

DE LA PRENSA MÉDICA EXTRANJERA

VASCULITIS SISTÉMICA PRIMARIA

Savage COS, Harper L, Adu D

La patología de la vasculitis incluye la inflamación y la necrosis de las paredes vasculares. La expresión clínica depende del lugar, del tipo y del tamaño de los vasos involucrados, así como de la severidad de la inflamación asociada. Se les atribuye a *Kussmaul* y a *Maier* (1866). La primera descripción macroscópica de arteritis *postmortem*, en la que hicieron referencia a arterias similares a un cordón, aumentadas de tamaño, con proyecciones nodulares. A medida que aumentaba el empleo del microscopio de luz, se hizo más evidente que las pequeñas arteriolas, los capilares y las vénulas también eran susceptibles a la inflamación y la necrosis.

Davson y sus colegas,¹ reconocieron que algunos pacientes presentaban hipertensión e infartos de órganos y que la inflamación afectaba principalmente las arterias musculares-enfermedad conocida actualmente como poliarteritis nudosa clásica.

Otros pacientes se presentaban con una nefritis rápidamente progresiva y morían a causa de insuficiencia renal por compromiso microvascular y glomerular, poliangiitis microscópica-nombrada, anteriormente poliarteritis microscópica.¹ Gra-

dualmente, se describieron los grupos de pacientes con características diferentes a estas variantes de la poliarteritis. Estos estados incluyen la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss, la vasculitis cutánea por hipersensibilidad y la enfermedad de Kawasaki. Junto con estos estados, también se describieron las vasculitis que afectan predominantemente los grandes vasos: la arteritis de Takayasu y la arteritis temporal. Otras vasculitis incluyen la púrpura de Henoch-Schönlein, la enfermedad de Behcet y las vasculitis como un rasgo patológico secundario de otras diversas enfermedades como es la artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico.

Se ha intentado en muchas ocasiones, clasificar las vasculitis. La primera persona que lo intentó fue *Zeek* en 1952, quien clasificó la vasculitis necrotizante en 5 subtipos.² Los intentos posteriores que se basaron en las características clínicas, no fueron muy satisfactorios, por el solapamiento clínico entre síndromes y porque se observó que las características pueden evolucionar con el paso del tiempo. Las clasificaciones que se basaron en el tamaño del conducto afectado -con

granulomas o sin ellos- se anulaban por el hecho de que los síndromes de vasculitis no respetaban los límites en cuanto al tamaño del conducto. No obstante, esta forma de clasificación se ha aplicado en gran medida (panel). La etiología no ha sido una razón poderosa para realizar una amplia clasificación ya que se reconocen unos pocos factores definidos, por ejemplo, la vasculitis por hipersensibilidad secundaria a fármacos, la vasculitis crioglobulinémica en el curso de la hepatitis C, la poliarteritis nudosa asociada a la infección por virus de la hepatitis B, o vasculitis asociada con una neoplasia maligna. Los mecanismos inmunopatogénéticos constituyen un sistema de clasificación alternativo e incluyen la vasculitis por complejos comunes, que *Cochrane* y otros analizaron en animales, en la década de los años 70.³ La vasculitis asociada a enfermedades del tejido conectivo tienen similitudes con la enfermedad mediada inmuno-compleja, pero este mecanismo no permite explicar la mayoría de los tipos de vasculitis en los seres humanos. El depósito de IgA en el riñón o en la piel, ayuda en el diagnóstico de la púrpura de Henoch-Schönlein, a pesar de que el mecanismo de este depósito anormal de IgA aún no se conoce del todo. Nuevas agrupaciones están basadas en anticuerpos contra antígenos de la superficie de las células endoteliales, o componentes de los neutrófilos, los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA); los subgrupos dependen del tipo de antígeno del neutrófilo que se reconozca. Los ANCA han despertado el interés para que se analicen los mecanismos patogénéticos definidos que pueden explicar el daño histico y que pueden ser susceptibles de intervención terapéutica.

El Colegio Americano de Reumatología ha desarrollado un sistema de clasificación que se basa en datos pro-

cedentes de pacientes con enfermedades clásicas completamente desarrolladas.⁴ Este enfoque es útil para los epidemiólogos y posibilita que se hagan comparaciones estandarizadas, pero no ayuda al clínico a hacer un diagnóstico temprano en pacientes específicos.

En 1994, en una conferencia internacional, se acordó un grupo de nombres y de definiciones básicas para las formas más comunes de vasculitis sistémica no infecciosa.⁵ Estos nombres y definiciones han disminuido la confusión acerca de la nomenclatura. Por ejemplo, una glomerulonefritis vasculítica observada en una biopsia renal coloca al paciente dentro del grupo microvascular e intensifica la necesidad de aplicar un tratamiento urgente. La poliangiitis microscópica se diferencia de la poliarteritis nudosa; la vasculitis leucocitoclástica cutánea limitada a la piel, es una entidad única y con el fin de evitar confusión, se renuncia al término de vasculitis por hipersensibilidad igualada anteriormente a la poliangiitis microscópica o a la vasculitis leucocitoclástica cutánea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS VASCULITIS ANCA-ASOCIADAS

En un estudio realizado en el Reino Unido, la incidencia de vasculitis sistémica (excluyéndose la arteritis temporal) fue de 42 por millón anualmente.⁶ En el 50 % de todos los casos de vasculitis, estaban presentes los ANCA, es decir, la granulomatosis de Wegener, la poliangiitis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss. Hay una ligera preponderancia de hombres en la mayoría de las series. Pueden verse afectados los pacientes de cualquier edad, aunque el mayor riesgo lo tienen los caucáseos en edad madura. La mayoría de

TABLA 1. Clasificación de las vasculitis sistémicas primarias

| Tamaño del vaso dominante afectado | Granulomatoso | No granulomatoso |
|------------------------------------|--|--|
| Grande | Arteritis temporal Arteritis de Takayasu | |
| Mediano | | Poliarteritis nudosa clásica Enfermedad de Kawasaki |
| Pequeño | Granulomatosis de Wegener Síndrome de Churg Strauss | Poliangiitis microscópica Púrpura de Henoch-SchÖnlein Vasculitis leucocitóstica cutánea Vasculitis crioglobulinémica esencial |

los pacientes aparecen en los meses de invierno y primavera.

La forma de manifestarse la enfermedad varía y puede afectar cualquier órgano. Muchos pacientes desarrollan la enfermedad teniendo como antecedentes síntomas constitucionales no específicos como malestar, pérdida de peso, fiebre y sudación nocturna. Los síntomas más específicos reflejan el compromiso de órgano mayor.

En el caso de la granulomatosis de Wegener, se observa una predilección por el compromiso de los riñones y de las vías aéreas superior e inferior; la enfermedad que se limita al tracto respiratorio es reconocida fácilmente y puede progresar hasta llegar a convertirse en una enfermedad generalizada.⁷ El compromiso nasal se caracteriza por rinitis inflamatoria y ulceración en la mucosa que con frecuencia lleva a la epistaxis recurrente. La destrucción del cartílago nasal por inflamación granulomatosa provoca la perforación del tabique nasal y la clásica nariz en silla de montar. Es común la sinusitis, que da lugar a la considerable morbilidad; con frecuencia se dañan permanentemente las superficies mucosas y se incrementa la susceptibilidad a las infecciones bacterianas. La región subglótica de la trá-

quea se afecta con frecuencia y puede provocar estenosis traqueal significativa y compromiso respiratorio.

En el 60-80 % de los pacientes se observan síntomas en los pulmones y se incluyen la tos, la disnea, la hemoptisis y el dolor torácico. Las manifestaciones radiológicas características son los nódulos pulmonares, muchos de los cuales muestran cavitación. Puede ocurrir hemorragia pulmonar catastrófica, la cual está asociada con un mal pronóstico a corto plazo. Pueden aparecer conjuntivitis, escleritis, uveítis y aproximadamente, el 50 % de los pacientes tiene alguna forma de compromiso ocular. Resulta particularmente importante el reconocimiento de la proptosis a causa de la formación granulomatosa retro-orbital, por el riesgo de sufrir pérdida visual por isquemia del nervio óptico.

En las series reportadas por *Hoffman* y otros,⁸ el 18 % de los pacientes tenía enfermedad renal cuando se presentó, pero el 77 %, posteriormente desarrolló glomerulonefritis. En muchos casos, la glomerulonefritis progresa rápidamente y provoca insuficiencia renal irreversible. La anormalidad renal inicial más común es la hematuria microscópica, por lo que muchos pacientes no tienen síntomas. La en-

fermedad renal es un fuerte predictor de un desenlace fatal por fallo renal oligúrico. La hematuria macroscópica y el síndrome nefrótico son poco frecuentes.

Son comunes el comprometimiento de la piel con infartos en los pliegues ungueales, los *rash* purpúricos y las úlceras aisladas. El daño neurológico, tanto periférico como central, puede ocasionalmente ocurrir y la mononeuritis múltiple es la manifestación más usual. No nos sorprende, que con frecuencia se demore el diagnóstico, ya que cualquier órgano puede estar comprometido en la vasculitis sistémica. En muchos pacientes, especialmente en aquéllos que no tienen enfermedad renal o pulmonar, la enfermedad puede seguir un curso indolente.

La poliangiitis microscópica tiene muchos rasgos similares a la granulomatosis de Wegener.⁹ Invariablemente se afectan los riñones y son comunes: la hematuria microscópica, la proteinuria y el deterioro en la función renal. Unos pocos pacientes se afectan con hipertensión, la cual es menos severa que en la poliarteritis nudosa clásica. Como en la granulomatosis de Wegener, la enfermedad renal puede empeorar rápidamente, la hemorragia pulmonar puede ser fatal, puede aparecer *rash* cutáneo y la mononeuritis múltiple se observa con poca frecuencia. En contraposición, son menos comunes los síntomas oculares y nasofaríngeos.

En la vasculitis limitada a los riñones, no se observan manifestaciones extrarrenales, sin embargo, pueden aparecer síntomas constitucionales. Esta condición es similar a las manifestaciones renales de la poliangiitis microscópica, la cual se considera una variante de la misma.

El síndrome de Churg-Strauss se diferencia de los vasculítidos antes mencionados por la aparición de asma, la cual, por

lo general, precede al desarrollo de la vasculitis, los infiltrados transitorios en los pulmones, las radiografías del tórax y la eosinofilia sanguínea.¹⁰ La vasculitis con frecuencia afecta la piel, los nervios periféricos (hasta un grado mayor que en la granulomatosis de Wegener y la poliangiitis microscópica) y el tracto gastrointestinal (dolor abdominal y alteraciones en el hábito intestinal). La enfermedad renal no es una característica principal de esta enfermedad, pero se presenta.

La poliarteritis nudosa clásica se observa pocas veces en el Reino Unido y sólo un 14 hasta un 20 % de los pacientes son ANCA positivos. Los rasgos principales de esta enfermedad son los infartos orgánicos, la hemorragia (intestinal, del páncreas y de la vesícula biliar), la neuropatía y la mialgia. A pesar de que en el 50 % de los pacientes se observan alteraciones en el tracto urinario, sólo en el 25 % existe deterioro renal severo.

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

La vasculitis en la poliangiitis microscópica y la granulomatosis de Wegener asociada a la presencia de los ANCA, puede ser una microvasculitis, una arteritis o, en la granulomatosis de Wegener, una arteritis granulomatosa.¹¹

La microvasculitis con frecuencia es el rasgo dominante de la enfermedad sistémica y tiene lugar en los pulmones, en los riñones y en la piel. En los pulmones, hay infiltración de neutrófilos en los capilares, las arteriolas y las vénulas, lo cual provoca hemorragia alveolar diseminada. En el riñón, el proceso afecta primeramente los glomérulos. La aparición temprana de trombosis capilares da lugar a la necrosis segmental en los penachos glomerulares, a la ruptura capilar y a

sagramiento dentro del espacio de Bowman que, a su vez, lleva a la acumulación y a la proliferación de monocitos y células epiteliales y a la formación de crecientes. Eventualmente, el glomérulo se convierte en un remanente contraído y estrangulado que ya nunca será capaz de apoyar la función de su túbulo asociado.¹² La cantidad de inmunoglobulina depositada en los glomérulos, es pequeña, esto es motivo para que se utilice ampliamente el término descriptivo "glomerulonefritis *pauci* inmune". Estas características glomerulares no son específicas de la enfermedad ANCA asociada, pero pueden estar presentes en otras vasculitis de vasos pequeños, como la púrpura de Henoch-Schönlein, además de la IgA en las regiones mesangiales glomerulares que también se observan en esta entidad. En la piel, se observa la vasculitis leucocitoclástica con infiltración neutrofílica, dentro y en los alrededores de los vasos, acompañada de fragmentación de los núcleos de leucocitos.¹¹

En las enfermedades ANCA asociadas, también se afectan las arterias de mediano y pequeño tamaño. La necrosis fibrinoide, la inflamación y la destrucción de la pared arterial, son procesos similares a los que se observan, en la poliarteritis nudosa clásica. La vasculitis granulomatosa se observa, ocasionalmente, en la granulomatosis de Wegener y en el síndrome de Churg-Strauss y afecta los vasos de mediano tamaño -usualmente con trombosis. En el pulmón, aparecen con frecuencia focos granulomatosos necróticos de gran tamaño, cerca de los vasos afectados. Estos focos granulomatosos por lo general son agregados inflamatorios definidos por la enfermedad, con centros necróticos, que se diferencian claramente de los que se presentan en la sarcoidosis o la tuberculosis. Los granulomas renales, descritos originalmente por Wegener, es probable que

sean glomérulos necróticos enteros. Las lesiones vasculíticas, tanto glomerulares como vasculares, pueden sanar, pero dejan los tejidos con alteraciones cicatrizales que perturban su funcionamiento. El objetivo principal de la terapéutica es impedir que el tejido se dañe de manera irreversible.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

En la investigación de los pacientes con sospecha de vasculitis, resulta importante establecer la extensión que tiene la lesión de órganos vitales, en particular los pulmones y los riñones. La presencia de hemorragia pulmonar con deterioro en la oxigenación, los infiltrados en las radiografías del tórax y un creciente K_{co} (factor de transferencia para el monóxido de carbono), la oliguria y la presencia de creatinina en plasma por encima de 500 mmol/L, constituyen manifestaciones ominosas. Para confirmar si están comprometidos los ojos, los oídos, la nariz o la garganta, puede que sea necesario realizar la endoscopia especializada o investigaciones con lámpara de hendidura.

Durante la fase activa del proceso vasculítico se alteran los reactantes de fase aguda como la eritrosedimentación y la proteína C reactiva, como marcadores no específicos de la inflamación. También pueden presentarse elevadas concentraciones del antígeno del factor von Willebrand en respuesta a la inflamación aguda y como indicador del daño vascular, porque éste se almacena en gránulos endoteliales que se liberan por estimulación o daño vascular.

Se conoce que ciertos tipos de vasculitis sistémica activa, como la granulomatosis de Wegener, la poliangiitis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss están asociados con la presencia de ANCA.¹³ Se reconocen 2 antígenos prin-

cipales para los ANCA: proteínasa 3(PR3) y mieloperoxidasa (MPO), aunque se han descrito otros.¹⁴ La combinación de PR3-ANCA con neutrófilos normales fijados con acetona en los estudios de inmunofluorescencia indirecta produce una tinción citoplásmica granular típica, de ahí el viejo término citoplásmico (C)-ANCA. En contraposición, el (MPO)-ANCA produce una tinción perinuclear, (P)-ANCA. Las especificidades de estos anticuerpos deben confirmarse mediante la prueba estándar ELISA, ya que el empleo combinado de la inmunofluorescencia indirecta y el ELISA permite lograr una especificidad diagnóstica del 99 % (Proyecto de la Unión Europea para estandarización de los ANCA).

Las causas secundarias de la vasculitis y otras causas de los síndromes pulmonares/renales deben excluirse con investigaciones que incluyan anti DNA de doble cadena y anticuerpos antimembrana basal glomerular. A todos los pacientes se les debe realizar un estudio completo por la conocida presencia simultánea de ANCA y anticuerpos antimembrana basal glomerular, ya que estos pacientes suelen seguir la historia natural del síndrome de *Goodpasture* con un peor pronóstico para su recuperación funcional cuando el riñón está severamente dañado.

La regla de oro para hacer un diagnóstico positivo de vasculitis sigue siendo el descubrimiento histológico de la necrosis fibrinoide y de la inflamación vascular, observados en la biopsia de tejido afectado, por ejemplo, la nariz, el pulmón, la piel o el riñón, o dentro del tejido renal, una glomerulonefritis necrotizante segmentaria/focal. Por tal motivo, con frecuencia, la base para realizar el diagnóstico es el desarrollo de manifestaciones típicas en un paciente con una biopsia compatible y ANCA positivo. Acerca del 10 %

de todos los pacientes con vasculitis, son ANCA negativo; los ANCA son más comunes en los individuos con granulomatosis de Wegener limitada al tracto respiratorio superior.

TRATAMIENTO

Antes de aparecer el tratamiento inmunosupresor, el pronóstico de la granulomatosis de Wegener se limitaba a una tasa de mortalidad anual reportada del 80 %. A pesar de que la terapia, en la cual se emplean solamente los corticosteroides, puede disminuir y mejorar temporalmente los síntomas de las vías aéreas superiores y sistémicas, no logra controlar la enfermedad pulmonar o renal.

A principios de la década de los 70, *Fauci* y otros, del Instituto Nacional de Salud, en Bethesda, descubrieron una remisión completa en el 93 % de los pacientes con granulomatosis de Wegener, al emplear dosis elevadas de prednisolona y ciclofosfamida. Los regímenes que se utilizan para tratar las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA, se basan en estos hallazgos iniciales. No obstante, un análisis actualizado realizado en 1992 a los pacientes del Instituto Nacional de Salud, los cuales habían sido tratados con un protocolo "estándar", hizo que se fijara la atención en la mortalidad y la morbilidad asociadas con las complicaciones por el tratamiento y el progreso de la enfermedad.⁸ A la mayoría de los pacientes se les trató con ciclofosfamida (2 mg/kg diariamente hasta un máximo de 5 mg/kg para detener el rápido progreso de la enfermedad) y con prednisolona (1 mg/kg diario), para lograr la remisión. Los pacientes continuaron recibiendo tratamiento con ciclofosfamida durante al menos 1 año, después que se

logró en ellos la remisión, y entonces se redujo la dosis a 25 mg cada 2 ó 3 meses. Se continuó suministrando prednisolona durante 4 sem, luego se disminuyó la dosis de forma gradual, en los próximos 1 a 3 meses, hasta 60 mg en días alternos y, posteriormente, se redujo hasta que los pacientes recibieron sólo la ciclofosfamida si lo requerían los indicadores clínicos. En el 75 % de los pacientes se produjo la remisión completa y en el 16 % una remisión parcial, pero en el 50 % de los pacientes se produjeron recaídas. Se observó un 43 % de incidencia de efectos secundarios a causa de los medicamentos suministrados. Los riesgos que tiene la terapia a largo plazo con ciclofosfamida están relacionados con la dosis acumulativa e incluyen la cistitis hemorrágica, el carcinoma en la vejiga, el linfoma, la infertilidad, la supresión de la médula ósea y la mielodisplasia. El riesgo de contraer alguna infección estuvo relacionado con el tratamiento con corticosteroides. La severidad de los efectos secundarios ha inducido a otros a utilizar dosis inferiores o períodos más cortos de administración de ciclofosfamida y prednisolona. No obstan-

te, debemos enfatizar que existen datos no publicados acerca de estudios controlados, de gran dimensión que valoran los diferentes regímenes utilizados para lograr la remisión en los pacientes.

En nuestra propia unidad, nos proponemos inducir la remisión de la enfermedad, empleando ciclofosfamida oral en una dosis de 2 mg/kg diariamente (la dosis se reduce en los pacientes con más de 60 años de edad o si el cálculo de células blancas se encuentra por debajo de $4 \times 10^9/L$) y prednisolona, en una dosis de 1 mg/kg diariamente. La dosis con esteroide se reduce invariablemente en los siguientes 6 meses hasta 10 mg diarios. Una vez que se logra la remisión, lo que ocurre con frecuencia entre 4 y 6 meses, se sustituye la ciclofosfamida por azatioprina (2 mg/kg/d) y se continúa el suministro de prednisolona (tabla 2). Otros clínicos utilizan vías similares basándose en la dosis diaria de ciclofosfamida oral para lograr la remisión, cambian para la azatioprina y logran así mantener la remisión.¹⁵ Cuando está en peligro la pérdida de la función del órgano vital, por ejemplo, comprometi- miento severo de los riñones o los pulmo-

TABLA 2. Tratamiento de la vasculitis

| | Agente citotóxico | Corticosteroides |
|-----------------------------------|--|---|
| Terapia de inducción 4-6 meses | Ciclofosfamida 2 mg/kg/d por vía oral (máx 150 mg) se reduce la dosis en 25 mg si > de 60 años WBC debe ser > $40 \times 10^9/L$ | Prednisolona 1 mg/kg/d (máx 80 mg); se reduce semanalmente hasta 10 mg/d durante 6 meses |
| Terapia mantenida 6-24 meses | Azatioprina 2 mg/kg/d | Prednisolona 5-10 mg/d |
| Terapia escalada | La enfermedad aguda severa con creatinina > 500Fmol/L o hemorragia pulmonar. Considerar tratamiento con 7-10 intercambios de plasma durante 14 d como por ejemplo, 60 mL/kg de plasma se intercambian en el 4,5 % o 5 % de la solución de albúmina humana o considerar 3 variaciones en la cantidad de metilprednisolona 15 mg/kg/d durante 3 d. Estos pacientes (si tienen más de 60 años de edad) pueden necesitar también 2,5 mg/kg/d de ciclofosfamida | |

WBC: Cálculo o conteo de células sanguíneas blancas.

nes, la terapia intensiva puede también incluir 3-4 L de intercambios de plasma, en 7 hasta 10 ocasiones, o metilprednisolona en dosis de hasta 15 mg/kg/d durante 3 d.

Se han desarrollado regímenes alternos como un intento por reducir la morbilidad asociada con el tratamiento aplicado. Se ha utilizado la ciclofosfamida intravenosa en dosis elevada y se han obtenido con ello, diversos resultados.¹⁶ Se ha utilizado la ciclosporina para tratar a algunos pacientes, pero no se ha probado claramente su beneficio. En el estudio realizado por *Sneller et al.*¹⁷ se observó que una dosis baja de metotrexato administrada semanalmente en combinación con los corticosteroides, resultó ser beneficiosa para los pacientes que no toleraban la ciclofosfamida y para aquéllos cuya vida no estaba en peligro.

En los pacientes que no tuvieron respuestas ante las terapias convencionales, se ha defendido el uso de la inmunoglobulina por vía intravenosa. *Jayne et al.*¹⁸ observaron mejoría en 26 pacientes con vasculitis sistémica después de aplicarles el tratamiento con inmunoglobulina por vía intravenosa, 13 lograron la completa remisión. Se mantuvo su beneficio durante 12 meses en 18 pacientes.¹⁸ Sin embargo, *Richter et al.*,¹⁹ mostraron que había mejoría en el 60 % de los pacientes a los que se les trató con inmunoglobulina intravenosa, pero ninguno de ellos logró la completa remisión. Las preocupaciones que existen en relación con este tratamiento, incluyen la nefrotoxicidad reversible, particularmente si la creatinina en suero se encuentra por encima de 200 mmol/L y el riesgo de que se transmitan virus, como es por ejemplo el de la hepatitis C. Las diferencias entre los diversos estudios, en cuanto a la eficacia del tratamiento aplicado, puede reflejar las variaciones que existen en los preparados de inmunoglobulina.

Otras terapias experimentales incluyen el empleo de la globulina antitimocito o anticuerpos monoclonales contra los linfocitos T. Se han indicado protocolos especiales para los pacientes con vasculitis asociada con el virus de la hepatitis B, en los que la terapia incluye el empleo del interferón-alfa.²⁰

No todas las manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener requieren del tratamiento inmunosupresor agresivo. La enfermedad aislada del *sinus* o tracto respiratorio superior puede responder al co-trimoxazol administrado solo o en combinación con azatioprina o corticosteroides.²¹ No obstante, el co-trimoxazol administrado solo, no tiene una función específica en el tratamiento de la granulomatosis de Wegener renal o generalizada activa.

PRONÓSTICO

Más del 80 % de los pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangiitis microscópica logran sobrevivir por más de 5 años. Se observa una evidente mortalidad después de su aparición, especialmente en aquellos pacientes con hemorragia pulmonar y en los de edad avanzada que tienen insuficiencia renal severa. A pesar de producirse aumento en la tasa de supervivencia a largo plazo, se logra la remisión sólo en una pequeña cantidad de pacientes y muchos experimentan una o más recaídas. Puede surgir la invalidez a largo plazo a causa de cicatrices irreversibles producto del daño en el tejido (es decir, insuficiencia renal o estenosis subglótica). Las recaídas por lo general son más moderadas que la propia enfermedad cuando aparece inicialmente, en cuanto a que no se ve amenazada la función del órgano vital. No obstante, la cantidad de pacientes que

tienen una recaída, se incrementa a medida que se prolonga el seguimiento y puede ocurrir una recaída incluso 10 años después de haberse hecho el diagnóstico. Aproximadamente, el 50 % de los pacientes con vasculitis de pequeños vasos, sufrirán al menos una recaída en un período de 4 a 5 años después de recibir el tratamiento inicial,²² y este riesgo aumenta en aquellos pacientes en los cuales fueron positivos los resultados en la prueba realizada para detectar la presencia de los ANCA. Las recaídas pueden ocurrir producto de infecciones intercurrentes, pero queda por confirmarse que los pacientes que albergan de manera crónica en la nariz el *Stafilococcus aureus* tienen una elevada tasa de recaídas.²³

No existe consenso general con respecto a cuál es la mejor terapia para tratar las recaídas. En aquellos pacientes que aún se encuentran recibiendo la terapia inicial pueden controlarse las recaídas moderadas con un incremento temporal en la dosis de prednisolona. Las recaídas de mayor proporción puede que requieran de un retorno al empleo de la terapia de inducción inicial (tabla 2). Se ha defendido, en situaciones como ésta, el empleo de ciclofosfamida intravenosa con pulsación intermitente, pero aún no está claro si tuvo una eficacia mayor que la terapia oral diaria.

La aparición de recaídas implica que la vasculitis no puede curarse con estos regímenes de tratamiento y que es necesario llevar un seguimiento a largo plazo. Además, muchos pacientes tienen recaídas después que se reduce o se discontinúa el tratamiento. Existe un conflicto entre la necesidad de reducir la posibilidad de recaídas con el empleo de inmunosupresores a largo plazo y la necesidad de disminuir los efectos secundarios que produce la ciclofosfamida y los corticosteroides. El

debate continúa entre los médicos que están a favor de los períodos iniciales (durante 12 meses o más) de ciclofosfamida y los médicos que prefieren períodos más cortos para inducir la remisión (de 4 a 6 meses). Existe la tendencia en toda Europa, a utilizar los períodos más cortos de tratamiento con ciclofosfamida, sobre la base de que los períodos más prolongados no son más eficaces en cuanto a provocar la remisión y no reducen el riesgo de recaídas posteriores. Se esperan los resultados de una prueba controlada realizada en Europa.

El dilema de cuáles fármacos deben emplearse para lograr mantener con seguridad y a largo plazo la remisión en los pacientes con vasculitis, constituye el asunto principal de las pruebas colaboradoras planificadas que se realizan en Europa. Mientras tanto, es conveniente y razonable mantenerse suministrándoles azatioprina a los pacientes, reduciéndoles gradualmente la dosis de prednisolona durante al menos 2 años después de lograrse la remisión inicial. Algunos clínicos están a favor de mantener dosis bajas indefinidas de azatioprina con prednisolona o sin ésta. Un estudio realizado sugirió que el mantener el tratamiento con co-trimoxazol reducía la frecuencia de las recaídas de la granulomatosis de Wegener después de provocar la remisión.²⁴

VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Los retos que enfrentan los clínicos con los pacientes que sufren vasculitis incluyen la valoración de la actividad de la enfermedad clínica en una etapa inicial, la necesidad de distinguir la enfermedad activa de la invalidez a causa de cicatrices no restablecidas y el uso adecuado de la tera-

para mejorar la calidad de vida de cada individuo. La actividad de la enfermedad puede valorarse utilizando para ello el índice de actividad de la vasculitis de Birmingham,²⁵ y el índice de daños por vasculitis, se ha ideado para medir el impacto acumulativo de las cicatrices derivadas de los efectos de la enfermedad o la terapia.²⁶ Tanto el índice de actividad de la vasculitis como el de daños por vasculitis, pueden utilizarse con la forma corta 36(SF36), medida de la calidad de vida. Estos medios brindan la posibilidad de hacer una valoración general de la enfermedad y de su impacto y pueden utilizarse para controlar el progreso y la respuesta ante la terapia aplicada.²⁷

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Aún no se han podido identificar, los factores etiológicos precisos, para las vasculitis asociadas con la presencia de ANCA, pero se sospecha de la participación de factores ambientales y polimórficos. A pesar de los rasgos autoinmunes potentes en la vasculitis, no existe un consenso acerca de las asociaciones con el lugar, pero se ha sugerido que existen asociaciones con polimorfismos del gen α_1 antitripsina²⁸ y con las variaciones polimórficas del receptor tipo IIa para detectar la IgG (Fc γ RIIa).²⁹ Como se cuenta con un pequeño número de pacientes, ha de confirmarse la validez de estos estudios, pero resultan de interés ya que pueden reflejar las irregularidades potenciales relacionadas con la enfermedad, dentro del sistema inmune. Estas irregularidades u otras similares del sistema inmunológico, pueden contribuir al desarrollo de los ANCA y de anticuerpos contra los neutrófilos, o de ambos y así provocar lesión vascular o en el tejido. La idea

de que los ANCA pueden ser patogenéticos proviene inicialmente de estudios clínicos que sugieren que existe una correlación entre las concentraciones de ANCA y la actividad de la enfermedad.³⁰

Al nivel celular, hay pruebas que confirman que los ANCA pueden estimular tanto el esfuerzo respiratorio con producción de especies reactivas de oxígeno, como la desgranulación de neutrófilos y que, tanto la porción Fab de antígenos específica del anticuerpo, como la cola Fc, que compromete al receptor Fc, resultan necesarias para esta actividad. Teóricamente, las propiedades del anticuerpo (por ejemplo, subclase, especificidad) o del neutrófilo (por ejemplo, polimorfismos del receptor Fc) podrían determinar la fuerza con que se produce esta respuesta. Además, el proceso ocurre más fácilmente, si los neutrófilos están estimulados por las citosinas inflamatorias, como es el factor de necrosis tumoral. Una posible consecuencia que puede tener la activación de neutrófilos por los ANCA, podría ser la lesión en el endotelio cuando los neutrófilos estimulados por citosinas, se adhieren al endotelio activado por citosinas, como un preludio a la transmigración en el interior de los tejidos. Se considera que esta lesión en el endotelio, precede y promueve las lesiones vasculíticas. En las ratas de Brown Norway inmunizadas con mieloperoxidasa, para inducirles anticuerpos y en cuyos riñones se introdujo una mezcla de extracto enzimático lisosomal neutrófilo y peróxido de hidrógeno, se comprobó que las lesiones de tipo vasculíticas pueden desarrollarse cuando se daña la membrana basal glomerular (y se supone que sean las células endoteliales) por la presencia de los ANCA circulantes y, como consecuencia, por la activación local de neutrófilos.³¹

La confirmación de estas hipótesis, permitirá desarrollar nuevos agentes tera-

péuticos. Otros procesos también pueden contribuir a que se produzca una lesión vascular; los anticuerpos unidos a las células endoteliales vasculares pueden activar las células endoteliales o lesionarlas,³² reclutar las células T en las lesiones vasculíticas,³⁵ o deteriorar la inactivación de la proteinasa³ con la α 1-antitripsina.

EL FUTURO

Las terapias hasta el momento utilizadas son empíricas o se basan en pruebas con pequeño número de pacientes. Las pruebas clínicas que organiza la Unión Europea, constituyen prácticas actuales de prueba y pretensión para determinar cuál es el mejor empleo que se le puede dar a los medicamentos disponibles.³⁴ Los mecanismos que abarcan la etiología y la patogénesis de estas enfermedades son

motivo de intenso estudio en la actualidad, con la esperanza de que los descubrimientos posteriores permitan el empleo de terapias más eficaces y mejor definidas para tratar a los pacientes con vasculitis aguda o crónica.

Si desea mayor información acerca de los grupos de apoyo a los pacientes con vasculitis tanto al nivel nacional como regional, dentro del Reino Unido, contacte con: la señora S. Fisher, Stuart Strante Trust, 14 Elthorne Way, Newport Pagnel, Bucks MK16, OJH, UK.

Si desea mayor información acerca de los coordinadores nacionales en Europa con respecto a "Las pruebas clínicas del tratamiento de la vasculitis", contacte con el Dr. N. Rasmussen, Departamento de Otolaringología, Rigshospitalet, Bleg-damsvej 9, DK-2100 Copenhagen, Denmark.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davson J, Ball J, Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. *QJM* 1948;17:175-205
2. Zeek PM. Periarteritis nodosa: a critical review. *Am J Clin Pathol* 1952;22:777-90.
3. Cochrane CG, Koffler D. Immune complex disease in experimental animals and man. *Adv Immunol* 1973;16:185-264.
4. Hunder HH, Arend WP, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: introduction. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065-67.
5. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
6. Scott DG, Watts RA. Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994;33:897-99.
7. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
8. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
9. Savage COS, Winearis CG, Evans DJ, Ress AJ, Locwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *QJM* 1985;56:467-83.
10. Lanham JG, Churg J. Churg-Staruss syndrome. In: Churg A, Churg J, eds. *Systemic vasculitides*. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers, 1991:101-20.
11. Churg J, Churg A. Idiopathic and secondary vasculitis: a review. *Mod Pathol* 1989;2:144-60.
12. Adu D, Howie AJ. Vasculitis in the kidney. *Current Diag Pathol* 1995;2:73-77.
13. Gross WL, Hauschild S, Mistry N. The clinical relevance of ANCA in vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1993;93(suppl 1):7-11.
14. Zhao MH, Jones SJ, Lockwood CM. Bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) is an important antigen for antigen-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1995;99:49-56.
15. Gaskin G, Pusey CD. Systemic vasculitis: In: Cameron JS, Davison AM, Grunfeld J, Kerr DNS, eds. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford: Oxford University Press, 1992:612-36.

16. Reinhold-Keller E, Kekow J, Schnabel A, et al. Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titre on the response to pulse cyclophosphamide therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:919-24.
17. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS. An analysis of forty-two Wegener's granuloma-tosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum* 1995;38:608-13.
18. Jayne DR, Lockwood CM. Pooled intravenous immunoglobulin in the management of systemic vasculitis. In: Gross WL, ed. *ANCA-associated vasculitides*. London: Plenum Press, 1993;469-72.
19. Richter C, Schnabel A, Csernok E, De Groot K, Reinhold-Keller E, Gross WL. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1995;101:2-7.
20. Guillevin L, Lhote F, Sauvaget F, et al. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. *Ann Rheum Dis* 1994;53:334-37.
21. Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H, Nolle B, Heller M, Gross WL. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *QJM* 1996;89:15-23.
22. Gordon M, Luqmani RA, Adu D, et al. Relapses in patients with a systemic vasculitis. *QJM* 1993;86:779-89.
23. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12-17.
24. Stegeman CA, Tervaert JW, De Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1996;335:16-20.
25. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotising vasculitis. *QJM* 1994;87:671-78.
26. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index (VDI) for the standardised clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* (in press).
27. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): 1 conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
28. Esnault VLM, Testa A, Audrain M, et al. Alpha 1-antitrypsin genetic polymorphism in ANCA-positive systemic vasculitis. *Kidney Int* 1993;43:1329-32.
29. Porges AJ, Redecha PB, Kimberly WT, Csernok E, Gross WL, Kimberly RP. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies engage and activate human neutrophils via Fc gamma RIIa. *J Immunol* 1994;153:1271-80.
30. Pall AA, Savage COS. Mechanism of endothelial cell injury in vasculitis. *Springer Semin Immunopathol* 1994;16:23-37.
31. Brouwer E, Huitema MG, Klok PA, et al. Antimyeloperoxidase associated proliferative glomerulonephritis: an animal model. *J Exp Med* 1993;177:905-14.
32. Carvalho D, Savage COS. Cytokines, adhesion molecules, antiendothelial cell autoantibodies and vascular disease. *Cardiovascular Pathol* 1996;5:350-67.
33. Griffith ME, Coulthart A, Pusey CD. T cell responses to myeloperoxidase (MPO) and proteinase 3 (PR3) in patients with systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1996;103:253-58.
34. Rasmussen N, Jayne DR, Abramowitz D, et al. European therapeutic trials in ANCA-associated systemic vasculitis: disease scoring, consensus regimens and proposed clinical trials. *Clin Exp Immunol* 1995;101(suppl 1):29-34.