

# VASCULITIS SISTÉMICAS Y RIÑÓN: APROXIMACIÓN TEÓRICO-PRÁCTICA PARA EL CLÍNICO.

**Dr. Juan José Ríos Valbuena.** Médico general universidad del Tolima. Residente de medicina interna III año, Universidad Nacional de Colombia.

**Dr. Jorge de Jesús Cantillo Turbay.** Médico Internista Nefrólogo. Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia. Director Médico Unidad Renal, USS Occidente de Kennedy. Profesor Clínico, Facultades de Medicina, Universidad de la Sabana y Universidad El Bosque. Nefrología Clínica Ambulatoria, USS el Tunal, Bogota DC.

**Dra. Kateir Mariel Contreras Villamizar.** Médica Internista Nefróloga. Profesora Asistente, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia. Nefróloga, Hospital Universitario San Ignacio.

**Srta María José Cantillo Vargas,** estudiante Carrera Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

## Importancia

A la hora de abordar las múltiples facetas de la enfermedad sistémica (infecciosa, autoinmune, endocrinológica, etc.) y el grado de compromiso que puede conferir a la estructura y funcionamiento renal, se hace necesario para el clínico recordar que las vasculitis sistémicas se corresponden con un apartado si bien complejo, de importancia creciente dadas las características a menudo catastróficas a las que puede conllevar desde el punto de vista socioeconómico y poblacional en caso de no ser identificada (enfermedad renal crónica, requerimiento de diálisis, infecciones, muerte, entre otras). Por todo lo anterior en el presente capítulo se hará referencia de manera general a las vasculitis sistémicas, destacando aspectos básicos: definición, clasificación, enfoque diagnóstico, ayudas diagnósticas y medidas generales de manejo al alcance del personal médico en entrenamiento y aquel que ya se encuentra en ejercicio de su profesión.

## Definición y clasificación

Desde el punto de vista práctico, las vasculitis son definidas por la presencia de actividad inflamatoria, caracterizada por invasión de leucocitos a las paredes de los vasos sanguíneos, daño reactivo a estructuras murales, pérdida de la integridad de la pared, llevando a sangrado y compromiso de la luz, pudiendo resultar en isquemia y necrosis distal al fenómeno descrito (1). De acuerdo con la etiología, pueden caracterizarse como un proceso primario o desencadenado por enfermedades subyacentes.

Actualmente existe un consenso internacional de clasificación para las vasculitis sistémicas (2) conocido como el **Chapel Hill Consensus Conference 2012** (previa de 1994). En la nueva versión, realiza una revisión de las definiciones (**tabla 1**), resalta la puesta en desuso de los epónimos para algunas de estas enfermedades e instaura nuevas denominaciones; poliangeítis con granulomatosis (antes granulomatosis de Wegener), poliangeítis con granulomatosis eosinofílica (enfermedad de Churg-Strauss), vasculitis por IgA (antes púrpura de Henoch-Schönlein), vasculitis anti-C1q, nombre alternativo a la vasculitis urticarial hipocomplementémica y el uso de vasculitis crioglobulinémica en lugar de vasculitis crioglobulinémica esencial. Adicionalmente se establece de forma clara el término vasculitis asociadas a ANCA (anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo) que abarca las tres entidades clínicas ya conocidas por dicha asociación.

## Nombres para las vasculitis adoptados por el Chapel Hill Consensus Conference 2012

De grandes vasos	Arteritis de Takayasu, Arteritis de células gigantes.
De medianos vasos	Poliarteritis nodosa, Enfermedad de Kawasaki
De pequeños vasos	<b>Asociadas a ANCA</b> Poliangeítis microscópica Granulomatosis con poliangeítis Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis <b>Asociadas a complejos inmunes</b> Enfermedad contra la membrana basal glomerular Vasculitis crioglobulinémica Vasculitis asociadas a IgA Vasculitis anti-C1q
De vasos variables	Síndrome de Behcet Síndrome de Cogan
De órgano único	Vasculitis leucocitoclástica cutánea Arteritis cutánea Vasculitis primaria de sistema nervioso central Aortitis aislada Otras
Asociada con enfermedad sistémica	Sarcoidosis, Lupus, Reumatoides, otras
Asociadas con etiología probable	Vasculitis crioglobulinémica asociada con hepatitis C Vasculitis asociada con hepatitis B Aortitis asociada con sífilis De complejos inmunes asociada con medicamentos Vasculitis ANCA positiva asociada a medicamentos Asociada a cáncer Otras

**Tabla 1:** Nombres para las vasculitis adoptados por el Chapel Hill Consensus Conference 2012 (adaptado y traducido al español). John Wiley & Sons, Inc. Copyright © 2013 por el colegio americano de reumatología. Todos los derechos reservados.

A continuación se hará un abordaje general de las vasculitis de grande, mediano y pequeño vaso (**figura 1**) dado su mayor impacto sobre la vasculatura renal y por ende, su mayor relevancia para la presente revisión.

### Vasculitis de gran vaso

Se enumeran en este apartado a las vasculitis que afectan de forma dominante grandes arterias como la aorta y sus ramas principales, aún cuando la vasculatura de cualquier tamaño puede ser afectada (2). Clásicamente se incluyen en este grupo, a **la arteritis de Takayasu** y **la arteritis de células gigantes**, teniendo la primera, predilección por las arterias que suplen las extremidades y la segunda por las ramas extracraneales de la

carótida interna, en algunos casos, condicionando la presencia de polimialgia reumática en su espectro clínico (3).

La arteritis de Takayasu compromete de forma predominante a mujeres jóvenes entre los 10 y 40 años con una relación de 9:1, siendo más frecuentemente vista en Asia. La arteritis de células gigantes afecta mujeres mayores de 50 años con una relación 4:1 ocurriendo con mayor frecuencia en población de ascendencia europea del norte (3).

Desde el punto de vista histopatológico los hallazgos vasculares incluyen en las dos entidades: arteritis con infiltración transmural de linfocitos, monocitos, polimorfonucleares y células multinucleadas (4). Es de destacar que en la fase crónica se evidencia fibrodisplasia intimal con cicatrización medial que puede resultar en estenosis vascular severa u obliteración luminal total que para el caso de la arteria renal (más frecuente en arteritis de Takayasu) condicionaría la presentación de hipertensión renovascular (5).

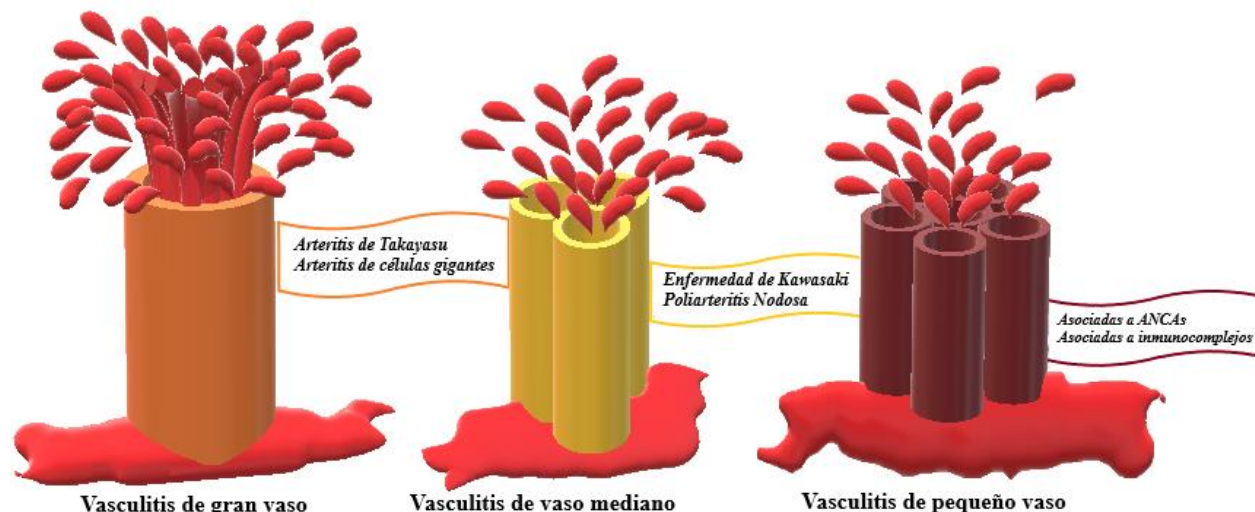
**Las manifestaciones clínicas** en principio incluyen, síntomas constitucionales tales como fiebre, artralgias y pérdida de peso para ambos casos. En la arteritis de Takayasu, se destaca la aparición de pulsos reducidos en extremidades, soplos vasculares y claudicación intermitente, entre tanto que en la arteritis de células gigantes, es la cefalea el síntoma principal, junto a sensibilidad a la palpación de la arteria temporal, nodularidad y disminución del pulso en 50% de los casos. Otras anomalías son la amaurosis bilateral, sordera, disfunción lingual, claudicación mandibular e intermitente con pulsos periféricos disminuidos. En la asociación con polimialgia reumática, se asocia rigidez y mialgias a nivel de cuello, cadera y hombros (3).

**El compromiso renal**, es mucho más frecuente con la arteritis de Takayasu siendo manifestada por hipertensión renovascular (obstrucción del ostium de las arterias renales), con una ocurrencia promedio de 40 al 60% de los casos (6). Otras anomalías descritas son la presencia de proteinuria en rango no nefrótico y hematuria microscópica, glomerulonefritis proliferativa mesangial, mesangiólisis y microaneurismas glomerulares que recuerdan microangiopatía trombótica o glomeruloesclerosis diabética y, todavía menos común, amiloidosis renal, glomerulonefritis membranoproliferativa y glomerulonefritis crescética. Para el caso de la arteritis de células gigantes, la mayoría de los textos sostiene la duda acerca de una verdadera asociación de esta patología con alteraciones renales, dado que los hallazgos descritos hasta el momento, en realidad pareciera que representan ejemplos de vasculitis de pequeños vasos con afección de arteria temporal (7).

Ante la sospecha clínica de arteritis de Takayasu el estudio **diagnóstico** debe incluir una imagen vascular que en principio comprendería la arteriografía, sin embargo, hay otras opciones: angiotomografía, angi resonancia o tomografía por emisión de positrones (PET) (8). Entre los hallazgos paraclínicos es esperable encontrar reactantes de fase aguda elevados (es decir, PCR y VSG), no hay marcadores serológicos específicos para esta entidad. En el caso de la arteritis de células gigantes, la ayuda diagnóstica a elegir, es la biopsia de arteria temporal, por encima de estudios imagenológicos como la ultrasonografía (9).

Desde la perspectiva **terapéutica**, ambas entidades clínicas, requieren el uso de corticosteroides a altas dosis, prednisona 1 mg/kg/día durante la fase aguda o inflamatoria, seguido por desmonte de mantenimiento, dependiendo de la actividad. En caso de presentar enfermedad severa o toxicidad a esteroides se beneficiarían de otras opciones

terapéuticas como metotrexate, ciclofosfamida, micofenolato mofetilo o azatioprina. Adicional a esto, se debe tratar la hipertensión renovascular según las recomendaciones internacionales. Por último, en la fase esclerosante de la enfermedad, puede ser necesaria la realización de procedimientos quirúrgicos, puentes o colocación de stent para mejorar el flujo a regiones isquémicas (10).



**Figura 1:** esquema de los principales tipos de vasculitis sistémicas asociadas con compromiso

renal. Es de destacar que dichas patologías no se encuentran estrictamente limitadas en sus manifestaciones clínicas al calibre vascular descrito clásicamente para las mismas.

### Vasculitis de mediano vaso

En este grupo de enfermedades se destacan las vasculitis que afectan las principales ramas viscerales y sus dependientes, la vasculatura de cualquier tamaño se puede comprometer, siendo comunes para este grupo la presencia de estenosis y aneurismas inflamatorios (2). Se describen la **poliarteritis nodosa (PAN)** y la **enfermedad de Kawasaki**, correspondiendo la primera con una arteritis necrotizante sistémica que de forma característica, no invade capilares, vénulas o arteriolas, lo que a su vez la distingue de la poliangeítis microscópica (PAM) y que sería relevante para su estudio posterior (3). En el caso de la enfermedad de Kawasaki, se corresponde con un cuadro de arteritis y un síndrome de glanglio linfático mucocutáneo que predominantemente afecta a los vasos de mediano y pequeño calibre (2).

La PAN es una enfermedad que afecta de forma similiar a ambos sexos y que no tiene predilección racial, afectando principalmente a personas entre los 40 y 60 años. En cuanto a la enfermedad de Kawasaki su presentación habitual es en niños menores de 5 años con un pico de incidencia en el primer año de vida. Esta enfermedad se presenta más comúnmente en población Asiática y Polinesia que en Caucásica y Negra, apareciendo de forma esporádica predominante u ocasionalmente en patrón endémico o epidémico (3).

Desde el punto de vista **fisiopatológico**, no hay una causa demostrada para la ocurrencia de ambas entidades, sin embargo, para el caso de la PAN, se sospecha como desencadenante la presencia de complejos inmunes depositados en la pared vascular, inmunidad mediada por células y algunos factores citopáticos endoteliales (5), con algunas descripciones que lo asocian al virus de la hepatitis B aunque no de forma consistente. Para

el caso de la enfermedad de Kawasaki hay evidencia de inflamación necrotizante con menos necrosis fibrinoide y más edema que el observado en la PAN. Es de destacar la predilección de esta patología por las arterias coronarias, seguido por afectación de las arterias renales, ambas manifestándose a manera de aneurismas (o pseudoaneurismas) o trombos intraluminales (11).

El **comportamiento clínico** de ambas entidades registra síntomas inespecíficos como fiebre, malestar general, artralgias, mialgias y pérdida de peso, común a otras vasculitis, sin embargo, para el caso de la PAN, es frecuente (50-80% de los casos) la presencia de mononeuritis múltiple u otras anomalías de sistema nervioso central como convulsiones o ataques cerebrovasculares (13); sintomatología gastrointestinal (casi 50% de los casos) dada por dolor abdominal, náuseas, emesis y hemorragia gastrointestinal junto a infartos intestinales y perforaciones (estos últimos más infrecuentes) (12); hallazgos a nivel hepático (secundarios a alteración de las arterias hepáticas) y de vesícula biliar (colecistitis); a nivel cardíaco anomalías en la conducción, pericarditis, angina o infarto e insuficiencia cardíaca; entre otros órganos como gónadas, glándulas salivares, páncreas, adrenales, ureteres, mama y ojos. Se debe recordar que a nivel cutáneo es probable hallar anomalías que van desde púrpura palpable, petequias, nódulos, pápulas, lívedo reticularis y ulceraciones cutáneas (5).

La **presentación clínica** de la enfermedad de Kawasaki se describe en la literatura como síndrome de ganglio linfático mucocutáneo caracterizado por el espectro de fiebre, inflamación mucosa, lengua en fresa, rash eritematoso polimorfo, edema indurado de las extremidades, eritema de palmas y plantas, descamación en punta de los dedos, inyección conjuntival y agrandamiento de ganglios linfáticos. Desde el punto de vista cardíaco, esta enfermedad es la causa más frecuente de infarto agudo al miocardio en la niñez (3).

Con respecto al **compromiso renal**, la PAN característicamente produce fenómenos de infarto o hemorragia que clínicamente se manifiestan como dolor en flanco más hematuria. La ruptura de un aneurisma arterial, puede representar la presencia de hemorragia peritoneal o retroperitoneal que, si bien es una complicación bastante infrecuente, conlleva una alta letalidad. Adicionalmente 10-33% de los pacientes pueden desarrollar hipertensión renovascular en cualquier momento del curso de la enfermedad, siendo en algunos casos severa y de difícil control (5). Para el caso de la enfermedad de Kawasaki, si bien hay hallazgos de autopsia de hasta 75% de los pacientes con arteritis renal, es extremadamente raro que haya manifestaciones clínicas al respecto (11).

Los **estudios diagnósticos** para ambas entidades son bastante inespecíficos, sin embargo, se debe hacer mención con respecto a la PAN acerca de su negatividad característica para ANCA, a diferencia de su contraparte, la Poliangeítis microscópica. Es esperable encontrar títulos positivos para factor reumatoide y valores de complemento dentro de parámetros normales. Adicionalmente, es común encontrar anemia, leucocitosis con eosinofilia y trombocitosis junto a elevación de VSG. Por último, se han encontrado en algunas series de casos, grados variables de antigenemia para hepatitis B con valores que oscilan entre 0 – 40% (14). Los hallazgos angiográficos de aneurismas saculares, zonas de trombosis o estenosis y, en general, irregularidades de la estructura de vasos de mediano calibre, tampoco son específicos de esta enfermedad ya que cualquier vasculitis que comprometa estas estructuras puede producir dicho patrón imagenológico (5). Para el caso de la enfermedad de Kawasaki, los hallazgos imagenológicos descritos anteriormente se pueden solapar por lo que el cuadro clínico (síndrome de ganglio linfático mucocutáneo) y el grupo etéreo (menores de 5 años), son de importancia capital para orientar el diagnóstico

etiológico.

El **tratamiento** de la PAN idiopática implica el uso combinado de corticosteroides a dosis alta (prednisona 1 mg/kg/día) más ciclofosfamida a dosis de 2 mg/kg/día con posterior desmonte progresivo del esteroide y aún, cambio del inmunomodulador por opciones menos tóxicas como la azatioprina. El anterior esquema ha mostrado porcentajes de supervivencia a cinco años del 80% (5). Para el caso de la PAN asociada con hepatitis B, el uso de un ciclo de dos semanas de corticosteroides con o sin plasmaféresis junto a terapia antiviral para el proceso infeccioso se ha asociado a disminución de recaídas y mortalidad (14). Junto a todo lo anterior no hay que olvidar el manejo general de la hipertensión renovascular en los casos requeridos. Con respecto a la enfermedad de Kawasaki vale la pena mencionar que debe ser adecuadamente diferenciada de la PAN antes del inicio de tratamiento ya que el uso de corticosteroides para la primera equivaldría a un alto riesgo de formación de aneurismas coronarios con su respectivo aumento en la morbimortalidad para el paciente (3). El tratamiento estándar de la enfermedad de Kawasaki comprende el uso de aspirina a dosis de 80-100 mg/kg/día más una dosis única de gammaglobulina endovenosa de 2 g/kg en una infusión de 12 horas. Lo anterior ha logrado porcentajes de resolución de la enfermedad de hasta 90% (10).

### **Vasculitis de pequeño vaso**

En este grupo nosológico se encuentran las vasculitis que predominantemente afectan a las arterias intraparenquimatosas pequeñas, arteriolas, capilares y vénulas, pero que también pueden comprometer los vasos de mediano calibre tanto arteriales como venosos (2). Se destacan dos grandes grupos a este nivel: las **vasculitis asociadas a anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos ANCA o pauciinmunes** (dada el escaso o nulo depósito de complejos inmunes en la pared vascular) y las asociadas a **depósitos de complejos inmunes**. En el primer grupo se encuentran la poliangeítis microscópica, la granulomatosis con poliangeítis y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. En el segundo, están enfermedad antimembrana basal glomerular (anti-GBM), la vasculitis crioglobulinémica, la vasculitis IgA y la vasculitis anti C1q.

### **Vasculitis pauciinmunes**

Para **definir brevemente** los tipos de vasculitis, se puede resaltar que la **poliangeítis microscópica (PAM)** ocurre en ausencia de inflamación granulomatosa necrosante; la **granulomatosis con poliangeítis (GPA)**, se asocia con inflamación granulomatosa necrosante y compromiso del tracto respiratorio y la **granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)** causa inflamación granulomatosa necrosante y se asocia a asma y eosinofilia (3).

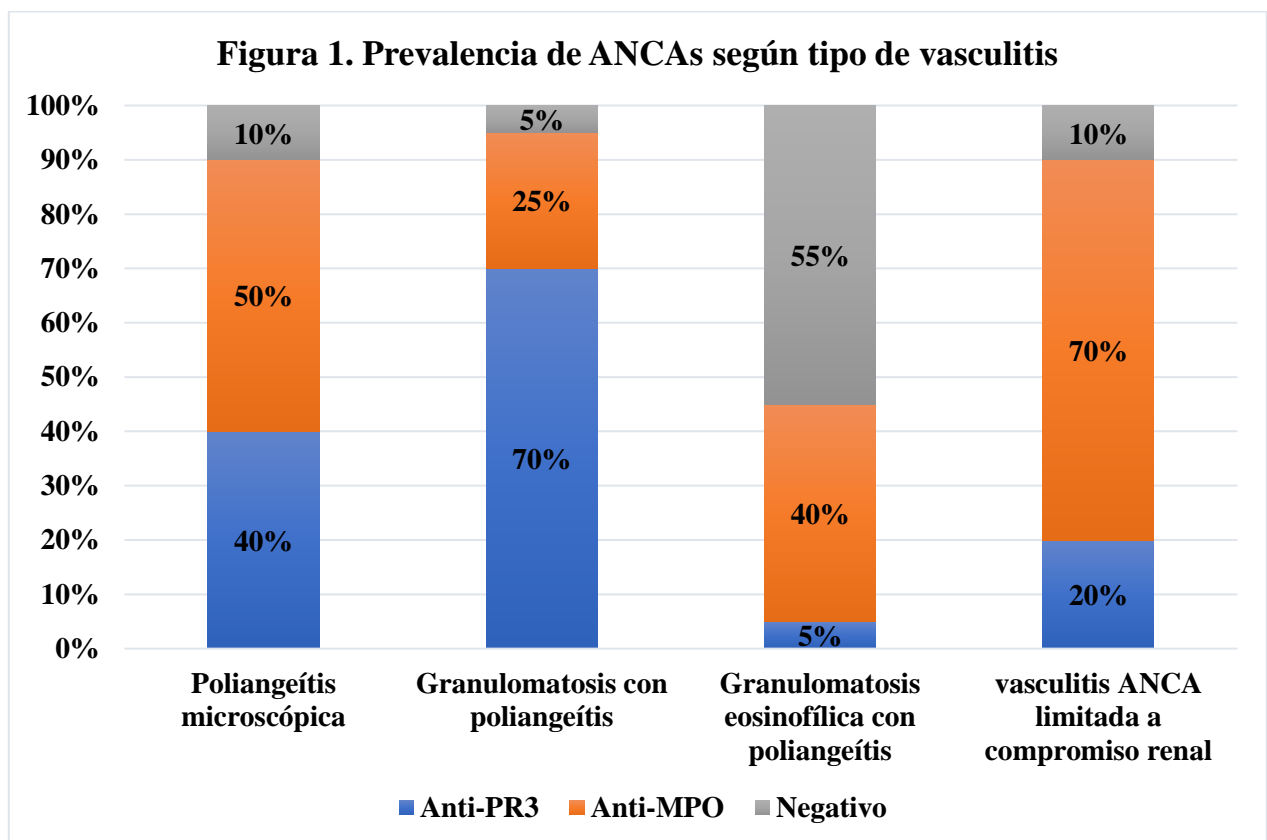
**Epidemiológicamente**, estas enfermedades se presentan entre la cuarta y la sexta década de la vida, pero, hay reportes de casos en todo el mundo a prácticamente cualquier edad. Es un poco más frecuente en hombres y desde el punto de vista racial, la incidencia es mayor en caucásicos que en afroamericanos. Es de destacar que en términos generales, la PAM y la GPA son casi dos veces más frecuentes que la GEPA (15). Adicionalmente se han descrito asociaciones con el clima, con tendencia a ser más prevalente la GPA en zonas de clima frío, con respecto a la PAM, cuya mayor prevalencia se observa en áreas geográficas cálidas.

Desde el punto de vista **patogénico** se pueden describir dos fases de compromiso para estos fenómenos inflamatorios: una fase aguda, caracterizada histológicamente por necrosis fibrinoide segmentaria e infiltración leucocitaria, algunas veces con trombosis

secundaria, en la cual, los neutrófilos presentan un fenómeno de cariorrexis y/o leucocitoclasia; en la fase crónica, las células mononucleares se vuelven predominantes y fenómenos de orden fibrótico se desarrollan. Las lesiones glomerulares del grupo de las vasculitis pauciinmunes son característicamente asociadas además a formaciones crescenticas, escasa o nula reactividad para tinciones de inmunoglobulina y fenómenos de angieítis leucocitoclástica de la vasa recta medular que generalmente no son tan severas como para causar cuadro de necrosis papilar.

Característicamente, más del 90% de las formas de PMA y GPA no tratadas tienen ANCA circulantes positivos, entre tanto, para la GEPA este valor se reduce a 50% aproximadamente (16). De lo anterior podría deducirse la presencia de alguna relación causal que pudiese explicar el inicio de estos fenómenos de respuesta inmune disregulada, sin embargo, a la luz de los estudios moleculares realizados hasta el día de hoy, no se tiene claridad a este respecto y, de hecho, la causa de estas enfermedades sigue siendo desconocida.

Cuando se hace referencia a los ANCA, es necesario tener presente que son varios los antígenos que pueden desencadenar la formación de este tipo de anticuerpos, los más conocidos: **C-ANCA (citoplasmáticos)** y **P-ANCA (perinucleares)**, producidos contra **proteínasa 3 (PR3)** y **mieloperoxidasa (MPO)**. La frecuencia de presentación y tipo de anticuerpos varía según el tipo de vasculitis pauciinmune que se esté investigando (**Figura 1**), sin embargo, como se mencionó anteriormente, la GEPA es la patología que de forma menos frecuente se asocia con la positividad para estos anticuerpos en suero.



**Figura 1:** Expresión porcentual de la frecuencia y tipo de anticuerpos ANCA según las

diferentes clases de vasculitis pauciinmunes. (MPO: mieloperoxidasa; PR3: proteinasa 3). Adaptado y traducido al español del Comprehensive Clinical Nephrology, Fifth Edition (2015). Todos los derechos reservados.

Los hallazgos clínicos que presentan este grupo de pacientes, se relacionan con los de las enfermedades inflamatorias sistémicas y son bastante heterogéneos e inespecíficos: fiebre, malestar, anorexia, pérdida de peso, mialgias y artralgias, entre otros, siendo confundidos en muchas ocasiones con cuadros gripales prolongados. En los pacientes con GEPA, clásicamente se describe historia personal de asma y/o rinitis alérgica por lo que siempre debe indagarse al respecto. En general, las vasculitis de pequeño vaso comparten algunas características con respecto a los sistemas orgánicos que afectan, así como también algunas otras que orientan a alguna de ellas en específico. A continuación se hace mención de las más relevantes.

**El compromiso renal** se presenta más a menudo en los cuadros de PAM y GPA (80-90%) que en la GEPA (45%), siendo característica la presencia de hematuria, proteinuria y lesión renal que en algunas ocasiones tiene características de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMNRP), mientras que en otras, la presentación clínica puede corresponder con la de una nefritis subaguda o crónica (17). Las **manifestaciones cutáneas** se observan en la forma de púrpura palpable de predominio a nivel de los miembros inferiores de forma intermitente, en algunas ocasiones asociados a zonas de pequeñas ulceraciones. Adicionalmente, se han descrito lesiones de tipo nodular producidas por fenómenos de arteritis dérmica o hipodérmica e inflamación granulomatosa necrotizante, siendo más frecuentes estas en GPA y GEPA que en PAM.

**A nivel respiratorio**, las tres formas de las vasculitis autoinmunes pueden producir fenómenos de capilaritis pulmonar con la subsecuente **hemorragia alveolar difusa**, la cual, en presencia de GMNRP, constituyen el conocido **síndrome pulmón riñón o renopulmonar**. Adicionalmente, para el caso de las GPA y la GEPA se describen fenómenos de inflamación granulomatosa necrosante en forma de nódulos evidenciados de forma radiológica que por definición no están presentes en la PAM (3). La **vía aérea superior** se encuentra predominantemente afectada por la GPA, pero sin ser exclusivo de esta, los hallazgos más frecuentes son: estenosis subglótica, sinusitis, rinitis, colapso del septum nasal, otitis media a repetición e inflamación ocular. De forma llamativa, cuando se encuentra el signo de la nariz en silla de montar, en la casi totalidad de los casos se asocia con positividad para anticuerpos **PR3** y esto a su vez con peor pronóstico (18).

La **afectación cardíaca** es más frecuente en los pacientes con GEPA, representando el 50% de los mismos, entre tanto que comprende el 20% de los casos para la GPA y la PAM. Las manifestaciones principales son: bloqueo cardíaco transitorio, miopericarditis y endocarditis aséptica. Es de destacar que el compromiso a nivel de este órgano comprende una de las principales causas de pobre supervivencia a largo plazo en los pacientes con GEPA (5). Otros sistemas orgánicos afectados pueden ser **el sistema nervioso periférico** en la forma de mononeuritis múltiple (principalmente visto en el caso de la GEPA) y a nivel **central** con cuadros de vasculitis meningea; **el sistema gastrointestinal** con dolor abdominal y hematoquezia en el contexto de isquemia mesentérica o menos frecuentemente perforación intestinal y, cuadros de hepatitis o pancreatitis elevación de enzimas a este nivel (3).

La toma de **pruebas diagnósticas** en este grupo de enfermedades debe ir orientada según



los hallazgos clínicos, la sospecha diagnóstica y en efecto, la probable evidencia de compromiso a nivel de los órganos blanco que de forma preferencial se pueden ver afectados. Bajo la anterior premisa, los exámenes iniciales incluirían un hemograma completo (con cambios que orienten a respuesta inflamatoria sistémica con leucocitosis y/o trombocitosis; cambios en la línea roja que orienten a hemorragia alveolar; eosinofilia en el caso del GEPA, entre otros), azoados (con elevación en el contexto de lesión renal aguda), parcial de orina con morfología eritrocitaria (valorando la presencia de cambios que orienten a patologías glomerular) y Rx de tórax PA y lateral (en búsqueda de lesiones granulomatosas o signos de hemorragia alveolar difusa). En caso de considerarse, las imágenes dirigidas a senos paranasales pueden evidenciar cambios asociados a GPA o GEPA que refuerzan la sospecha diagnóstica.

Adicionalmente, en caso de hallazgos sugestivos de compromiso renal (elevación de azoados, hematuria y/o proteinuria de origen glomerular, cilindria), un enfoque interesante para la clasificación inicial es contemplar los valores de **complemento sérico**, teniendo presente que, de forma típica, todas las vasculitis de pequeño vaso (con la excepción de las formas asociadas a crioglobulinemia y la anti-C1q) se encuentran asociadas a valores normales de C3 y C4 (19).

A la hora de solicitar ANCA para dirigir la sospecha clínica se deben tener en cuenta algunas consideraciones. En primer lugar, debe solicitarse la prueba por dos métodos de laboratorio diferentes: inmunofluorescencia indirecta (**IFI**) e inmunoensayo enzimático (**EIA**). Con lo anterior se logra valorar el patrón de distribución celular de los anticuerpos y adicionalmente, lograr una mayor especificidad antigénica dado que, como se ha descrito anteriormente, los c-ANCA reportados en el IFI se corresponden casi siempre con el Anti-PR3 del EIA y, a su vez, los p-ANCA se corresponden con los Anti-MPO del EIA. Como segunda medida, se debe recordar que hasta en un 25% de los casos, valores elevados de ANCA se pueden observar en otras enfermedades inflamatorias a nivel renal (por ejemplo nefritis lúpica) por método IFI y hasta un 5% en caso de utilizar método EIA (3).

La biopsia renal es útil para establecer la presencia de glomerulonefritis pauciinmune o vasculitis necrosante, así como para evaluar el grado de fibrosis y atrofia tubular, hallazgos de gran relevancia en términos pronósticos. Este es el estándar de oro para el diagnóstico.

Clásicamente, se definen tres etapas desde el punto de vista terapéutico, cada una con sus respectivas aristas: Inducción de la remisión, mantenimiento y tratamiento de las recaídas. Para intentar englobar todas las recomendaciones a este respecto, en el año 2016 se emitieron las nuevas recomendaciones por parte de la liga europea contra el reumatismo (EULAR), la Asociación Europea de nefrología y la Asociación Europea de diálisis y trasplante (ERA-EDTA) para el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA (20).

Para la etapa de **inducción**, se recomienda que se valore la presencia de **compromiso que afecte la funcionalidad de un órgano o que sea amenazante para la vida** (GMNRP o hemorragia alveolar). Bajo la anterior consideración, si se evidencia alguno de estas situaciones clínicas, el esquema de elección son los **corticosteroides** en combinación con **Ciclofosfamida o Rituximab**. Para el caso de la combinación con ciclofosfamida, se ha demostrado porcentajes de remisión de 75% a los tres meses y 90% a los seis meses (3).

El esquema propuesto es el uso de **metilprednisolona** 500 mg-1000 mg endovenosos cada día por tres dosis, seguido por **prednisona** oral a 1 mg/kg/día (máximo 80mg), con progresivo desmonte hasta suspender en 3-4 meses (3). EULAR/ERA-EDTA recomienda

lograr una meta de 7.5-10 mg día de prednisolona a las 12 semanas de tratamiento (20).

En el estudio **CYCLOPS** se comparó el uso de ciclofosfamida oral contra endovenosa en pulsos (en compañía de corticoides), demostrándose ausencia de diferencias en la tasa de remisión pero con la ventaja de una dosis total acumulada menor de ciclofosfamida, al ser administrada por vía endovenosa y por ende, menos casos de leucopenia (21). En el seguimiento a largo plazo hubo mayor proporción de recaídas en grupo endovenoso, sin diferencias en supervivencia, función renal ni eventos adversos; por ello la recomendación actual, es el uso de los bolos endovenosos como se describe en el cuadro 1 (22). La ciclofosfamida debe ser administrada cada 15 días por 1 mes y luego de forma mensual hasta alcanzar la remisión (6-9 meses). El día antes de la aplicación, realizar hemograma, si el recuento de leucocitos totales es menor a  $4 \times 10^9/L$ , diferir administración, hasta que alcancen la normalidad (toma semanal) y reducir la siguiente dosis en un 25%. El nadir se produce entre los días 10 y 14, si este es de  $2-3 \times 10^9/L$ , debe disminuir 20% y si es de  $1-2 \times 10^9/L$ , la reducción será de 40%.

**Cuadro 1. Dosis de ciclofosfamida ajustada a edad y función renal**

Edad	Creatinina 1.7-3.4mg/dL	Creatinina 3.4-5.7mg/dL
<60 años	15 mg/kg/dosis	12.5 mg/kg/dosis
60-70 años	12.5 mg/kg/dosis	10 mg/kg/dosis
>70 años	10 mg/kg/dosis	7.5 mg/kg/dosis

**Modificado de CYCLOPS STUDY.** Dosis máxima por pulso: 1.2 gramos (21)

Se recomienda que los pacientes que se encuentran en este tratamiento, reciban antieméticos y profilaxis contra infección por *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim sulfametoxazole (800/160mg) interdiarios o 400/80mg diarios, a menos que esté contraindicado (20).

Para el caso de **Rituximab**, dos grandes estudios, el **RAVE** (23) y el **RITUXVAS** (24) demostraron bajo un esquema de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez por semana por cuatro infusiones (en compañía de corticoides a altas dosis) no inferioridad con respecto al tratamiento con Ciclofosfamida en el desenlace de inducción de la remisión. La elección de una u otra opción está supeditada al menor costo para el caso de Ciclofosfamida y el perfil de efectos adversos diferencial, el cual es aparentemente más favorable para el caso de Rituximab.

Cuando se trata de **compromiso que no afecta** la funcionalidad de un órgano ni amenaza la vida, la recomendación EULAR/ERA-EDTA es el uso de metotrexato a dosis de 20-25 mg/semana por vía oral (20), ejemplos de esto son:

- Enfermedad nasal y paranasal sin compromiso óseo, colapso cartilaginoso, disfunción olfatoria o sordera.
- Compromiso cutáneo sin ulceración.
- Miositis (solamente de músculo esquelético)
- Nódulos pulmonares no cavitados/ infiltrados sin hemoptisis.
- Cuando hay contraindicación para Ciclofosfamida o Rituximab

La segunda etapa comprende el **mantenimiento de la remisión** y, en general, incluye el

uso de corticoides a bajas dosis, más el uso de un inmunomodulador como **Azatioprina, Rituximab, Metotrexato o Micofenolato Mofetilo** (en este orden se encuentra la fuerza de recomendación de las guías EULAR/ERA-EDTA) durante un periodo de 24 meses como mínimo. Los resultados del estudio **IMPROVE**, en el cual se comparó Azatioprina (2 mg/kg/día durante 12 meses, disminución a 1.5 mg/kg/día hasta los 18 meses y posteriormente a 1 mg/kg/día con retiro a los 42 meses) contra Micofenolato Mofetilo (2000 mg/día hasta los 12 meses con reducción hasta 1500 mg/día hasta los 18 meses y de ahí hasta los 42 meses con 1000 mg/día para posteriormente ser suspendida), se evidenció mayor proporción de recaídas a los 12 y 18 meses de seguimiento en los pacientes que recibían la segunda opción (25).

Por último, en la etapa de **recaída de la enfermedad**, si el **compromiso es severo** las recomendaciones internacionales se encuentran a favor del reinicio de esquema de inducción de la remisión con los fármacos relacionados con dicha indicación bajo las recomendaciones anteriormente descritas, sin embargo, dada la preocupación de aumento de la dosis acumulada de Ciclofosfamida y, por ende, de la frecuencia de efectos adversos para esta medicación, en general, la recomendación se inclina hacia el uso de Rituximab para recaída de la enfermedad en caso de primer esquema de inducción con Ciclofosfamida. Por el contrario, **si la recaída se considera como no severa**, hay dos corrientes para su tratamiento que incluyen el aumento temporal de la dosis de corticoide o el reajuste de medicamentos utilizados en mantenimiento de la remisión, sin embargo, en algunas ocasiones se requiere el inicio de los medicamentos inductores de remisión dada la pobre respuesta clínica (20). (Algoritmo 1)

En efecto, todos los anteriores grupos farmacológicos presentan una serie de efectos adversos que deben ser tenidos en cuenta a la hora de su administración y respectivo seguimiento clínico dado que los esquemas de inducción y mantenimiento de la remisión se encuentran desarrollados para periodos que comprenden como se expuso anteriormente, al menos dos años. A continuación se resumen en la **Tabla 2**, los principales efectos adversos de los medicamentos inmunomoduladores usados de forma habitual en el tratamiento de las vasculitis pauciinmunes.

## Frecuencia de eventos adversos para medicamentos usados en vasculitis pauciinmunes

Fármaco	>10 %	1-10 %	<1%	Frecuencia no definida
<b>Azatioprina</b>	Infección (20%); leucopenia (28-50%)	-----	Linfoma	Dolor abdominal, alopecia, artralgias, supresión de médula ósea, diarrea, fiebre, hepatotoxicidad, anemia macrocítica, mialgias, náuseas o emesis, rash, cáncer de piel, esteatorrea, síndrome de Sweet, trombocitopenia, infecciones diversas.
<b>Rituximab</b>	Angioedema, hipotensión, astenia, escalofríos, mareos, fiebre, cefalea, prurito, rash, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, leucopenia, Linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, dolor abdominal, mialgias, tos, rinitis, infección, diaforesis nocturna,	Edema, flushing, hipertensión, ansiedad, anemia, elevación de la LDH, hiperglucemia, broncoespasmo, disnea, sinusitis, odinofagia, urticaria.		Síndrome de lisis tumoral, malignidades de orden linfoide, hipogammaglobulinemia, neutropenia prolongada y de inicio tardío.
<b>Metotrexato</b>	Enrojecimiento de la piel, hiperuricemia, estomatitis ulcerativa, glositis, gingivitis, náuseas y vómitos, diarrea, anorexia, perforación intestinal, mucositis, leucopenia, trombocitopenia, falla renal, trombocitopenia, insuficiencia renal, faringitis.	Alopecia, fotosensibilidad, rash, distrés abdominal, malestar, fatiga, escalofríos, fiebre, inmunosupresión, hemorragia gastrointestinal, mielosupresión, neumonía intersticial aguda o crónica Diversos grados de fibrosis hepática, falla hepática aguda.		
<b>Micofenolato</b>	Hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipomagnesemia, disnea, dolor dorsal, aumento del BUN, leucopenia, derrame pleural, infección de vías urinarias, tos seca irritativa,	Melanoma, otras malignidades, linfoma, infecciones oportunistas incluyendo herpes zoster, neutropenia, sangrado gastrointestinal, fibrosis pulmonar,		Nefropatía asociada a BK, malformaciones congénitas craneofaciales, cardíacas, sistema nervioso central, colitis por citomegalovirus, pancreatitis, atrofia intestinal vellosa, aplasia de hematíes pura e hipogammaglobulinemia en

<b>mofetilo</b>	hipocalcemia, hipertensión arterial, dolor abdominal, edemas periféricos, anemia, fiebre, nauseas, hipercalemia, diarrea, infección, hipercalemia,	leucoencefalopatía multifocal progresiva.	combinación con otros fármacos
<b>Ciclofosfamida*</b>	<p><b>Efectos secundarios sin tienen frecuencia definida:</b> Alopecia reversible, amenorrea, falla ovárica, oligo-azoospermia, esterilidad, dolor abdominal, nauseas, mucositis, anemia, supresión de médula ósea, neutropenia febril, leucopenia dependiente de dosis con recuperación trombocitopenia, aumento en el resto de infección.</p> <p><b>-post marketing &lt;1%:</b> síndrome de dificultad respiratoria, taponamiento cardiaco, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias cardiacas, anafilaxis, alteraciones visuales y auditivas, eritema multiforme, hemorragia gastrointestinal, síndrome de obstrucción hepática sinusoidal, colitis hemorrágica, isquemia mesentérica, ictericia, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, infiltrados pulmonares, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, entre otros.</p>		

**Tabla 2:** frecuencia de efectos adversos producidos por medicamentos de uso habitual en el manejo de vasculitis pauciinmunes. Información adquirida de medscape.com (29) (traducida y adaptada al español). Todos los derechos reservados. \*Información adquirida de Uptodate.com (30) (traducida y adaptada al español). Todos los derechos reservados.

Como última medida desde el punto de vista terapéutico, vale la pena hacer mención con respecto al uso de **recambio plasmático terapéutico** cuyas indicaciones actualmente son:

- Lesión renal aguda que requiera terapia de reemplazo renal.
- Creatinina en suero mayor 5.7mg/dL
- Hemorragia alveolar (síndrome renopulmonar)

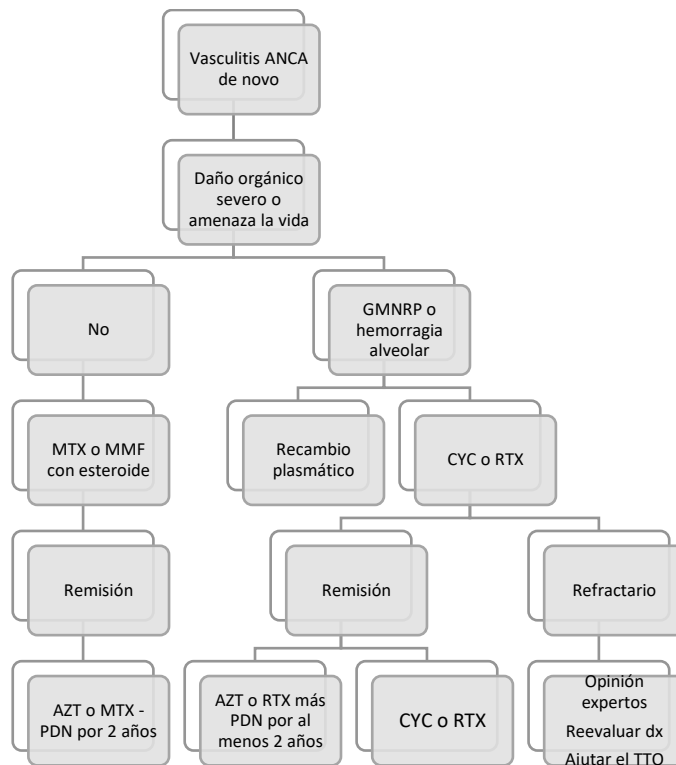
De las tres indicaciones descritas, la única en la que se ve afectada la mortalidad a favor de dicho tratamiento es la del síndrome renopulmonar, aún cuando los estudios no tienen un tamaño de muestral ideal. Con respecto a los desenlaces desde el punto de vista renal, el estudio **MEPEX** que comparó, el uso de metilprednisolona endovenosa contra recambio plasmático como parte de esquema de inducción de la remisión, encontró una reducción del riesgo de progresión a enfermedad renal terminal del 24% (desde 43% a 19%) (26). Actualmente se está llevando a cabo un estudio llamado **PEXIVAS**, que tiene por objetivo valorar el beneficio del recambio plasmático en pacientes con compromiso moderado de la tasa de filtración glomerular a <50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y ausencia de otras indicaciones convencionales para dicho tratamiento (27). Se esperan los resultados de dicho estudio al momento.

Desde el punto de vista de **seguimiento y pronóstico** se considera que la evolución clínica es el marcador clínico más fiable para valorar remisión o recaída de la enfermedad, siendo de hecho, al día de hoy poco útil el seguimiento seriado de los ANCA como indicadores de

reactivación de la vasculitis pauciinmune si no se acompaña de características clínicas que orienten a dicho proceso.

La herramienta propuesta por las guías para evaluar la actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento es el **Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)**, escala disponible en línea: <http://golem.ndorms.ox.ac.uk/calculators/bvas.html>. Debe calcularse al momento del diagnóstico y en el seguimiento, incluye 9 sistemas: general, cutáneo, membranas mucosas -ojos, tracto respiratorio superior, respiratorio, cardiovascular, abdominal, renal y sistema nervioso central (28).

### Algoritmo 1: Manejo de vasculitis asociada a ANCA



**Algoritmo 1:** GMNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva, MTX: metotrexate, MMF: micofenolato mofetilo, AZT: azatioprina, CYC: ciclofosfamida, PDN: prednisona, TTO: tratamiento. Adaptado de (20).

### Vasculitis asociadas a depósitos inmunes

Con respecto a este último subgrupo de vasculitis, se destaca como característica principal la presencia de depósitos de inmunoglobulinas de moderada a gran cantidad y/o componentes del complemento en la pared vascular de capilares, vénulas, arteriolas y pequeñas arterias, produciendo frecuentemente cuadros de glomerulonefritis (2).

En primer lugar se encuentra **la enfermedad contra la membrana basal glomerular (Anti-MBG)** que se define como aquella en la que se evidencian depósitos de autoanticuerpos contra la membrana basal del glomerulo renal y además, en una proporción no despreciable también a nivel de capilares pulmonares (razón por la cual algunos no están de acuerdo con el nombre de la enfermedad) causando fenómenos de glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia alveolar difusa respectivamente que si se presentan de forma

sincrónica, configuran el **síndrome de Goodpasture** (40-60% de los casos) descrito ampliamente en la literatura. Se describe en general dos picos de presentación: en menores de 30 años es más frecuente la combinación de compromiso renal y pulmonar siendo además liegamente más prevalente en el género masculino. Para el caso de los mayores de 50 años se presenta predominantemente como compromiso renal aislado y es ligeramente más frecuente en mujeres. En general, el método de elección para su diagnóstico es la demostración en biopsia renal de depósitos lineares de IgG en la membrana basal glomerular junto a cambios de actividad y cronicidad que pueden orientar la intensidad de la terapia. En caso de no poder realizarse este procedimiento, se sugiere la realización de estudios serológicos por método ELISA que podrían ser confirmados según decisión del clínico con Western blot (31). El tratamiento de esta enfermedad en general está demarcado por el alto riesgo de la misma para progresar a enfermedad renal en estadio terminal con el paso del tiempo por lo que se recomienda el uso de plasmaféresis en conjunto con esquemas de corticoides y ciclofosfamida, principalmente en paciente con signos de hemorragia alveolar difusa concomitante, compromiso renal que no requieren terapia de reemplazo renal inmediata y aquellos con signos clínicos de vasculitis sistémica (como aquellos con vasculitis ANCA's positivo concomitante). En otros grupos de pacientes no es tan claro el beneficio de tratarlos con dicho esquema con respecto a los riesgos asumidos por su inicio (32).

Como segunda medida, la **vasculitis asociada a depósitos de IgA**, conocida anteriormente como **púrpura de Henoch-Schönlein**, es la vasculitis sistémica más común en la población pediátrica (entre los 3-15 años), sin embargo, **10% de los casos debutan en la edad adulta**. La mayoría de sus casos son de presentación autolimitada y se caracterizan por la **tétrada** de dolor abdominal, manifestaciones renales como hematuria microscópica o macroscópica, proteinuria generalmente en rango no nefrótico y lesión renal aguda (siendo indistinguible de la nefropatía IgA en su compromiso a nivel de este órgano), artralgias o artritis y, purpura palpable en ausencia de alteraciones plaquetarias o de la coagulación cuyo orden de aparición puede variar de paciente a paciente. En general, el diagnóstico se basa en la sospecha clínica, pero para casos más complejos o de presentación incompleta, la detección de depósitos de IgA en el tejido afectado por medio de biopsia confirma la sospecha clínica, siendo indicado para el **compromiso renal** en caso de proteinuria mayor a 1 gramo en 24 hrs o en presencia de lesión renal aguda en el contexto de un episodio agudo. El tratamiento en general requiere medidas sintomáticas como hidratación adecuada, reposo relativo y manejo analgésico que puede comprender el uso de antiinflamatorios no esteroideos o corticoides a bajas dosis según el caso. Ante hallazgos de lesión significativa a nivel renal, la mayoría de descripciones recomiendan **esquemas de corticosteroides con duración de 3 a 6 meses** y progresivo desmonte de la dosis (dependiendo de la severidad y en algunos casos con inmunomoduladores de forma adjunta) junto a medidas antiproteinúricas que comprenden entre otras cosas, el uso de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o los antagonistas del receptor de tipo II de angiotensina (ARA II). De forma llamativa, se reporta que entre la población adulta el porcentaje de casos de enfermedad renal en estadio terminal comprenden el 10 a 30% a 15 años y de ahí la importancia del adecuado seguimiento en el tiempo de esta patología (34).

En tercer lugar, la **vasculitis anti-C1q** que típicamente se presenta con urticaria e hipocomplementemia en el contexto de anticuerpos contra C1q. La anterior descripción se encuentra bajo un complejo sindromático que en algunos textos se describe como **síndrome de vasculitis urticarial hipocomplementémica** y que típicamente involucra un tiempo mayor o igual a seis meses con dichas anormalidades en presencia de una variedad

de manifestaciones sistémicas que incluyen: Artralgias o artritis, glomerulonefritis leve, uveitis o epiescleritis y dolor abdominal recurrente. Las mujeres comprenden el 60 a 80% de los casos reportados con un pico de incidencia en la cuarta década de la vida. El diagnóstico de esta entidad debe incluir **de forma obligatoria la presencia de vasculitis leucocitoclástica en la biopsia de piel** en presencia de la sospecha clínica (35). Desde el punto de vista **terapéutico**, la terapia se dirige según la gravedad del cuadro incluyéndose para su manejo el uso de **medidas sintomáticas** que incluyen el uso de antihistamínicos (sin preferencia de uno sobre otro hasta el momento) y antiinflamatorios no esteroideos para manejo de artralgias o artritis. En casos de **severidad leve a moderada** se usan glucocorticoides más dapsona, colchicina o hidroxiclороquina (en caso de no respuesta con medidas sintomáticas) y por último, en casos de **compromiso para la funcionalidad de un órgano o amenazantes para la vida del paciente**, se describen esquemas de glucocorticoides con inmunomoduladores tipo Micofenolato de mofetil, metotrexato, azatioprina o ciclofosfamida (en ese orden de preferencia). Otros agentes de más reciente aparición podrían tener un papel protagónico en un futuro como en el caso de Rituximab, Anakinra, Omalizumab y Canakinumab.

Por último, está el caso de la **vasculitis crioglobulinémica** cuyo compromiso orgánico se centra principalmente en piel, glomérulo renal y nervios periféricos en presencia de crioglobulinas detectadas en suero sometido a una temperatura menor a 37 grados celcius. Para efectos prácticos, la literatura describe esta forma de vasculitis como **esencial o idiopática** para diferenciarla de las formas de etiología conocida como las asociadas a hepatitis virales o enfermedad reumatológica. Otros hallazgos que pueden orientar a dicha patología bajo la respectiva sospecha clínica es la presencia de hipocomplementemia, elevación de reactantes de fase aguda y hallazgos de hiperviscosidad. **El compromiso renal** ocurre en un 20-60% de los casos y se observa de forma frecuente dos o tres años después del inicio de la enfermedad con hallazgos de hematuria, síndrome nefrótico, nefritis aguda, lesión renal aguda o enfermedad renal crónica (36). En términos generales, el tratamiento de esta patología incluye de forma similar, en presencia de compromiso para la funcionalidad orgánica o amenaza para la vida del paciente, el uso de glucocorticoides a altas dosis más inmunomoduladores con **preferencia para el uso de Rituximab** (con algunas excepciones) con respecto a otras terapias como ciclofosfamida y, plasmaféresis en escenarios clínicos específicos.

### **Conclusión**

El abordaje de las vasculitis con compromiso renal es complejo y altamente dependiente de la sospecha del clínico quien debe conocer las características generales de cada una de estas patologías para poder buscar las claves diagnósticas que permitan orientar la etiología del cuadro y por ende, el respectivo tratamiento que como se ha discutido anteriormente, si se inicia a tiempo, puede cambiar de forma sustancial el pronóstico a corto, mediano y largo plazo para los pacientes.



## Bibliografía

1. Peter A Merkel, MD, M. (2017). Overview of and approach to the vasculitides in adults. Retrieved January 13, 2018, from [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-and-approach-to-the-vasculitides-in-adults?search=vasculitis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-and-approach-to-the-vasculitides-in-adults?search=vasculitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. (2012). 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
3. Jaber, B. L. (2017). *Clinical nephrology. Current Opinion in Nephrology and Hypertension* (Vol. 26). <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000307>
4. Gonzalez-Gay, M. A., Barros, S., Lopez-Diaz, M. J., Garcia-Porrúa, C., Sanchez-Andrade, A., & Llorca, J. (2005). Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine*, 84(5), 269–76. Retrieved from <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=16148727>
5. Rector, S., & Frcp, C. (2016). *Brenner and Rector's the kidney* (Tenth Edit). Elsevier, Inc.
6. Maksimowicz-McKinnon, K., & Hoffman, G. S. (2004). Large-Vessel Vasculitis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 25(5), 569–579. <https://doi.org/10.1055/s-2004-836148>
7. Truong, L., Kopelman, R. G., Williams, G. S., & Pirani, C. L. (1985). Temporal arteritis and renal disease. Case report and review of the literature. *The American Journal of Medicine*, 78(1), 171–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3881022>
8. Mavrogeni, S., Dimitroulas, T., Chatziioannou, S. N., & Kitas, G. (2013). The Role of Multimodality Imaging in the Evaluation of Takayasu Arteritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 42(4), 401–412. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.07.005>
9. Lie, J. T. (1995). Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 24(6), 422–31. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7667646>
10. Gilbert, S. J., Weiner, D. E., Gipson, D. S., Perazella, M. A., & Tonelli, M. (2014). *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455746170000145>
11. Naoe, S., Takahashi, K., Masuda, H., & Tanaka, N. (1991). Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathologica Japonica*, 41(11), 785–97. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1785339>
12. Guillevin, L., Lhote, F., Gallais, V., Jarrousse, B., Royer, I., Gayraud, M., & Benichou, J. (1995). Gastrointestinal tract involvement in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. *Annales de Medecine Interne*, 146(4), 260–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7653948>
13. Tervaert, J. W., & Kallenberg, C. (1993). Neurologic manifestations of systemic vasculitides. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 19(4), 913–40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8265829>
14. Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, et al. French Vasculitis Study Group. (2005). Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine*, 84(5), 313–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148731>
15. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. (2004). Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss

- syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: A capture-recapture estimate. *Arthritis Care & Research*, 51(1), 92–99. <https://doi.org/10.1002/art.20077>
16. Jennette JC, Falk RJ, Hu P, Xiao H. (2013). Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Annual Review of Pathology*, 8, 139–60. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132453>
  17. Jennette JC. (2003). Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney International*, 63(3), 1164–77. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x>
  18. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette JC et al. (2012). Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis and Rheumatism*, 64(10), 3452–62. <https://doi.org/10.1002/art.34562>
  19. Gonzales L, Cantillo J. (2013). Abordaje diagnóstico de la enfermedad glomerular del adulto. *Acta Med Colomb* 38 (2): 101–107.
  20. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR / ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1583-94.
  21. de Groot K<sup>1</sup>, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. (2009). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 May 19;150(10):670-80.
  22. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hognlund P, Westman K, Flossmann O, et al (2012). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis : Long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):955-60.
  23. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS et al. (2010). Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*, 363(3):221-32.
  24. Jones RB, Tervaent JW, Hauser T, Luqmani, R., Morgan, Peh CA, et al. (2010). Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *New England Journal of Medicine*, 363(3):211-20
  25. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. (2010). Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody – Associated Vasculitis, *JAMA*, 304(21), 2381–2388.
  26. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L (2007). Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 18(7), 2180–8. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007010090>
  27. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al. PEXIVAS Investigators. (2013). Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 14, 73. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-73>
  28. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. (1994). Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 87(11), 671–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7820541>
  29. Medscape drugs and disease. (2018). Retrieved from <https://reference.medscape.com/drugs>
  30. Lexicomp, I. A. rights reserved. (2018). Cyclophosphamide: Drug information. Retrieved January 23, 2018, from <https://www.uptodate.com/contents/cyclophosphamide-drug->

information?search=cyclophosphamide&source=search\_result&selectedTitle=1~150&usage\_type=default&display\_rank=1#F155418

31. Pusey, C., & Raghu, K. (2017). Pathogenesis and diagnosis of anti-GBM antibody (Goodpasture's) disease. Retrieved January 25, 2018, from <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-diagnosis-of-anti-gbm-antibody-goodpastures-disease?source=autocomplete&index=0~1&search=ANTI-GBM>
32. Kaplan, A., Appel, G., & Pusey, C. (2017). Treatment of anti-GBM antibody (Goodpasture's) disease. Retrieved January 25, 2018, from [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-anti-gbm-antibody-goodpastures-disease?search=GBM&source=search\\_result&selectedTitle=1~60&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-anti-gbm-antibody-goodpastures-disease?search=GBM&source=search_result&selectedTitle=1~60&usage_type=default&display_rank=1)
33. Dedeoglu, F., & Susan, K. (2017). IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): Clinical manifestations and diagnosis. Retrieved January 25, 2018, from [https://www.uptodate.com/contents/iga-vasculitis-henoch-schonlein-purpura-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=henoch-schonlein-purpura&source=search\\_result&selectedTitle=1~146&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/iga-vasculitis-henoch-schonlein-purpura-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=henoch-schonlein-purpura&source=search_result&selectedTitle=1~146&usage_type=default&display_rank=1)
34. Niaudet, P., Appel, G., & Hunder, G. (2017). Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura (IgA vasculitis). Retrieved January 25, 2018, from [https://www.uptodate.com/contents/renal-manifestations-of-henoch-schonlein-purpura-iga-vasculitis?search=henoch-schonlein-purpura&source=search\\_result&selectedTitle=3~146&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/renal-manifestations-of-henoch-schonlein-purpura-iga-vasculitis?search=henoch-schonlein-purpura&source=search_result&selectedTitle=3~146&usage_type=default&display_rank=3)
35. Brewer, J., & Davis, M. (2017). Urticarial vasculitis. Retrieved January 25, 2018, from [https://www.uptodate.com/contents/urticarial-vasculitis?search=hypocomplementemic-urticarial-vasculitis&source=search\\_result&selectedTitle=1~9&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/urticarial-vasculitis?search=hypocomplementemic-urticarial-vasculitis&source=search_result&selectedTitle=1~9&usage_type=default&display_rank=1)
36. Fervenza, F., Sethi, S., Kyle, R., & Flamm, S. (2017). Clinical manifestations and diagnosis of the mixed cryoglobulinemia syndrome (essential mixed cryoglobulinemia). Retrieved January 25, 2018, from [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-mixed-cryoglobulinemia-syndrome-essential-mixed-cryoglobulinemia?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-mixed-cryoglobulinemia-syndrome-essential-mixed-cryoglobulinemia?source=see_link)
37. Fervenza, F., Leise, M., Roccatello, D., & Kyle, R. (2017). Treatment of the mixed cryoglobulinemia syndrome. Retrieved January 25, 2018, from [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-the-mixed-cryoglobulinemia-syndrome?search=cryoglobulinemic-vasculitis-treatment&source=search\\_result&selectedTitle=1~78&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-the-mixed-cryoglobulinemia-syndrome?search=cryoglobulinemic-vasculitis-treatment&source=search_result&selectedTitle=1~78&usage_type=default&display_rank=1)