenal. La presentación con manifestaciones extrarrenales incluye principalmente síntomas constitucionales, afectación musculoesquelética, afectación del tracto respiratorio superior y del pulmón y lesiones cutáneas.

La presentación renal incluye proteinuria (generalmente no nefrótica) y hematuria (macroscópica o microscópica) en todos los casos. La mayoría de los pacientes presentan deterioro de la función renal en el momento del diagnóstico de la enfermedad (cuando se practica la biopsia renal)^{4, 20, 21, 32, 34}. El desarrollo de insuficiencia renal severa es rápido. El tiempo transcurrido entre la presentación renal y la biopsia renal oscila entre uno y dos meses⁴, habiéndose acordado recientemente debido a la mayor sospecha de estas entidades. Los pacientes de edad avanzada presentan oliguria más frecuentemente que los jóvenes¹⁶. La incidencia de IRA es variable, oscilando del 73 % a un 100 % de los casos en estudios clásicos^{24, 35} y a valores superiores al 70 % en estudios recientes³². En nuestro hospital, el 58 % de los pacientes presentaron un deterioro rápido de la función renal (cuatro en forma de

una IRA y siete con una IRRP). Más de una cuarta parte de ellos necesitaron hemodiálisis debido a una IRA oligúrica^{20-22, 32, 33}. Algunos pacientes con poliarteritis nodosa pueden presentar una IRA secundaria a una necrosis cortical renal o a una hipertensión acelerada³⁶. En el síndrome de Churg Strauss, las lesiones de GSN se asocian excepcionalmente a una IRA³⁷.

Clínica en el momento del ingreso y en el de la biopsia renal

Los signos y síntomas clínicos en las vasculitis son a menudo poco específicos, y los pacientes que se atienden en los Servicios de Nefrología no son excepción. En la figura 1 se resumen los signos y síntomas en pacientes con vasculitis predominantemente renal y de las series generales publicados en la literatura. Los pacientes con afectación renal predominante presentan más afectación musculoesquelética, pulmonar, otorrinolaringológica, ocular y del tracto digestivo que los estudiados en las series generales. Estos últimos presentan, en cambio, más afectación del sistema nervioso periférico y cardíaco que los de las series con afectación renal predominante. En ambos grupos, la incidencia de hipertensión arterial, fiebre, afectación cutánea y del sistema nervioso central es parecida. Los pacientes con granulomatosis de Wegener^{22, 24} difieren de las otras vasculitis con afectación renal por presentar mayor incidencia de fiebre, afectación pulmonar, otorrinolaringológica, ocular, digestiva, del sistema nervioso central y cardíaca (fig. 2).

En nuestro hospital, la fiebre, afectación pulmonar, digestiva, del sistema nervioso periférico (polineuropatía) y

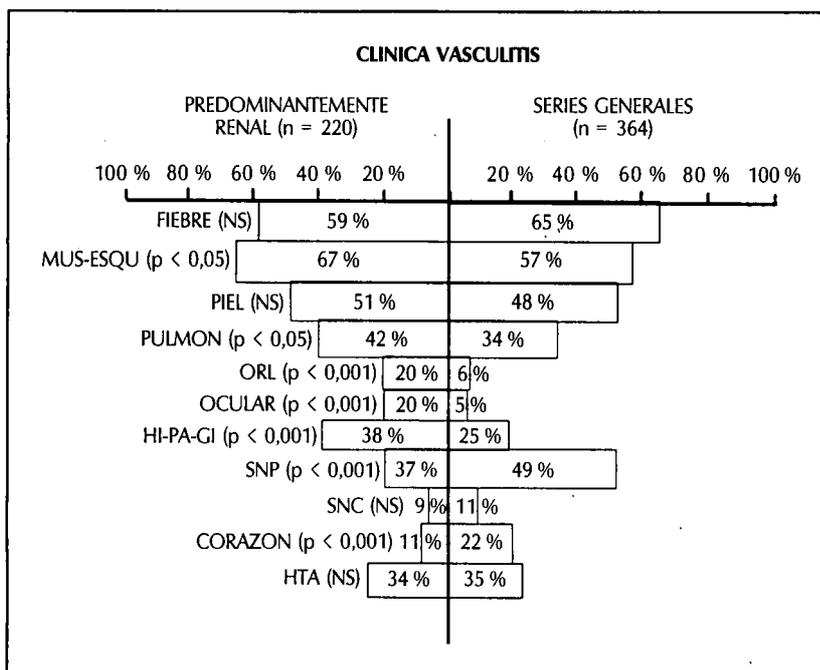


Fig. 1.—Histograma de las manifestaciones clínicas en 220 pacientes con vasculitis y afectación renal predominante^{2, 4, 20, 21, 24, 33-35} y en 364 con vasculitis extraídos de las series generales^{28, 38-42}. Los enfermos con vasculitis predominantemente renal presentan más afectación pulmonar, musculoesquelética, otorrinolaringológica, ocular y digestiva que los estudiados en las series generales. Estos últimos presentan, en cambio, más afectación del sistema nervioso periférico y cardíaca. (Modificada de Serra A y Cameron JS, en Seminars in Nephrology, 5:15-33, 1985. Con permiso de WB Saunders Company.) Abreviaturas: Mus-Esqu = musculoesquelética; ORL = otorrinolaringológica; HI-PA-GI = hígado, páncreas, gastrointestinal; SNP = sistema nervioso periférico; SNC = sistema nervioso central.

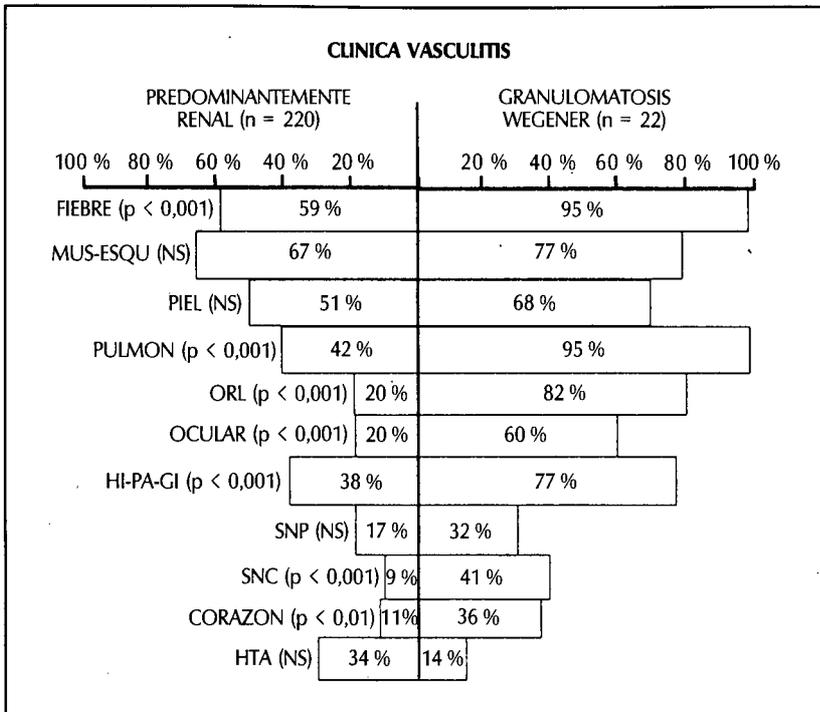


Fig. 2.—Histograma de las manifestaciones clínicas en 22 pacientes con vasculitis y afectación renal predominante que presentan una granulomatosis de Wegener^{22, 24} y 220 sin esta enfermedad^{2, 4, 20, 21, 24, 33-35}. Los enfermos con granulomatosis de Wegener presentan más fiebre, afectación pulmonar, otorrinolaringológica, ocular, digestiva, del sistema nervioso central y cardíaca que los afectos de vasculitis predominantemente renal que no son Wegener. Abreviaturas: Mus-Esqu = musculoesquelética; ORL = otorrinolaringológica; HI-PA-GI = hígado, páncreas, gastrointestinal; SNP = sistema nervioso periférico; SNC = sistema nervioso central.

musculosquelética se observa en el 32, 26, 26, 21 y 21 % de los pacientes, respectivamente; la afectación cutánea, otomínolaringológica, ocular y del sistema nervioso central se observa en el 16, 11, 5 y 5 % de los casos. En ningún caso observamos afectación cardíaca. Sólo un 11 % presentaban hipertensión arterial. Un paciente cumplía criterios histológicos de granulomatosis de Wegener. En una serie de 72 pacientes, 53 extraídos de la serie de Guy's Hospital⁴ y 19 de nuestra casuística, no encontramos diferencias en la afectación de los diferentes órganos o sistemas en los pacientes que presenta IRA o IRRP de los que no la presentan.

Laboratorio de las vasculitis renales

Hallazgos de laboratorio muy frecuentes son la anemia, velocidad de sedimentación elevada, leucocitosis con neutrofilia e hipoalbuminemia. Algunos pacientes —la mayoría de ellos con historia de asma, afectación pulmonar o vasculitis relacionada con fármacos— presentan eosinofilia. Los niveles de complemento son normales o elevados. El factor reumatoide y los ANA suelen ser negativos o ligeramente elevados. Se detectan IC circulantes en la mayoría de los pacientes^{4, 21, 24, 32, 35}. El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B puede ser positivo en la poliarteritis nodosa y suele ser negativo en las vasculitis con afectación renal predominantemente. Algunos pacientes presentan títulos de antiestrepolisinas elevados^{4, 44}.

Los ANCAS son positivos en el 90 % de los pacientes con granulomatosis de Wegener (de los cuales, por IF, un

94 % son C-ANCAS [patrón citoplasmático] y 6 % P-ANCAS [patrón perinuclear]), en 90 % de los pacientes con poliarteritis microscópica (54 % C-ANCAS y 46 % P-ANCAS) y en algo menos de un 90 % de los enfermos con GNRP tipo III idiopática (sin depósito de IC) (10 % C-ANCAS y 90 % P-ANCAS)^{10-12, 44-48}. En la granulomatosis de Wegener se ha correlacionado el título de ANCAS con el número de órganos afectos, pero no con la severidad de la enfermedad⁴⁹. Los títulos de ANCAS son útiles en la granulomatosis de Wegener y en la poliarteritis microscópica para predecir actividad de la enfermedad y en el diagnóstico de posibles recaídas⁵⁰⁻⁵².

La morfología de los hematíes urinarios, al contrario de lo que ocurre en otras glomerulonefritis, es normal en las vasculitis que presentan una GSN con proliferación extracapilar⁵³.

La angiografía mostrando microaneurismas en el territorio esplácnico y renal es útil en el diagnóstico de algunas vasculitis, principalmente las que afectan a vasos de tamaño mediano como la poliarteritis nodosa; la técnica es menos útil en el diagnóstico de vasculitis de pequeño vaso (granulomatosis de Wegener y poliarteritis microscópica). El contraste radiológico puede contribuir a la IRA en estos pacientes³⁶.

Diagnóstico

El diagnóstico de vasculitis en un paciente con IRA o IRRP que presente manifestaciones sistémicas es relativa-

mente fácil. No obstante, si la afectación es exclusivamente renal, el diagnóstico puede ser difícil y sólo asequible a través de una biopsia renal (BR). Por tanto, la BR debe efectuarse en pacientes con IRA o IRRP poco claras o en enfermos con síntomas poco específicos que presentan alteraciones urinarias. La BR es asimismo útil en la elección del tratamiento: por ejemplo, si existe poca lesión glomerular necrotizante o escaso porcentaje de semilunas y existe, en cambio, una necrosis tubular aguda asociada que justifique la IRA, el tratamiento con plasmaféresis o bolus de metilprednisolona se puede obviar, ya que condiciona un riesgo innecesario.

Los ANCAS pueden ayudar al diagnóstico de vasculitis, pero no deben sustituir a la BR, excepto cuando ésta está contraindicada o existe imposibilidad de practicarla.

Pronóstico y tratamiento

Los pacientes con vasculitis y afectación renal predominante tienen, si no son tratados, un pronóstico infausto; sólo un 6% conservan o mejoran la función renal^{4,7,19,35,54}. El pronóstico ha mejorado desde la introducción de las diferentes pautas de tratamiento, en general más intensas cuanto más severa es la insuficiencia renal o la lesión histológica. El uso de una serie de medidas de soporte (transfusiones, hemodiálisis, etc.) es fundamental para el mantenimiento de estos pacientes con insuficiencia renal importante. Cuando la poliarteritis nodosa o el síndrome de Churg Strauss se presentan con una IRA/IRRP tienen un pronóstico parecido a las vasculitis con afectación renal predominante.

Pautas de tratamiento durante la fase aguda

El tratamiento de la afectación glomerular en las vasculitis sistémicas se ha revisado recientemente⁵⁵. La mayoría de las vasculitis que cursan con IRA/IRRP tienen afectación glomerular severa, por lo que son tratadas de forma parecida.

1. Corticoides e inmunosupresores

El tratamiento de inicio incluye corticoides (1 mg/kg/día v.o.) e inmunosupresores, ya que se ha demostrado que la eficacia de esta combinación es superior a la de los corticoides solos^{7,19,54}. La ciclofosfamida oral (2 mg/kg/día) es mejor que la azatioprina en el tratamiento de inicio²⁹.

No se ha probado que la administración de dosis elevadas de metilprednisolona (bolus: 10-15 mg/kg/día) sea superior a las altas dosis orales de corticoides, pero hay la impresión de que son de resultado más rápido y tienen menores efectos secundarios^{32,57,58}; sin embargo, se ha descrito su asociación a infecciones severas y mortalidad elevada en pacientes de edad avanzada con insufi-

ciencia renal severa²¹. En un estudio prospectivo reciente de 20 enfermos con vasculitis e IRRP, los bolus fueron efectivos para el control de la función renal en el 80% de los casos⁵⁷. Quince de nuestros pacientes recibieron corticoides por vía oral, a 14 de los cuales se les asoció ciclofosfamida oral. Este tratamiento se mantuvo una media de nueve meses (1-18 meses). Ocho de estos pacientes que presentaban una IRA/IRRP recibieron asimismo tres bolus de metilprednisolona.

La ciclofosfamida endovenosa (0,5-1 g/m²/mensual), asociada a corticoides (orales o en bolus), parece ser efectiva en el tratamiento inicial y a largo plazo de la granulomatosis de Wegener con afectación renal⁵⁹ y en pacientes con vasculitis limitada al riñón o asociada a hemorragia pulmonar⁶⁰.

2. Plasmaféresis

Puede ser útil en las vasculitis con insuficiencia renal avanzada o que requieren diálisis^{32,48,56,61}. En principio, dado el alto grado de infección asociado a esta técnica, debe reservarse para los pacientes con afectación renal severa o en los que fallan otros tratamientos^{32,55,62}. No hemos practicado plasmaféresis en ninguno de nuestros pacientes con vasculitis.

3. Otros tratamientos

En la actualidad se está ensayando el uso de la inmuoabsorción extracorpórea en pacientes con IRRP con resultados alentadores⁶³; se asocia a la administración durante tres días consecutivos de tres bolus de 1 g de metilprednisolona, siguiendo con prednisona (20 mg/día) y ciclofosfamida (2,5 mg/kg/día) orales.

Evolución y factores pronósticos

Fase aguda

La mortalidad más importante en los pacientes con vasculitis y afectación renal ocurre en el primer año del seguimiento^{4,20,21,64}. Constituyen factores pronósticos desfavorables la existencia de lesiones importantes en otros órganos, la hipertensión arterial, la leucocitosis y la edad avanzada^{21,64,65}. Los pacientes con vasculitis glomerular y extraglomerular tienen peor pronóstico que los que presentan vasculitis exclusivamente glomerular^{4,21}. El pronóstico renal dependerá de la severidad clínica de la afectación renal (presencia de una IRA o IRRP, oliguria, necesidad de hemodiálisis, etc.)^{4,32,64,66} y de la severidad de las lesiones histológicas (tanto por ciento de los glomérulos afectados de semilunas, fibrosis intersticial extensa, atrofia tubular, etc.).

La supervivencia de estos pacientes, incluyendo los

afectos de granulomatosis de Wegener, ha mejorado considerablemente en los últimos años, oscilando de un 54 a un 80 % el primer año y de un 38 a un 80 % a los cinco años^{4, 20-22, 32, 44, 67}. La causa de la mejoría de la supervivencia no es clara, pero pueden haber contribuido varios factores: mejor conocimiento y diagnóstico precoz de estas enfermedades, inicio precoz del tratamiento inmunosupresor y el uso de tratamientos más agresivos en los casos más graves.

Seguimiento a largo plazo

Uno de los problemas que se plantean en los supervivientes de la fase aguda de la vasculitis es el tratamiento a largo plazo. Algunos presentan un solo brote de enfermedad y la continuación del tratamiento no está exenta de riesgo. En otros, la enfermedad evoluciona a brotes y necesitan tratamiento persistente. Observaciones preliminares sugieren que los ANCAS podrían ser útiles como guía de la intensidad y duración del tratamiento⁴⁴; asimismo se ha demostrado su utilidad en la diferenciación entre una recidiva de una vasculitis y la presencia de una enfermedad no vasculítica (p. ej., infecciones asociadas)⁶⁸.

En relación a las diferentes pautas inmunosupresoras, se aconseja que la dosis de prednisona inicial se intente pasar a partir del segundo o tercer mes de tratamiento a prednisona a días alternos, con reducción progresiva de la dosis hasta completar un mínimo de seis meses de tratamiento⁵⁵. El tratamiento con ciclofosfamida debe mantenerse hasta después de doce meses de haber logrado el control clínico de la enfermedad. En la granulomatosis de Wegener se debe prolongar el tratamiento hasta un año después del último brote de actividad de la vasculitis. La toxicidad a largo plazo de la ciclofosfamida sobre la vejiga y las gónadas hace que algunos grupos cambien a azatioprina a partir del tercer mes de tratamiento^{32, 56}. Se han descrito recidivas de la enfermedad con esta conversión, principalmente si los ANCAS persisten positivos.

Algunos pacientes que superan la fase aguda de la vasculitis llegan a la insuficiencia renal terminal y requieren diálisis. La mayoría entran en este momento en una remisión sostenida, pero se han descrito brotes de actividad de la enfermedad en hemodiálisis. Los pacientes con vasculitis y afectación renal son buenos candidatos al trasplante, aunque se han descrito brotes de actividad de la granulomatosis de Wegener tras el mismo.

En la experiencia de nuestro hospital, 15 pacientes con vasculitis y afectación renal recibieron tratamiento y cuatro no pudieron ser tratados y murieron entre los cinco y ciento veinte días (media, 60) después del diagnóstico. De los 15 tratados, uno murió al mes de inicio del tratamiento de un cuadro séptico, tres evolucionaron a la insuficiencia renal terminal y actualmente están trasplantados. Los 10 restantes han evolucionado favorablemente; de estos últimos, tres tienen la función renal normal y siete presentan insuficiencia renal leve o moderada; sólo dos de los 10 pacientes siguen en tratamiento inmunosupresor.

Bibliografía

1. Fauci AS (moderator), Haynes BP y Katz P (discussants): The spectrum of vasculitis: Clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med*, 89:660-676, 1978.
2. Davson J, Ball J y Platt R: The kidney in periarteritis nodosa. *Q J Med*, 17:175-202, 1948.
3. Wainwright J y Davson J: The renal appearance in the microscopic form of periarteritis nodosa. *J Pathol*, 62:189-196, 1950.
4. Serra A, Cameron JS, Turner DR, Hartley B, Ogg CS, Neild GH, Williams DG, Taube D, Brown CB y Hicks JA: Vasculitis affecting the Kidney: Presentation, histopathology and long-term outcome. *Q J Med*, 53:181-207, 1984.
5. Spargo BH, Seymour AE y Ordóñez NG: Vasculitis. En *Renal Biopsy Pathology with Diagnosis and Therapeutic Implications*. Wiley. New York, pp. 205-218, 1980.
6. Velosa JA (Editorial): Idiopathic Crescentic Glomerulonephritis or Systemic Vasculitis? *Mayo Clin Proc*, 62:145-147, 1987.
7. Balow JE: Renal Vasculitis. *Kidney Int*, 27:954-964, 1985.
8. Couser WG: Rapidly Progressive Glomerulonephritis: Classification, Pathogenetic Mechanisms, and Therapy. *Am J Kidney Dis*, 11:449-464, 1988.
9. Torras A: Un enfoque nefrológico de las vasculitis. *Med Clin (Barc)*, 86:295-302, 1986.
10. Jennette JCH y Falk RJ: Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies and Associated Diseases: A Review. *Am J Kidney Dis*, 15:517-529, 1990.
11. Falk RJ y Jennette JCH: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Eng J Med*, 318:1651-1657, 1988.
12. Jennette JCH: Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated diseases: A pathologist's perspective. *Am J Kidney Dis*, 18:164-170, 1991.
13. Brentjens JR y Andres GA: Immunopathogenesis of renal vasculitis. *Semin Nephrol*, 5:3-14, 1985.
14. Nolasco FEB, Cameron JS, Hartley B, Coello H, Hildreth G y Reuben R: Intraglomerular T cells and monocytes in nephritis: study with monoclonal antibodies. *Kidney Int*, 31:1160-1167, 1987.
15. Ewert BH, Jennette JCH y Falk RJ: The pathogenic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Kidney Dis*, 18:188-195, 1991.
16. Serra A y Cameron JS: Renal vasculitis in the aged. En Macías JF y Cameron JS (eds.). *Renal function and disease in the elderly*. Butterworths, London, pp. 321-347, 1987.
17. Furlong TJ, Ibels LS y Eckstein RP: The clinical spectrum of necrotizing glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)*, 66:192-201, 1987.
18. Neild GH, Cameron JS, Ogg CS, Turner DR, Williams DG, Brown CB, Chantler C y Hicks J: Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive glomerular crescent formation. *Q J Med*, 52:395-416, 1983.
19. Serra A y Cameron JS: Clinical and pathologic aspects of renal vasculitis. *Semin Nephrol*, 5:15-33, 1985.
20. Savage COS, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ y Lockwood CM: Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med*, 56:467-483, 1985.
21. Adu D, Howie AJ, Scott DGI, Bacon PA, McGonigle RJS y Michael J: Polyarteritis and the kidney. *Q J Med*, 62:221-237, 1987.
22. Pinching AJ, Lockwood CM, Pussell BA, Rees AJ, Sweny P, Evans DJ, Bowley N y Peters DK: Wegener's granulomatosis: observations on 18 patients with severe renal disease. *Q J Med*, 52:435-460, 1983.
23. Bonet J, Carrasco I, Encabo B, Teixidó J y Caralps A: Glomerulonephritis extracapilar. Adenocarcinoma gástrico. *Nefrología*, XI:537-540, 1991.
24. Droz D, Noel LH, Leibowitch M y Barbanel C: Glomerulonephritis and necrotizing angitis. En Hamburger J, Crosnier J y Grunfeld J (eds.): *Advances in Nephrology*. Year Book, Chicago, pp. 343-363, 1979.
25. Serra A, Encabo B, Romero R, Bonet J, Lauzurica R, Teixidó J y Caralps A: Clinical spectrum of segmental necrotising glomerulitis: ob-

- servations in 16 patients. *Nephrol Dial Transplant* (suppl. 1):88-90, 1990.
26. Akikusa B, Irabu N, Matsumura R y Tsuchida H: Tubulointerstitial changes in systemic vasculitic disorders: a quantitative study of 18 biopsy cases. *Am J Kidney Dis*, 16:481-486, 1990.
 27. Heptinstall RH, Kissane JM, McCluskey RT, Porter KA y Solez K: Polyarteritis (periarteritis) nodosa and rheumatoid arthritis. En Heptinstall RH (ed.): *Pathology of the Kidney*, vol II. Little Brown, Boston, pp. 601-638, 1974.
 28. Frohnert PP y Sheps SG: Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. *Am J Med*, 43:8-14, 1967.
 29. Cameron JS: Renal disease and vasculitis. *Pediatr Nephrol*, 2:490-497, 1988.
 30. Imai H, Nakamoto Y, Hirokawa M, Tetsuo A y Miura AB: Carbamazepine-induced granulomatous necrotizing angitis with acute renal failure. *Nephron*, 51:405-408, 1989.
 31. Neild GH, Cameron JS, Lessof MH, Ogg CS y Turner DR: Relapsing polyarteritis with crescentic glomerulonephritis. *Br Med J*, 1:743-745, 1978.
 32. Fuiano G, Cameron JS, Raftery M, Hartley BH, Williams DG y Ogg CS: Improved prognosis of renal microscopic polyarteritis in recent years. *Nephrol Dial Transplant*, 3:383-391, 1988.
 33. Vallés M, Galicia M, Madrenas J, Carrera M, Morlans M, Fort J, Ferrer E y Piera L: Vasculitis sistémicas con afectación renal predominante. *Med Clin (Barc)*, 88:356-362, 1987.
 34. Rodgers H, Guthrie JA, Brownjohn AM y Turney JH: Microscopic polyarteritis: clinical features and treatment. *Postgraduate Medical Journal*, 65:515-518, 1989.
 35. Kanfer A, Sraer JD, Feintuch MJ, Morel Maroger L, Beaufile Ph y Richet G: Insuffisance rénales aiguë au cours de la périarterite nouvelle. *Nov Presse Méd*, 5:1883-1888, 1976.
 36. Salant DJ, Adler S, Bernard DB y Stilmant MM: Acute renal failure associated with renal vascular disease, vasculitis, glomerulonephritis, and nephrotic syndrome. En Brenner BM y Lazarus JM (eds.): *Acute renal failure*. Churchill Livingstone, New York, pp. 371-490, 1988.
 37. Antiga G, Volpi A, Battini G, Bignotti GC, Giordano F, Meroni M, Minazzi M, Sinico RA y Sesa A: Acute renal failure in a patient affected with Churg and Strauss syndrome. *Nephron*, 57:113-114, 1991.
 38. Sack M, Cassidy JT y Bole GG: Prognostic factors in polyarteritis. *J Rheumatol*, 2:411-420, 1975.
 39. Cohn RD, Conn DL y Ilstrup DM: Clinical features, prognosis, and response to treatment in polyarteritis. *Mayo Clin Proc*, 55:146-155, 1980.
 40. Leib ES, Restivo C y Paulus HE: Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am J Med*, 67:941-947, 1979.
 41. Richart C, Roca Bassols JM y Sais M: Periarteritis nodosa: Estudio de 40 casos. *Med Clin (Barc)*, 78:442-446, 1982.
 42. Scott DGI, Bacon PA, Eliot PG, Tribe CR y Wallington TB: Systemic vasculitis in a District General Hospital, 1972-1980: Clinical and laboratory features, classification, and prognosis in 80 cases. *Q J Med*, 51:292-311, 1982.
 43. Ingelfinger JR, McCluskey RT, Schneeberger EE y Grupe WE: Necrotizing arteritis in acute poststreptococcal glomerulonephritis. Report of a recovered case. *J Pediatrics*, 91:228-232, 1977.
 44. D'Amico G y Sinico RA: Treatment and monitoring of systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* (Suppl.):53-57, 1990.
 45. Cohen Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, Limburg PC, Van der Giessen M, Huitema MG, Kooelnl MI, Hené RJ, The TH, Van der Hem GK, Von dem Borne AEGKR y Kallenberg CGM: Association of autoantibodies to myeloperoxidase with different forms of vasculitis. *Arthritis and Rheumatism*, 33:1264-1272, 1990.
 46. Venning MC, Quinn A, Broomhead V y Bird AG: Antibodies directed against neutrophils (C-ANCA and P-ANCA) are of distinct diagnostic value in systemic vasculitis. *Q J Med*, 77:1287-1296, 1990.
 47. Falk RJ: ANCA-associated renal disease. *Kidney Int*, 38:998-1010, 1990.
 48. Jennette JCH y Falk RJ: Diagnosis and management of glomerulonephritis and vasculitis presenting as acute renal failure. *Medical Clinics of North America*, 74:893-908, 1990.
 49. Andrassy K, Koderisch J, Rufer M, Erb A, Walherr R y Ritz E: Detection and clinical implication of anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis in rapidly progressive glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 32:159-167, 1989.
 50. Cohen Tervaert JW, Van der Woude FJ, Fauci AS, Ambrus JL, Velosa J, Keane WF, Meijer S, Van der Giessen M, The TH, Van der Hem GK y Kallenberg CGM: Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med*, 149:2461-2465, 1989.
 51. Cohen Tervaert JW, Huitema MG, Hené RJ, Sluiter WJ, The TH, Van der Hem GK y Kallenberg CGM: Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet*, 336:709-711, 1990.
 52. MacIsaac AI, Moran JE, Davies DJ, Murphy BF, Georgiou T y Niall JF: Antineutrophil cytoplasm antibody (ANCA) associated vasculitis. *Clin Nephrol*, 34:5-8, 1990.
 53. Serra A, Encabo B, Romero R, Bonal J, Bonet J, Lauzurica R, Teixidó J y Caralps A: Clinical spectrum of segmental necrotizing glomerulonephritis: Observations in 16 patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1 (Supl.):88-90, 1990.
 54. Anónimo: Systemic vasculitis (editorial). *Lancet*, 1:1252-1254, 1985.
 55. Vallés M: Tratamiento de la afectación glomerular en las vasculitis sistémicas. *Nefrología*, 10 (Supl.) 5:46-51, 1990.
 56. Pusey CD, Gaskin G y Rees AJ: Treatment of primary systemic vasculitis. *Apmis* (supl. 19), 98:48-50, 1990.
 57. Segarra A, Vallés M, Vidal MT, Tovar JL y Piera L: Megadosis de 6-metilprednisolona en las vasculitis sistémicas con afectación renal. Estudio prospectivo. *Med Clin (Barc)*, 95:728-731, 1990.
 58. Bolton WK: Use of pulse methylprednisolone in primary and multisystem glomerular diseases. En Robinson RR (ed.). *Nephrology*. Springer, New York, pp. 1464-1473, 1984.
 59. Haubitz M, Frei U, Rother U, Brunkhorst R y Koch KM: Cyclophosphamide pulse therapy in Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant*, 6:531-535, 1991.
 60. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette CH and the glomerular disease collaborative network: Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Ann Intern Med*, 113:656-663, 1990.
 61. Lockwood CM: Autoimmune responses in systemic vasculitis. *Am J Nephrol*, 9 (Supl. 1):30-32, 1989.
 62. Neild GH: Infectious complications in the management of systemic vasculitis and rapidly progressive glomerulonephritis. *Apmis* (Supl. 19) 98:56-60, 1990.
 63. Palmer A, Cairns T, Dische F, Gluck G, Gjorstrup P, Parsons V, Welsh K y Taube D: Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by extracorporeal immunoadsorption, prednisolone and cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*, 6:536-542, 1991.
 64. Wilkowski MJ, Velosa JA, Holley KE, Offord KP, Chu CHP, Torres VE, McCarthy JT, Donadio JV y Wagoner RD: Risk factors in idiopathic renal vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int*, 36:1133-1141, 1989.
 65. Heilman RL, Offord KP, Holley KE y Velosa JA: Analysis of risk factors for patient and renal survival in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*, 9:98-107, 1987.
 66. Woodrow G, Cook JA, Brownjohn AM y Turney JH: Is renal vasculitis increasing in incidence? *Lancet*, 336:1583, 1990.
 67. Gaskin G, Mason PD, Bateson K, Evans DJ, Rees AJ y Pusey CD: Long-term follow-up in 49 patients with microscopic polyarteritis. *Apmis* (Supl. 19), 98:63, 1990.
 68. Egner W y Chapel HM: Titration of antibodies against neutrophil cytoplasmic antigens is useful in monitoring disease activity in systemic vasculitides. *Clin Exp Immunol*, 82:244-249, 1990.