



EDITORIAL

Fracaso renal agudo en las vasculitis sistémicas asociadas a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) en pacientes de edad avanzada

A. Serra y R. Romero

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Las vasculitis son una serie de enfermedades que tienen en común la presencia de inflamación, necrosis e infiltración de la pared vascular. En alguna de estas vasculitis, el riñón se afecta de forma predominante. En este artículo vamos a hacer hincapié en las vasculitis con afectación renal predominante, que se asocian en la *mayoría* de las ocasiones con anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA). Es decir nos vamos a referir a pacientes con poliangeítis microscópica (PAM), granulomatosis de Wegener (GW), síndrome de Churg Strauss (SCHS) y a pacientes con vasculitis limitada al riñón (VLR) (glomerulonefritis rápidamente progresiva con proliferación extracapilar inmunonegativa), siguiendo los criterios de la conferencia consenso de Chapel Hill¹.

La incidencia de estas vasculitis sistémicas asociadas a ANCA (VSAA) con afectación renal oscilan entre 9 y 12 casos/año por millón de habitantes²⁻³. En España, según los datos del Registro Español de Glomerulonefritis, tendríamos una incidencia de unos 7 casos/año por millón de habitantes. Las VSAA se ven cada vez más en personas de edad avanzada; las causas de ello podrían ser un incremento de la edad media de la población, un mejor conocimiento y sospecha de estas enfermedades en la comunidad médica y sobre todo, el test de determinación de los ANCA que permite la detección precoz de estas vasculitis. Así, mientras a primeros de los años 80, sólo un 10% de los pa-

cientes tenían más de 65 años⁴, el porcentaje ha aumentado, y más de la mitad de estos enfermos de nuestro Hospital, tienen más de 65 años⁵. Asimismo, según datos facilitados por el Registro de Glomerulonefritis SEN, mientras que el número de casos de VSAA que se registran anualmente desde 1994 es parecido, los pacientes de más de 65 años, representan como mínimo, el 50% de los casos anuales de estas vasculitis, y en los últimos dos años, representan casi un 70% de esta población con VSAA (fig. 1). El porcentaje de varones y mujeres con vasculitis es parecido en estos pacientes de edad avanzada. Asimismo, según datos del Registro de la SEN, las VSAA representan un 7% del total de las biopsias renales, pero en cambio constituyen la primera patología renal biopsiada con más de un 18% de los casos, en los pacientes de más de 65 años (fig. 2).

Algunos pacientes con VSAA tienen enfermedades previas del tipo de la hipersensibilidad inmediata, o presentan otras enfermedades neoplásicas, linfoproliferativas o autoinmunes asociadas como el lupus eritematoso diseminado, esclerodermia, otras vasculitis, etc.⁶. Hay asimismo una asociación con una serie de factores ambientales; así la GW se ve más en el norte y centro de Europa, y la PAM sería más frecuente en los países mediterráneos⁷. Algunas de estas vasculitis tienen un aumento de su incidencia en invierno. La exposición a ciertas sustancias como el sílice y los hidrocarburos podría provocar la aparición de vasculitis. Estos pacientes podrían tener respuestas anormales a ciertas drogas (antireumáticas, antiinflamatorias, antibióticos, etc.). Un 20% de estos pacientes presentan desencadenantes infecciosos, bacterianos o víricos. No se conoce si estos agentes son iniciadores de las vascu-

Correspondencia: Dra. Assumpta Serra
Servicio de Nefrología
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Carretera de Canyet, s/n.
08916 Badalona
Barcelona

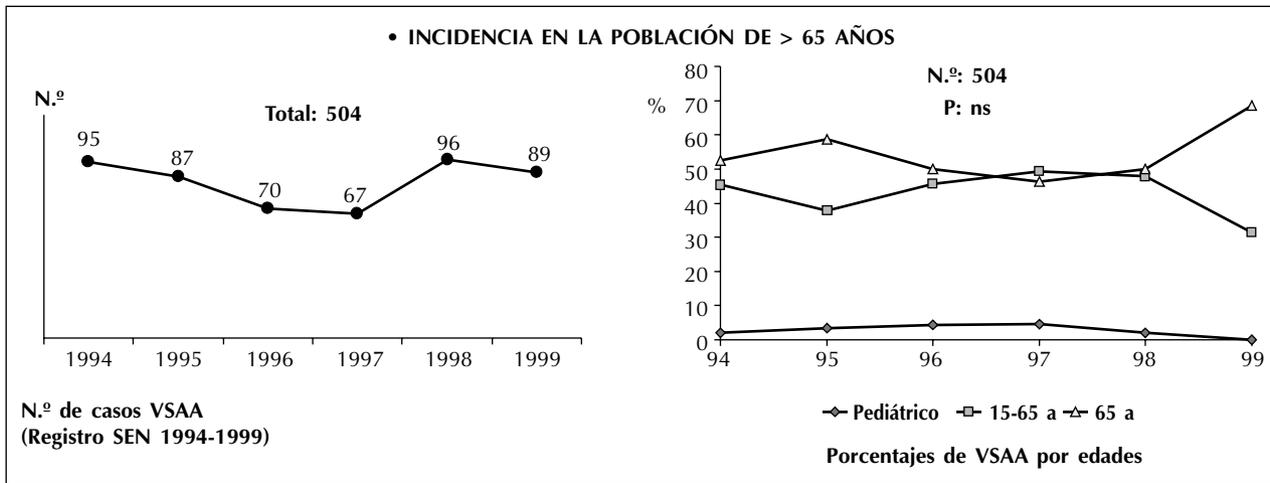


Fig. 1.—VSAA: vasculitis sistémicas asociadas a ANCA.

litis o amplifican el daño de las mismas; lo que sí está bien documentado es que las vasculitis presentan recaídas en asociación con factores infecciosos intercurrentes, como la sobreinfección nasal por *Estafilococo aureus*⁸.

De un 10 a un 20% de los pacientes con VSAA tienen enfermedades asociadas o comórbidas; este porcentaje aumenta en la edad avanzada. Según la experiencia de nuestro Hospital, los enfermos de más de 65 años como era de esperar por el aumento de la edad, tienen más enfermedades asociadas que los jóvenes, principalmente diabetes mellitus, neoplasia, accidentes cerebrovasculares y litiasis renal. Estas enfermedades asociadas contribuyen de manera negativa al pronóstico vital de la enfermedad.

La forma de presentación de las VSAA suele ser extrarenal (artritis, afectación vías respiratorias, lesiones cutáneas, etc.), o bien renal y extrarenal combinadas, a excepción de las VLR que por definición, siempre se presentan únicamente con afectación renal. En los pacientes con PAM, de edad avanzada, es frecuente que la vasculitis se manifieste de entrada, con afectación exclusivamente renal; en cambio en los enfermos con GW, la afectación exclusivamente renal como forma de inicio de la enfermedad es rara. El SCHS se presenta siempre de forma extrarenal (asma, rinitis alérgica), y sólo un 40% de los pacientes desarrollarán vasculitis renal. Según los datos del Registro español de glomerulonefritis, la forma más frecuente de presentación renal de estas vasculitis es

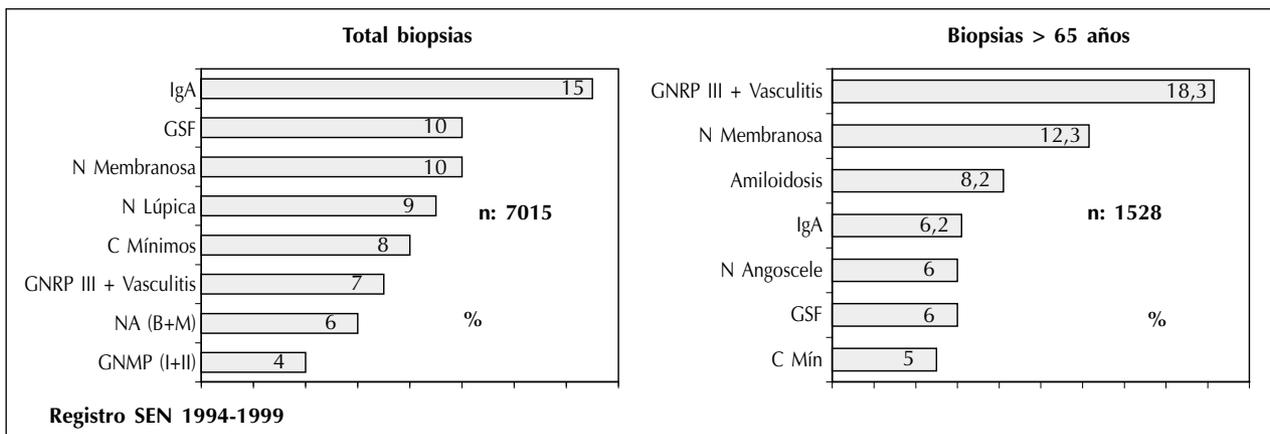


Fig. 2.—VSAA: prevalencia de patología renal biopsada.

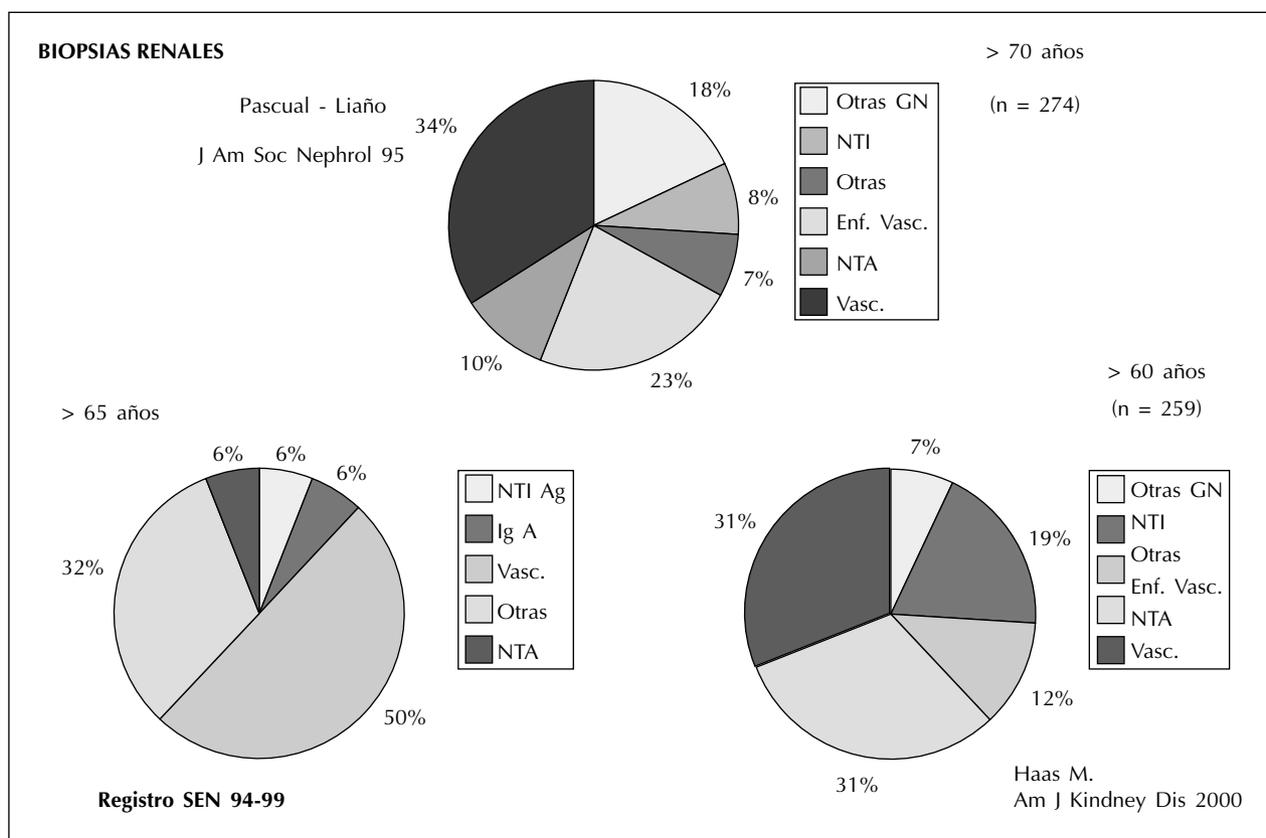


Fig. 3.—Fracaso renal agudo. Edad avanzada. Vasculitis.

como fracaso renal agudo, que lo presentan el 50% de los pacientes de menos de 65 años y un 64% de los pacientes de más de 65 años. En nuestro Hospital, en el momento de la presentación renal, un 81% de los pacientes de edad avanzada tienen un fracaso renal agudo y un 30% están oligúricos, mientras que los más jóvenes presentan un 62% de fracaso renal agudo, pero sólo un 6% están oligúricos⁵. Ello coincide con otros estudios de vasculitis en la edad avanzada⁹. Las VSAA son asimismo, la causa más frecuente de fracaso renal agudo de los pacientes biopsiados de edad avanzada¹⁰⁻¹¹ (fig. 3), con una prevalencia del 31 a un 50% de los pacientes. En el momento de la biopsia renal, los pacientes de edad avanzada tienen peor función renal que los más jóvenes⁹. Según la experiencia de nuestro Hospital, con mayoría de PAM, los pacientes de edad suelen presentar creatininas superiores a 200 $\mu\text{mol/l}$ y casi la mitad necesitan diálisis, lo que no ocurre en más jóvenes⁵. Los enfermos con SCHS presentan con menor frecuencia deterioro importante de la función renal en el momento de la biopsia.

En relación a los aspectos clínicos extrarenales hay que comentar que después del riñón, el pulmón y el tracto respiratorio superior son los órganos más afectados por la vasculitis^{4,12-14}. La afectación de los diferentes órganos y sistemas es parecido en los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. No obstante hay que resaltar que al inicio de la clínica de vasculitis, los pacientes de edad avanzada con PAM, tienen menos infiltrados pulmonares y hemoptisis y más porcentaje de artritis-artralgias, normal a esta edad, que los enfermos más jóvenes^{5,11}; asimismo los pacientes con GW de edad avanzada tienen menor afectación de las vías aéreas superiores que los jóvenes¹⁵; el porcentaje de otras sintomatologías de la vasculitis como pueden ser la fiebre, las lesiones cutáneas purpúricas, etc., es similar. Esta falta de expresión clínica en pacientes de edad avanzada, retrasa el diagnóstico. Asimismo, en nuestro Hospital, no existen diferencias de afectación de los diferentes órganos y sistemas en relación a los pacientes con vasculitis que presentan o no fracaso renal agudo^{4,16}.

	1995-1998 ESTÁNDAR			> 1998 ALTERNATIVO		
CYCAZAREM (creat < 500 µmol/l) CYCLOPS	CSO + CICLOF (0-12 meses)		CSO + AZA (12-18 meses)	CSO + CICLOF (0-3 meses)		CSO + AZA (3-18 meses)
	CSO + CICLOF		CSO + AZA	bolus CICLOF		CSO + AZA
MEPEX (creat > 500 µmol/l)	PF	CSO+CICLOF (0-6 meses)	CSO+AZA (6-18 meses)	BOLUS MP	CSO-CICLOF (0-6 meses)	CSO+AZA (6-18 meses)
WARCRY (vasculitis refractarias)	GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA			ANTICUERPOS MONOCLONALES		
Jayne D. Mayo Clin Proc 1997; Haubitz M. Arthritis & Rheumatism 1998. Jayne D. J. Am Soc Nephrol 1999.						

Fig. 4.—Tratamiento de las VSAA. Protocolos europeos.

En relación a los hallazgos de laboratorio, hay que recordar la importancia de los ANCA, que se encuentran en el suero de la mayoría de estos pacientes. Los ANCA son útiles: 1. En la clasificación de estas enfermedades¹, 2. Parecen contribuir a la patogenia de estas enfermedades¹⁷; aunque hay que recordar que existen un pequeño número de pacientes con vasculitis comprobada por biopsia renal, en los que no se detectan ANCA, y en los cuales, otros mecanismos como la inmunidad celular pueden contribuir a la patogenia; y 3. Desde el punto de vista clínico son útiles en el diagnóstico y en el tratamiento precoz de la enfermedad (aunque existe un consenso internacional¹⁸ acerca de que las decisiones sobre el tratamiento no deben basarse exclusivamente en los ANCA), y en el seguimiento de estos pacientes (los pacientes que han negativizado los ANCA, si se vuelven a positivizar son más frecuentes las recaídas¹⁹); pueden existir no obstante, pacientes con títulos de ANCA positivos y con ausencia de actividad de la vasculitis. No existen diferencias en el título de ANCA en los pacientes de edad avanzada respecto a los más jóvenes.

La biopsia renal es de gran utilidad en el diagnóstico de los pacientes de edad avanzada y fracaso renal agudo y/o insuficiencia renal progresiva¹¹. El estudio histológico se ha de efectuar sobre todo, si este fracaso renal agudo se acompaña de microhematuria y/o proteinuria y/o ANCA positivos. Tener un título de ANCA positivo, ayuda al diagnóstico de vasculitis, pero no deben sustituir a la biopsia renal excepto cuando está contraindicada, o existe imposibilidad de practicarla.

La morfología de los hemáties urinarios suele ser normal en estas vasculitis²⁰. La biopsia renal es asimismo muy útil en la elección del tratamiento, en determinar la suspensión del mismo y para valorar el pronóstico renal de la enfermedad²¹. Los pacientes de edad avanzada presentan un número de complicaciones de la biopsia renal parecido al de los pacientes más jóvenes⁵. El tiempo transcurrido entre el inicio de la clínica de vasculitis (en muchos casos de forma extrarenal) y la biopsia renal suele ser largo, oscilando de meses a años; la razón principal para este retraso en el diagnóstico, es la falta de sospecha de vasculitis; ello ocurre en el diagnóstico de otras enfermedades (apendicitis, endocarditis, etc.) en el paciente de edad avanzada. Recientemente se ha acortado este período debido al mayor índice de sospecha.

Los objetivos del tratamiento de las vasculitis han cambiado con los años. Antes de 1988 los principales objetivos eran incrementar la supervivencia del paciente y del riñón de este enfermo. En la década de los noventa, además de los anteriores, se han añadido otros objetivos: aumentar la calidad de vida de los pacientes, disminuir los efectos secundarios del tratamiento y el número de recaídas de la enfermedad, y ofrecer diálisis y trasplante a los pacientes con VSAA que lleguen a la insuficiencia renal terminal.

El tratamiento de las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA está esquematizado en la figura 4. Los datos sobre el tratamiento son extraídos de una serie de protocolos europeos multicéntricos. Estos proto-

Tabla I. Vasculitis en la edad avanzada: ajustes de dosis

PREDNISONA DIARIA ORAL			
1 mg/Kg (1 semana)	↓ DOSIS	15 mg/día (3 meses)	10 mg/día (5 meses)
CICLOFOSFAMIDA DIARIA ORAL (creatinina < 500 µmol/l)			
< 60 años		2 mg/Kg/día	
≥ 60 años		2 mg/Kg/día - 25 mg	
«PULSOS» DE CICLOFOSFAMIDA (cada 2-3 semanas) (6-12 meses)			
	Creatinina	Creatinina	
	150-300 µmol/l	300-500 µmol/l	
< 60 años	15 mg/Kg	12,5 mg/kg	
60-70 años	12,5 mg/kg	10 mg/kg	
> 70 años	10 mg/kg	7,5 mg/kg	

colos intentan responder una serie de preguntas sobre el tratamiento de las vasculitis: tiempo de mantener el tratamiento con ciclofosfamida, dada la alta toxicidad de este agente terapéutico; utilidad de la azatioprina, sustituyendo a la ciclofosfamida en la fase de remisión de la vasculitis; ruta y forma de administración de la ciclofosfamida (oral *versus* endovenosa, «bolus» de dosis altas seguida de períodos de descanso *versus* dosis diaria); superioridad o no de la plasmaféresis sobre los «bolus» de metilprednisolona en la fase aguda de tratamiento de las vasculitis más agresivas, elección de agentes adicionales para el tratamiento de las vasculitis refractarias.

Si la función renal es normal o hay insuficiencia renal leve o moderada, el tratamiento estándar consiste en la administración de corticoides y ciclofosfamida oral durante 12 meses; el estudio multicéntrico europeo CYCAZAREM ha comprobado que la ciclofosfamida puede ser sustituida por la azatioprina en la fase de remisión sin aumentar el número de recaídas; la duración del tratamiento debe ser de al menos 18 meses. Asimismo, un estudio multicéntrico europeo aun no concluido (CYCLOPS), compara la eficacia de los «bolus» de ciclofosfamida *versus* el tratamiento estándar con ciclofosfamida oral en conseguir la remisión en este tipo de pacientes con insuficiencia renal leve; dando «bolus» de ciclofosfamida se disminuye la dosis total acumulada de ciclofosfamida. En VSAA con afectación renal severa, el estudio multicéntrico MEPEX, compara si el tratamiento al inicio con plasmaféresis es superior a la de los «bolus» de metilprednisolona en lograr una mejor supervivencia renal. En vasculitis refractarias se están ensayando tratamientos con globulinas antitímocíticas, o con anticuerpos monoclonales humanizados antiCD52, antiCD4 (fig. 4)²²⁻²⁶.

Las dosis de tratamiento están resumidas en las referencias^{2,6}. En la tabla I se resumen los ajustes en las dosis de tratamiento, según edad y función renal.

Existen otras estrategias de tratamiento: las inmunoglobulinas endovenosas, el trimetoprim sulfometoxazol, el micofenolato, etc. Las inmunoglobulinas endovenosas pueden darse solas, asociadas al tratamiento estándar², o como agentes secundarios en el tratamiento de las VSAA refractarias o en pacientes que presentan recurrencias frecuentes. Pueden regular respuestas inmunes en una variedad de vías pero principalmente por su capacidad de estimular auto-Ac antiidiotipo. El trimetoprim sulfometoxazol asociado al tratamiento estándar⁸ es útil en la prevención de las recaídas (principalmente de las vías aéreas superiores) de pacientes con GW. El mofetil micofenolato (inhibidor de la síntesis de las purinas) puede ser una droga de interés en el tratamiento de mantenimiento de estas vasculitis²⁷; recientemente se ha empleado en recaídas agudas en las que no se ha podido usar el tratamiento estándar con ciclofosfamida²⁸. La leflunomida se ha usado para mantener la remisión en la GW²⁹. En el SCHS se ha logrado mantener la remisión usando corticoides orales y dosis altas de interferón alfa o de methotrexate³⁰.

Aunque conocemos el arsenal terapéutico de que disponemos en el tratamiento de las vasculitis, hay una serie de preguntas que no tienen hoy por hoy respuesta. Así, no sabemos ¿cuánto tiempo ha de durar el tratamiento? Lo que sí conocemos es que se ha de lograr un equilibrio entre las complicaciones del tratamiento que son aun hoy elevadas, y el conseguir mantener una remisión de la enfermedad que se logra con los tratamientos actuales en un 90% de los pacientes a los 3 meses, evitando el número tan alto de recurrencias. Entre las complicaciones del tratamiento hay que destacar principalmente: las infecciones, las neoplasias, la diabetes mellitus y las fracturas óseas. De un 24 a un 47% de los enfermos presentan infecciones^{3,22,31}, (experiencia HUGTiP); en nuestro Hospital no hemos encontrado diferencias en el número de infecciones entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero los de edad avanzada las tuvieron más severas (sepsis); ello coincide con otros estudios³². Las neoplasias se ven de un 2,5 a un 12% de los enfermos, principalmente en piel y en la vejiga urinaria^{3,22}, (experiencia HUGTiP). La diabetes mellitus se ve de un 5 a un 8% de los pacientes tratados con corticoides^{22,31}, (experiencia HUGTiP). En los pacientes de edad avanzada, entre las complicaciones invalidantes, hay que destacar las fracturas óseas, principalmente en mujeres de más de 65 años; ello obliga a pensar en efectuar algún tipo de profilaxis (calcio, vitamina D, difosfonatos), para evitar la morbilidad del tratamiento de las VSAA.

Algunos pacientes con vasculitis presentan un solo brote de enfermedad, mientras que hasta un 54% de los enfermos con GW y PAM y una tercera parte de los pacientes con el SCHS tienen una recurrencia de la vasculitis en los primeros 4-5 años^{3,33-37}; en nuestro Hospital, con mayoría de PAM, vemos un 24% de recurrencias⁵. La piel, el riñón y el pulmón son los órganos más afectados por la recurrencia en la PAM, mientras lo es el tracto respiratorio en la GW. Las recurrencias suelen ocurrir cuando se disminuye o se suspende el tratamiento inmunosupresor. Las recurrencias responden favorablemente al tratamiento (66%), siendo la respuesta similar a la que se obtiene en la fase de inicio de la enfermedad³⁸. El porcentaje de recaídas es mayor si los ANCA se mantienen persistentemente positivos³⁹. Los enfermos con ANCA –PR3 positivos, sufren más recaídas que los que tienen ANCA– MPO positivos³³. Los pacientes de edad avanzada, tienen un porcentaje de recurrencias parecido a los más jóvenes^{3,5}. Los pacientes cuya vasculitis se presenta como un fracaso renal agudo, tienen parecido porcentaje de recurrencias que los que tienen otra forma de presentación (experiencia personal). Los pacientes en diálisis pueden presentar recurrencias de la vasculitis; el porcentaje oscila entre una cifra parecida a la previa a la diálisis (en la GW)⁴⁰ y porcentajes inferiores⁴¹. En estos pacientes dializados, las recurrencias no varían en relación al tipo de membrana de diálisis⁴⁰. Los enfermos trasplantados tienen un porcentaje de recurrencias que es una tercera parte de la de los pacientes en diálisis^{41,42}. Tanto en diálisis como en trasplante renal, hay que comentar que existe una asociación entre recurrencia e infección, principalmente la nasal por *Estafilococo aureus*^{8,40}.

La duración del tratamiento no está estandarizada; la mayoría de los grupos aconsejan al menos 18 meses. Asimismo, la mayoría de los grupos están de acuerdo de que existe un excesivo riesgo de complicaciones, si se da ciclofosfamida por un período largo; por lo que se intenta cambiarla a azatioprina. En pacientes con VLR que están en diálisis (se trata generalmente de enfermos de edad avanzada), el tratamiento puede retirarse a los 3 meses; se recomienda la práctica de una biopsia renal previa a la retirada del tratamiento⁹. En pacientes cuya vasculitis *no está limitada* al riñón, y que están en diálisis, se ha de continuar el tratamiento.

Los enfermos de edad avanzada tienen una supervivencia peor que los más jóvenes^{7,43}. La mayor mortalidad se observa en los 3 primeros meses y es generalmente debida a complicaciones sépticas graves. La supervivencia de los pacientes con PAM y GW en diálisis es parecida a la de los otros pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis^{40,41}. La

supervivencia de los enfermos con VSAA trasplantados y la del injerto, es parecida a la de los otros pacientes trasplantados sin vasculitis⁴¹. La supervivencia de los pacientes con vasculitis de edad avanzada ha mejorado en los últimos años, y ha pasado a ser del 42 al 62% en el primer año de seguimiento, y del 25 al 46% a los 3 años de seguimiento^{5,9,11,13,44}; en esta mejoría, han podido contribuir varios factores: mejor conocimiento de la enfermedad, diagnóstico más precoz, inicio precoz del tratamiento inmunosupresor, y el uso de tratamientos más agresivos en los casos más graves.

Entre los factores de mal pronóstico en las VSAA hay que destacar: la edad avanzada, la presencia de enfermedades comórbidas, que son más frecuentes en la edad avanzada, los niveles de creatinina en el momento de la presentación renal de la vasculitis y la presencia de insuficiencia renal avanzada o terminal en el momento de la presentación^{9,45,46}. Entre los factores de mal pronóstico renal están desde el punto de vista clínico: la edad avanzada, los niveles iniciales de creatinina y la necesidad de diálisis al inicio de la vasculitis^{45,46}; y desde el punto de vista histológico se ha visto que el porcentaje de glomerulos normales/esclerosados es lo que determina el buen o mal pronóstico renal²¹; en cambio las lesiones activas de vasculitis, no predicen el pronóstico renal²¹.

Como conclusiones podemos afirmar que los pacientes de edad avanzada, tienen más fracaso renal agudo, más enfermedades comórbidas, peor creatinina, más oliguria, y menos manifestaciones clínicas extrarenales que los pacientes más jóvenes en el momento de la presentación. Los pacientes de edad avanzada deben recibir el mismo tratamiento que los jóvenes; las dosis deben ajustarse según edad y función renal. Los pacientes de edad tienen un número parecido de complicaciones secundarias al tratamiento, pero más graves, más sepsis, más fracturas óseas, etc. Constituyen factores pronósticos negativos de supervivencia del enfermo y del riñón, la edad avanzada, los niveles elevados de creatinina al inicio y las enfermedades comórbidas.

Agradecimientos

Al Dr. Eduardo Mirapeix del Hospital Clínico Provincial (Barcelona), representante español de los protocolos europeos multicéntricos mencionados en esta editorial, por su ayuda en la aportación de datos, y facilitar tabla ajuste de dosis.

Al Dr. Francisco Rivera por facilitarme la información sobre el tema, del Registro Español de Glomerulonefritis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen Ch, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CGM, McCluskey RT, Sinico RA, Rees AJ, van Es LA, Walherr R, Wiik A: Nomenclature of systemic vasculitis. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 37: 187-192, 1994.
2. Jayne DRW, Rasmussen N, For The European Community Systemic Vasculitis Clinical Trials Study Group (ECSYSVAS-TRIAL): *Mayo Clin Proc* 72: 737-747, 1997.
3. Westman KWA, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J: Relapse Rate, Renal Survival, and Cancer Morbidity in Patients with Wegener's Granulomatosis or Microscopic Polyangiitis with Renal Involvement. *J Am Soc Nephrol* 9: 842-852, 1998.
4. Serra A, Cameron JS, Turner DR, Hartley B, Ogg CS, Neild GH, Williams DG, Taube D, Brown CB, Hicks JA: Vasculitis affecting the Kidney: Presentation, histopathology and long-term outcome. *Q J Med* 53: 181-207, 1984.
5. Serra A, Martínez-Ocaña JC : Vasculitis con afectación renal predominante en pacientes mayores de 65 años. *Nefrología* 17 (Supl. 3): 51-59, 1997.
6. Serra A, Praga M: Fracaso renal agudo asociado a enfermedades parenquimatosas. Glomerulonefritis, vasculitis y síndrome hemolítico urémico. En: Liaño F, Pascual J (eds). Fracaso renal agudo. Barcelona: *Masson*; 233-253, 2000.
7. D'Amico G, Sinico RA, Ferrario F: Renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 9): 69-74, 1996.
8. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CGM, For The Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group 335: 16-20, 1996.
9. Higgins RM, Goldsmith DJA, Connolly J, Scoble JE, Hendry BM, Ackrill P, Vening MC: Vasculitis and rapidly progressive glomerulonephritis in the elderly. *Postgrad Med J* 72: 41-44, 1996.
10. Pascual J, Liaño F, Ortuño J: The elderly patient with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 6: 144-153, 1995.
11. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM: Etiologies and Outcome of Acute Renal Insufficiency in Older Adults: A Renal Biopsy Study of 259 Cases. *Am J Kidney Dis* 35: 433-447, 2000.
12. Adu D, Howie AJ, Scott DGI, Bacon PA, McGonigle RJS, Michael J: Polyarteritis and the kidney. *Q J Med* 62: 221-237, 1987.
13. Krafčík SS, Covin RB, Lynch JP, Sitrin RG: Wegener's granulomatosis in the elderly. *Chest* 109: 430-437, 1996.
14. Manganelli P, Troise Rioda W, Buzio C, Pavesi G, Gemignani F: La síndrome di Churg-Strauss. *Minerva Med* 85: 387-393, 1994.
15. Vasallo M, Shepherd RJ, Iqbal P, Feehally J: Age-related variations in presentation and outcome in Wegener's granulomatosis. *J Royal College of Physician of London* 31: 396-400, 1997.
16. Serra A: Insuficiencia renal aguda en las vasculitis. *Nefrología* 12 (Supl. 4): 132-139, 1992.
17. Hoffman GS: Vasculitis Syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 11: 1-2, 1999.
18. Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk R, Hagen Ch, Jayne D, Jennette J Ch, Paspaliaris B, Pollock W, Pusey Ch, Savage C O S, Silvestrini R, van der Woude F, Wieslander J, Wiik A, for the International Group for Consensus statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA): International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Path* 111: 507-513, 1999.
19. Ara J, Mirapeix E: Relationship between ANCA and disease activity in small vessel vasculitis patients with anti-MPO ANCA. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1667-1672, 1999.
20. Serra A, Torguet P, Romero R, Bonal J, Caralps A: Normal urinary red blood cell morphology in segmental necrotizing glomerulonephritis. *Nephron* 59: 351-352, 1991.
21. Bajema IM, Hagen Ech, Hermans J, Noël LH, Waldherr R, Ferrario F, van der Woude FJ, Bruijn JA, for the EC/BCR Project for ANCA-assay standardisation: Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int* 56: 1751-1758, 1999.
22. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS: Wegener's granulomatosis. An analysis of 158 patients. *Ann Int Med* 116: 488-498, 1992.
23. Haubitz M, Schellong S, Göbel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, Brunkhorst R: Intravenous Pulse Administration of Cyclophosphamide versus daily oral treatment in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis and Renal Involvement. *Arthritis & Rheumatism* 41: 1835-1844, 1998.
24. Bolton WK: Use of pulse methylprednisolone in primary and multisystem glomerular diseases. En Robinson RR (ed). *Nephrology*. Springer, New York, pp. 1464-1473, 1984.
25. Jennette JCH, Falk RJ: Diagnosis and management of glomerulonephritis and vasculitis presenting as acute renal failure. *Medical Clinics of North America* 74: 893-908, 1990.
26. Hagen EC, Keizer RJW, Andrassy K, van Boven WPL, Bruijn JA, van Es LA, van der Woude: Compassionate treatment of Wegener's granulomatosis with rabbit anti-thymocyte globulin. *Clin Nephrol* 43: 351-359, 1995.
27. Nowack R, Göbel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, van der Woude FJ: Mycophenolate Mofetil for Maintenance Therapy of Wegener's Granulomatosis and Microscopic Polyangiitis: A pilot Study in 11 Patients with Renal Involvement. *J Am Soc Nephrol* 10: 1965-1971, 1999.
28. Waiser J, Budde K, Braasch E, Neumayer HH: Treatment of Acute c-ANCA- Positive Vasculitis with Mycophenolate Mofetil. *Am J Kidney Dis* 34: 1-6, 1999.
29. Gross WL: New concepts in treatment protocols for severe systemic vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology* 11: 41-46, 1999.
30. Langford CA, Sneller MC, Hoffman GS: Methotrexate use in systemic vasculitis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 23: 841-853, 1997.
31. Petersson EE, Sundelin B, Heigl Z: Incidence and outcome of pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 43: 141-149, 1995.
32. Nield GH: Infectious complications in the management of systemic vasculitis and rapidly progressive glomerulonephritis. *Apmis* (Supl. 19), 98: 56-60, 1990.
33. De'Oliveira J, Gaskin G, Dash A, Rees AJ, Pusey CD: Relationship between disease activity and anti-neutrophil cytoplasmic antibody concentration in long-term management of systemic vasculitis. *Am J Kidney Dis* 25: 380-389, 1995.
34. Frascà GM, Zoumparidis NG, Borgnino LC, Neri Lu, Neri Lo, Vangelista A, Bonomini V: Combined treatment in Wegener's granulomatosis with crescentic glomerulonephritis-clinical course and long-term outcome. *The International Journal of Artificial Organs* 16: 11-19, 1993.
35. Gaskin G, Mason PD, Bateson K, Evans DJ, Rees AJ, Pusey CD: Long-term follow-up in 49 patients with microscopic polyarteritis. *Apmis Supl.* 19, 98: 63, 1990.
36. Geffriaud-Ricouard C, Noel LH, Chauveau D, Houhou S, Grunfeld JP, Lesavre P: Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 39: 125-136, 1993.
37. Andrassy K, Küster S, Waldherr R, Ritz E: Rapidly progressive glomerulonephritis: Analysis of prevalence and clinical course. *Nephron* 59: 206-212, 1991.

A. SERRA y R. ROMERO

38. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JCH, Falk RJ: Treatment Response and Relapse in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Microscopic Polyangiitis and Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 7: 33-39, 1996.
39. Kyndt X, Reumaux D, Bridoux F, Tribout B, Bataille P, Hachulla E, Hatron PY, Duthilleul P, Vanhille Ph: Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies in Patients with Systemic Vasculitis. *Am J Med* 106: 527-533, 1999.
40. Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R: Survival and vasculitis activity in patients with end-stage renal disease due to Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1713-1718, 1998.
41. Allen A, Pusey Ch, Gaskin G: Outcome of Renal Replacement Therapy in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Systemic Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 9: 1258-1263, 1998.
42. Rostaing L, Modesto A, Oksman F, Cisterne JM, Le Mao G, Durand D: Outcome of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis following cadaveric kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 29: 96-102, 1997.
43. Heilman RL, Offord KP, Holley KE, Velosa JA: Analysis of risk Factors for patients and Renal Survival in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* IX: 98-107, 1987.
44. Serra A, Cameron JS: Vasculitis in the aged. En: Macias Núñez JF, Cameron JS (eds). Renal function and disease in the elderly: Butterworths & Co. London. *Publishers*; 321-347, 1987.
45. Brijker F, Magee CC, Cohen Tervaert JW, O'Neill S, Walshe JJ: Outcome analysis of patients with vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Nephrol* 52: 344-351, 1999.
46. McLaughlin K, Jerimiah Ph, Fox JG, Mactier RA, Simpson K, Boulton-Jones JM: Has the prognosis for patients with pauci-immune necrotizing glomerulonephritis improved? *Nephrol Dial Transplant* 13: 1696-1701, 1998.