



Protocolo terapéutico de la afectación renal en vasculitis

A. Martín-Gómez^a y M.Á. Frutos^b

^aNefrología. Hospital del Poniente. El Ejido. Almería. ^bHospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

Introducción

Las lesiones renales en las vasculitis sistémicas son responsables de un peor pronóstico y precisan de un abordaje terapéutico individualizado, en función del tipo de vasculitis y del grado de afectación sistémica y

renal. La elección de los fármacos inmunosupresores se basará en criterios de eficacia y tolerabilidad para alcanzar remisiones en la fase aguda y menor incidencia de recidivas durante el mantenimiento o tras él.

Consideraciones generales

Las actuaciones genéricas comunes a todos los tipos de vasculitis con afectación renal incluidas en la clasificación de Chapel Hill (1993) incluyen:

1. Control estricto de la presión arterial preferentemente con fármacos del grupo inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina- antagonistas de los receptores de la angiotensina (IECA-ARA II), excepto en pacientes con estenosis de arteria renal (Takayasu) y recomendaciones sobre factores de riesgo vascular: dislipemia, obesidad, diabetes y tabaquismo.

2. Atención a tratamientos nefrotóxicos (antiinflamatorios no esteroideos [AINE], antibióticos, contrastes) estableciendo medidas de nefroprotección.

3. En el seguimiento son de utilidad hemograma, función renal y sedimento urinario, así como proteinuria de 24 horas. Como monitorización de la actividad, además de hemograma y reactantes de fase aguda (RFA), velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) comunes para todas las entidades, se harán determinaciones inmunológicas específicas de cada patología (C3, C4, CH50, pANCA MPO, cANCA PR3, crioglobulinas) mensuales mientras la enfermedad se encuentra en actividad y en los primeros 18 meses, y trimestrales hasta la remisión clínica. En ningún caso la decisión de tratamiento se basará en los valores de ANCA, si bien son de utilidad en el seguimiento y para detectar recidivas. Luqmani et al desarrollaron cuestionarios adaptados por los estudios del EUVAS, cuyos ítems miden la actividad en el curso de la enfermedad (BVAS)¹ y el daño crónico ocasionado por la enfermedad y los efectos secundarios del tratamiento (VDI)².

4. Otras recomendaciones incluyen hidratación, MESNA y cotrimoxazol. Se deberá valorar también la administración de calcio y vitamina D para la prevención de osteoporosis,

siempre que la función renal lo permita. En mujeres fértiles es obligatorio indicar medidas de anticoncepción durante el tratamiento con inmunosupresores. Los controles de leucocitos durante la administración de ciclofosfamida oral serán semanales durante el primer mes, quincenales durante el segundo y tercero y después mensuales. Si se opta por la ciclofosfamida en pulsos intravenosos, los controles de leucocitos se realizarán entre el décimo y el decimocuarto día.

5. En la vía de administración de ciclofosfamida (CF) existe controversia. Algunos estudios sugieren eficacia similar con menor toxicidad para la vía intravenosa (pulsos de 0,6-0,7 g/m²/3-4 semanas; 15 mg/kg, máximo 1g/m²), si bien condicionan mayor índice de recaídas³. El ensayo CYCLOPS aportará valiosa información al respecto. Cualquiera que sea la vía de administración elegida se deberá ajustar dosis de CF en función de la edad y del filtrado glomerular, con reducciones entre el 50 y 75%.

Tratamiento

Arteritis de Takayasu

Los corticoides orales a 1 mg/kg/día mejoran los síntomas constitucionales, anemia, RFA e incluso la estenosis y consiguiente isquemia tisular en casi la mitad de los pacientes. En el 50% resistente metotrexato, azatioprina, y más recientemente, aunque todavía sin evidencia, micofenolato (MMF) proporcionan buenos resultados; CF o antiTNF para situaciones de refractariedad o múltiples recidivas. No es infrecuente la necesidad de angioplastia o *by-pass* en casos resistentes. La monitorización se hará mediante RFA, eco doppler renal, angio-tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear.

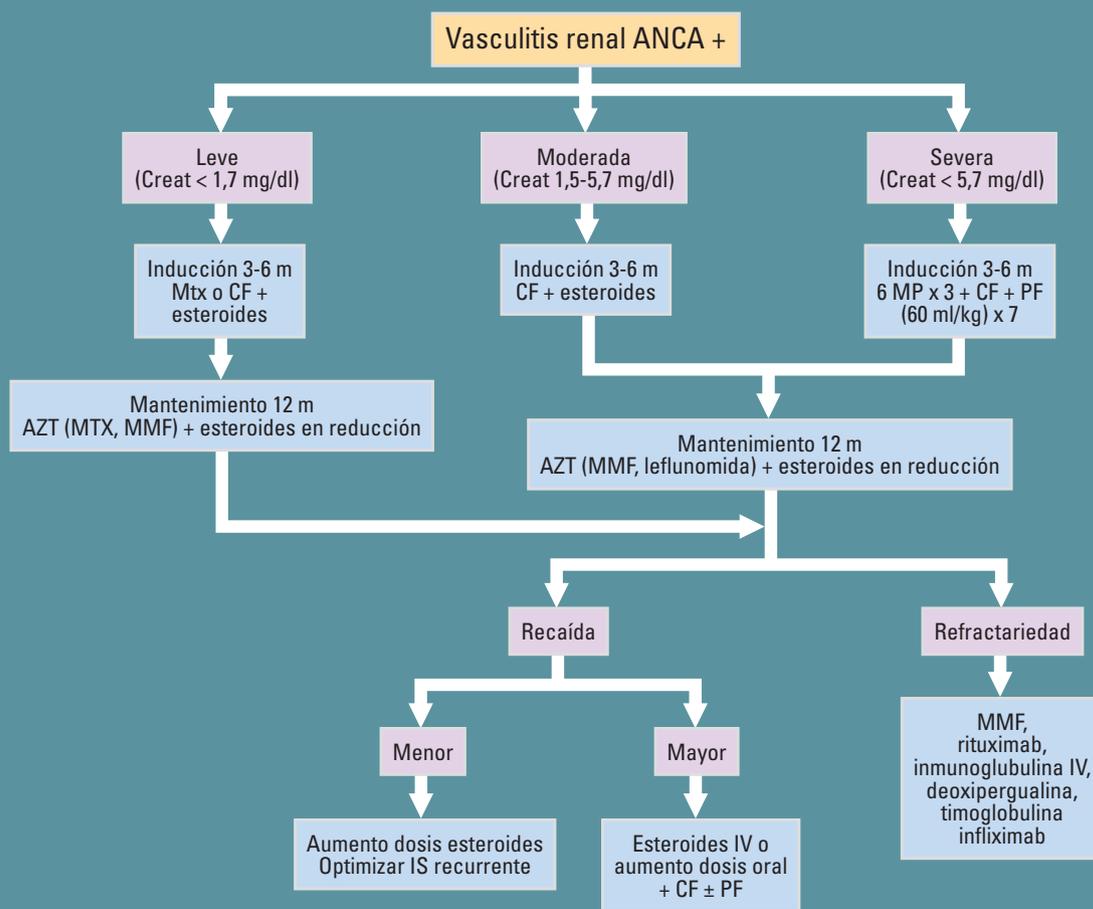


Fig. 1. Algoritmo terapéutico de las vasculitis ANCA (+) con afectación renal.

Dosis esteroides: 1 mg/kg/día durante la primera semana (máximo 80 mg/día). Continuar descendiendo dosis semanalmente a 0,75 (segunda semana), 0,5 (tercera semana) y 0,4 (cuarta semana) para luego hacerlo quincenalmente (0,33 mg/kg/día sexta semana) y mensualmente (0,28 mg/kg/d segundo mes), 0,25 mg/kg/día (tercer mes), 12,5 mg/día (cuarto mes) y continuar con 10 mg/día hasta el decimoquinto mes, cuando se alcanza 7,5 mg/día para mantener hasta los 18 meses. Choques iv: pulsos de 500 mg de 6 MP iv/d x 3 días consecutivos.

6-MP: 6-mercaptopurina; AZT: azatioprina; CF: ciclofosfamida; MMF: micofenolato mofetilo; MTX: metrotexato; PF: plasmaféresis.

Poliarteritis nodosa clásica

La afectación renal se produce como consecuencia de estenosis de arterias intrarrenales con hipertensión arterial renovascular e isquemia glomerular. Supone un signo de mal pronóstico y precisa tratamiento directo con CF en pulsos mensuales y esteroides durante un año. Con ello se logra el control de la enfermedad a corto y largo plazo en más del 90% de los casos. Hay quien prefiere reservar la vía intravenosa para los casos más graves y comenzar con la vía oral a 2 mg/kg/día. Si la enfermedad está asociada al virus de la hepatitis B (hasta en un 50%) el tratamiento se reduciría a esteroides en monoterapia más IFN. Únicamente si lo anterior fallara se com-

plementaría con plasmaféresis. La monitorización se hará con p-ANCA y C3.

Churg-Strauss

Al igual que para la poliarteritis nodosa clásica (PANc), el *French Vasculitis Study Group* consensuó que la afectación renal (creatinina >1,58 mg/dl, proteinuria > 1 g/d) obliga a añadir CF al tratamiento esteroideo⁴. La vía oral o intravenosa queda sujeta a las mismas circunstancias que para la PAN. La duración del tratamiento con CF no queda aún determinada, sin embargo la frecuencia de recaídas se reduce si se mantiene 12 meses. La monitorización se llevará a cabo con MPO-ANCA.

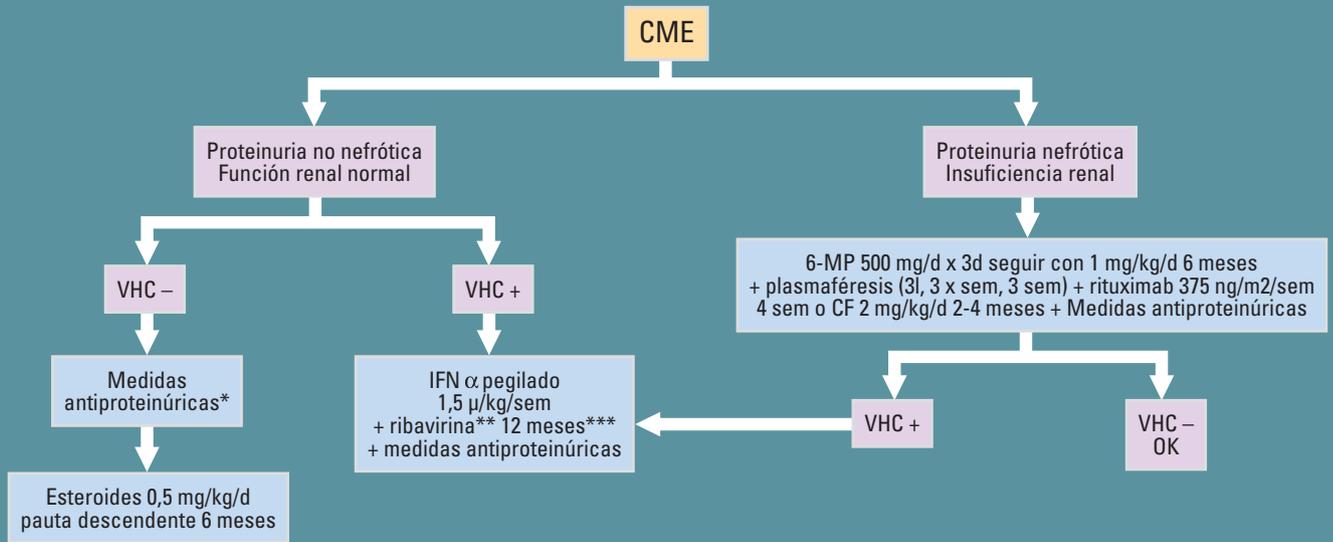


Fig. 1. Algoritmo terapéutico de la crioglobulinemia mixta esencial.

*ARAZ/IECA, estatinas, AAS/HBPM; **dosis de ribavirina ajustadas a función renal; ***continuar con el tratamiento incluso en ausencia de descenso de carga viral de 2 log a la semana duodécima.

Granulomatosis de Wegener

Tres de cada cuatro pacientes presentan sintomatología renal. El tratamiento de inducción durante 3-6 meses con esteroides y CF oral (2 mg/kg/día) consigue remisiones en el 85-100%. A continuación, la CF deberá retirarse e introducir azatioprina (2 mg/kg/día) como terapia de mantenimiento durante 12 a 24 meses, según la tolerancia y evolución⁵. Del estudio REMAIN se espera información sobre la duración del tratamiento inmunosupresor. La plasmaféresis en inducción (7 recambios plasmáticos consecutivos o a días alternos, volumen de 60 ml/kg/sesión, reposición con albúmina al 5%) ha demostrado utilidad en casos graves con hemorragia alveolar y/o insuficiencia renal que precise hemodiálisis⁶⁻⁸. La persistencia de c-ANCA (PR3) tras los 6 meses de la inducción es signo de recaída, sobre todo tras la retirada del tratamiento inmunosupresor, por lo que es un análisis de utilidad. La monitorización se hará con c-ANCA PR3 (fig. 1).

Poliangeítis microscópica

Esteroides y ciclofosfamida han sido, hasta la fecha, el tratamiento estándar de inducción de la poliangeítis microscópica (PM). La administración de pulsos de esteroides previos a la continuación por vía oral depende, al igual que en la granulomatosis de Wegener (GW), de la agresividad de la nefropatía. Tras 6 meses de inducción cerca del 75-90% de

los pacientes alcanzan la remisión, si bien el 30% de los mismos recaerá en los siguientes 5 años. Es preciso determinar mediante estudios prospectivos aleatorizados el tiempo necesario que debieran continuar con el tratamiento de mantenimiento (azatioprina y esteroides seguido o no de esteroides en monoterapia), ya que se han descrito series de pacientes que recaen tras la suspensión del mismo con la pauta actual (12 meses). El uso de la plasmaféresis no está bien definido en esta patología, reservándose para los casos con afectación pulmonar.

Vasculitis limitada al riñón

Entidad no incluida en la clasificación de Chapel Hill al no ser sistémica. El 80% tiene positividad de MPO-ANCA y lesiones renales indistinguibles de casos con GW o PM, por lo que el manejo terapéutico es similar.

Púrpura de Schönlein Henoch

En todos los casos, y como en el resto de las vasculitis con afectación renal, es recomendable la biopsia renal: pacientes con proteinuria superior a 1 g/día y aclaramiento de creatinina entre 50 y 75 ml/min, la terapia con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (12 g/día) durante dos años tiene un grado de recomendación B a la hora de frenar el deterioro de la función renal. El beneficio que pueden

aportar los esteroides orales en este grado de afectación renal está por definir. Pacientes con insuficiencia renal aguda y biopsia renal con semilunas en más del 50% de los glomérulos se están tratando con éxito con corticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis, como otras glomerulonefritis rápidamente progresivas. Sin embargo, existe escasa evidencia al respecto dada la rareza de esta complicación. La monitorización se hará con concentraciones de IgA elevadas en el 35-50% de los pacientes, que se normalizan con la resolución.

Crioglobulinemia

La afectación renal ocurre en un tercio de las crioglobulinemias y casi exclusivamente se trata de la crioglobulinemia mixta tipo II o esencial, manifestada en el 80% de los casos como glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I. Cada vez son más los datos que vinculan esta patología con la infección activa por el virus de la hepatitis C (VHC), con una prevalencia del 91%. El tratamiento varía según la magnitud de la nefritis y la asociación o no con VHC, independientemente del genotipo^{9,10} (fig. 2).

Alternativas terapéuticas al tratamiento estándar en las vasculitis ANCA

Nuevos fármacos como mofetil micofenolato (MMF), timoglobulina, rituximab, infliximab, leflunomida y anti-TNF y terapias biológicas deberán demostrar, además de menor toxicidad, una no inferioridad en su eficacia. Los nefrólogos apenas usan metotrexato por su toxicidad; este fármaco podría valorarse en los pocos casos de afectación renal leve. En la actualidad se están realizando estudios controlados que

permitan sustituir fármacos habituales por otros mejor tolerados, si bien es necesario esperar resultados dado el escaso número de pacientes incluidos.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

1. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994;87:671-8.
2. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997;40:371-80.
3. De Groot K, Adu D, Savage AOS for EUVAS. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:2018-27.
4. Pagnoux C, Coehn P, Mahr A, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with poor prognostic factors. A prospective, randomized, multicenter trial comparing corticosteroids and 6 vs 12 cyclophosphamide pulses. *Art Rheum Dis*. 2003;49:S661.
5. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *N Engl J Med*. 2003;349:36-44.
6. Jayne D, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al on behalf of the European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2180-8.
7. ● Bosh X, Guilbert A, Espinosa G, et al. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *JAMA*. 2007;6:655-69.
8. ● Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology*. 2007;46:1615-6.
9. Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2006;69:436-9.
10. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II cryoglobulinemia. *Blood*. 2003;101:3827-34.