

Tratamiento de la afectación glomerular en las vasculitis sistémicas

M. Vallés.

Servicio de Nefrología. Hospital de Gerona.

Introducción

La vasculitis es un proceso clinicopatológico caracterizado por una respuesta inflamatoria de las paredes vasculares. Asociado al mismo existe un compromiso de la luz vascular que produce cambios isquémicos en los tejidos irrigados por dichos vasos. Es esta isquemia lo que constituye el síndrome vasculítico. Dependiendo del tamaño, localización y tipo de los vasos sanguíneos afectados, y dado que cualquier órgano puede resultar afectado, los síndromes vasculíticos comprenden una gran variedad de enfermedades, algunas de las cuales tienen características únicas y diferenciadas, y otras, manifestaciones clinicopatológicas que se solapan entre sí¹.

Antes de aplicar un protocolo terapéutico dirigido a la lesión glomerular en los pacientes afectados de vasculitis sistémicas (VS) conviene definir cuáles son las lesiones glomerulares más características, valorar la evolución natural de esta patología y la mejoría de su pronóstico en los últimos años con el advenimiento de las diversas terapéuticas. Tras estas valoraciones iniciales cabe exponer un protocolo a aplicar, definiendo las pautas de actuación según los diversos grados de afectación y, finalmente, proponer algunos de los más recientes avances terapéuticos.

Lesión glomerular

La incidencia de afectación renal en las diversas vasculitis sistémicas es muy elevada. La lesión glomerular más característica es la glomerulitis segmentaria necrotizante (GSN), con grados variables de proliferación extracapilar (presentes en grados diversos hasta en el 98%² de los casos). El glomérulo es un vaso sanguíneo diferenciado y la GSN es probablemente la expresión glomerular más frecuente de las vasculitis^{2,3}. La IF suele ser negativa o débilmente positiva con patrón segmentario; tan sólo la presencia de fibrina en el espacio Bowman puede de-

mostrarse en un buen número de ocasiones. Durante el seguimiento de la enfermedad el estudio histológico repetido demuestra la tendencia a la esclerosis de las lesiones necrotizantes.

Selección de pacientes

El primer problema que se plantea en la valoración terapéutica de los trabajos sobre vasculitis es la diversidad de criterios de selección empleados en ellos. Se estudian de forma conjunta pacientes con panarteritis nodosa clásica, pacientes afectados de Wegener y pacientes con otros procesos vasculíticos no bien definidos.

Este trabajo lo centraremos en pacientes afectados de VS con afectación y GSN como lesión predominante (poliarteritis microscópica), indicativa de la existencia de vasculitis de pequeño vaso, aunque en las referencias obligadas de la literatura haya una mezcla de pacientes con lesiones diversas.

La enfermedad de Wegener, definida como una vasculitis necrotizante granulomatosa con una distribución clásica en vías respiratorias altas, pulmón y riñón, presenta lesiones de GSN prácticamente idénticas a otras VS; la detección de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA), considerados inicialmente como específicos de la granulomatosis de Wegener⁴, se ha demostrado, asimismo, positiva en la vasculitis con lesiones de GSN⁵, y finalmente se están utilizando pautas de tratamiento similares en ambos grupos de enfermedades. Por ello las incluimos en el mismo protocolo terapéutico.

Algo parecido sucede con la GNRE tipo III, cuya relación con las VS se demuestra cada vez más estrecha^{6,7}. La búsqueda sistemática y minuciosa a nivel renal y extrarenal de imágenes de vasculitis conduce en muchas ocasiones al diagnóstico de VS como etiología responsable de las imágenes histológicas. Asimismo se está detectando la presencia de ANCA en este grupo de pacientes⁸. Las pautas de tratamiento en esta entidad son cada vez más similares en sus planteamientos a los de las VS⁹.

Excluiremos a los pacientes con vasculitis de grandes vasos y descartamos en esta discusión a los pacientes afectados de GSN en el contexto de otras enfermedades sistémicas, como el LED, la crioglobulinemia mixta o la púrpura de Schönlein-Henoch.

Correspondencia: Dr. M. Vallés.
Servicio de Nefrología.
Hospital de Gerona.
Avda. de França, s/n.
17007 Gerona.

Progresión del tratamiento

Dentro de lo posible, el médico debe proceder desde posiciones terapéuticas más conservadoras a posiciones más agresivas, asociadas, por tanto, a efectos secundarios más frecuentes, según la intensidad de la afectación glomerular.

Los pacientes con afectación renal discreta, es decir, con función renal normal, hematuria microscópica, proteinuria y lesiones histológicas que afectan a menos del 50 % de los glomérulos (GSN), deben tratarse con menos agresividad, utilizando pautas de prednisona sola o asociada a inmunosupresión convencional por vía oral, aunque los controles biológicos y clínicos deben realizarse con frecuencia ante la posibilidad de nuevos brotes o progresión rápida de la lesión.

Sin embargo, la mayor parte de los pacientes se comportan clínicamente como nefropatías de rápida evolución, en las que las lesiones glomerulares necróticas focales provocan paso de fibrina al espacio de Bowman y crecimiento epitelial difuso con reducción de la función renal. Los pacientes suelen presentarse con aclaramientos de creatinina inferiores a 50-60cc/m y lesiones glomerulares necrotizantes en más del 50 % de los glomérulos, acompañadas de proliferación epitelial. Tanto los hallazgos analíticos como los anatomopatológicos son suficientes para el inicio de una terapéutica inmunosupresora agresiva, incluso, en ocasiones, antes de haber obtenido el documento histológico renal en los casos en los que esto resulte imposible de realizar con rapidez por razones técnicas o por cualquier otra causa. La precocidad del diagnóstico, así como la precocidad y agresividad del tratamiento, son los elementos fundamentales en la recuperabilidad de las lesiones glomerulares en su fase aguda. Estas premisas son las que han conseguido mejorar la morbilidad, mortalidad y supervivencia en este grupo de enfermedades a lo largo de los últimos años¹⁰⁻¹³, tanto a corto como a largo plazo, dado que la mortalidad se ha demostrado elevada cuando hay afectación renal predominante⁷.

En los pacientes que se presentan con lesiones de esclerosis glomerular avanzada no debe iniciarse un tratamiento agresivo dado que la relación beneficio-riesgo de tal actitud es muy pequeña.

Tratamiento con prednisona e inmunosupresores

En las formas más severas de GSN la combinación prednisona-inmunosupresor desde el inicio de la enfermedad ha demostrado su superioridad a la prednisona aislada al aumentar la eficacia y reducir las dosis de corticoides y el riesgo de complicaciones^{6, 14, 15}.

1. Bolus de 6-metil-prednisolona

La utilización de dosis elevadas de 6-metil-prednisolona por vía endovenosa (bolus) ofrece alguna ventaja so-

bre la corticoterapia convencional: una respuesta inmediata y efectiva a través de la interacción entre la droga y diversas estirpes celulares, que conduce a la inhibición rápida y completa de diversas actividades enzimáticas relacionadas con la producción de mediadores de la inflamación¹⁶.

Su potente acción antiinflamatoria e inmunosupresora ha sido demostrada suficientemente en patologías tan diversas como el rechazo agudo intersticial del injerto renal y en algunas formas de GN con proliferación extracapilar predominante con o sin hemorragia pulmonar¹⁷⁻¹⁹. En series de panarteritis microscópica predominante se han utilizado junto a otras terapéuticas, aunque no de forma randomizada^{10, 11-20}.

Nosotros hemos estudiado prospectivamente a 20 pacientes efectos de VS con afectación renal predominante, Cr_p superior a 2 y semilunas epiteliales en más del 50 % de glomérulos. A todos ellos les administramos bolus de 1 g de 6-metil-prednisolona durante tres días consecutivos, seguidos de corticoterapia e inmunosupresión convencional por vía oral. En el 80 % de ellos observamos una notable mejoría de la función renal a los tres meses del tratamiento. Siete de los 11 pacientes que presentaron oliguria respondieron favorablemente. Entre los efectos secundarios apreciados observamos tan sólo un caso de hemorragia digestiva secundaria a gastritis erosiva y otro caso de sepsis por estafilococo aureus. No observamos arritmias, encefalopatía o hiperglucemia. Siete pacientes presentaron enrojecimiento facial durante la administración de los bolus. Cabe pensar que los bolus de prednisona han contribuido de forma importante al pronóstico de la enfermedad en su fase aguda al mejorar su evolución frente a factores de mal pronóstico, como son la oliguria, la evolución rápida hacia la insuficiencia renal y la presencia de semilunas en más del 50 % de los glomérulos³.

En nuestra opinión, los bolus de 6-metil-prednisolona constituyen un tratamiento eficaz y seguro en la fase aguda de las vasculitis con afectación glomerular severa. Su facilidad de administración, buena tolerancia, escasos efectos secundarios y bajo coste ofrecen claras ventajas sobre otras técnicas, como los recambios plasmáticos, que requieren una técnica mucho más compleja, tienen un coste económico superior y un mayor número de complicaciones.

2. Inmunosupresión convencional

Con estas premisas, ante estas formas más severas iniciamos el tratamiento con bolus de prednisona a dosis de 15 mg/kg/día, hasta completar como máximo 1 g al día, a lo largo de tres a cinco días, dependiendo de la gravedad del mismo, seguido de corticoterapia convencional a dosis de 1 mg/kg/día en una dosis diaria por la mañana hasta completar un mes de tratamiento. Posteriormente, durante el segundo y tercer mes, se intenta el paso a terapéutica a días alternos, reduciendo la do-

sis de forma alternativa, y posteriormente en un período entre cuatro y seis meses se reducen dosis de forma progresiva hasta la total supresión. La pauta de reducción y supresión es muy flexible y requiere una adecuación individual dada la gran variedad en la respuesta de cada paciente.

La utilización de prednisona en forma de bolus permite una rápida inducción a la remisión de la enfermedad gracias a sus efectos antiinflamatorio e inmunosupresor casi inmediatos. La iniciación simultánea del tratamiento con inmunosupresores, cuya acción se retrasa a lo largo de unos días, permite a la combinación prednisona-inmunosupresor una acción sinérgica sobre la enfermedad de base (tabla I).

El fármaco citotóxico de elección a utilizar es la ciclofosfamida, un agente alquilante^{1, 15}. Su administración debe ser temprana, a ser posible, junto al inicio de la prednisona. La dosis inicial se sitúa sobre los 2 mg/kg/día. En los pacientes que no toleran la vía oral puede administrarse por vía endovenosa a dosis equivalente.

El objetivo fundamental es suprimir la actividad de la enfermedad sin provocar una leucopenia excesiva. Manteniendo la cifra total de leucocitos por encima de 3.000-3.500 por mm³, o la cifra de neutrófilos entre 1.000-1.500 por mm³, se puede suprimir la actividad de los síntomas vasculíticos y los pacientes raramente desarrollan infecciones por gérmenes oportunistas si no se administran los corticoides diariamente, motivo por el cual hay que intentar cambiar la terapéutica a días alternos lo antes posible. Por todo ello, y dado que las in-

fecciones —especialmente por gérmenes oportunistas gramnegativos en los pacientes con neutropenia severa inducida por citotóxicos— son muy elevadas, es fundamental monitorizar frecuentemente la cifra de leucocitos ajustando las dosis de ciclofosfamida para conseguir niveles adecuados de seguridad. En este sentido cabe tener en cuenta: 1) el retraso entre los cambios de dosis y su efecto en el recuento de sangre periférica; 2) el efecto leucopenizante que comporta la reducción progresiva de la dosis de prednisona; 3) la gran variabilidad individual en la intensidad y rapidez de la respuesta medular a la ciclofosfamida, y 4) la presencia de insuficiencia renal severa obliga a una moderada reducción de las dosis, ya que puede provocar severas leucopenias si se utilizan dosis convencionales.

La ciclofosfamida diaria debe continuarse, con los adecuados ajustes de dosis, hasta pasados doce meses a partir de haber conseguido el control clínico de la enfermedad. Pasado este período de tiempo se rebajan paulatinamente 25 mg cada uno o dos meses hasta abandonar la terapéutica. Si durante la pauta de reducción aparece un nuevo brote de la enfermedad deben aumentarse nuevamente las dosis hasta conseguir una nueva remisión, manteniendo dicha dosis durante tres o seis meses, según la severidad y reducción posterior.

Aunque la duración mínima del tratamiento con ciclofosfamida puede reducirse a cuatro-seis meses en aquellas con afectación clínica discreta o en aquellas con factores o estímulos farmacológicos desencadenantes bien conocidos y que presuponen una cierta limitación en la duración del brote, en los pacientes con enfermedades de Wegener y en todas aquellas vasculitis que provocan lesiones de GSN con los criterios de severidad antes descritos debe intentar completarse un tratamiento mínimo de un año.

Tampoco está claramente establecida la duración máxima del tratamiento. En este sentido la tendencia de esta entidad a evolucionar a brotes de una forma poco previsible, la toxicidad medular y gonadal y la teratogenia de la ciclofosfamida cuando se superan ciertas dosis acumulativas son factores limitantes de su uso a largo plazo. Por todo ello parece razonable hacer tratamientos completos de un año con posterior retirada en tres-seis meses del fármaco, siempre que se haya conseguido remisión completa, y seguir de cerca la evolución de la enfermedad para detectar la posibilidad de un nuevo brote que obligaría a reiniciar el tratamiento.

En la vasculitis agudas que se controlan sin problemas con el tratamiento no parece lógico alargar el tratamiento más allá de los dieciocho meses. Cuando aparece un nuevo brote de la enfermedad debe iniciarse de nuevo el tratamiento siguiendo la misma pauta. En aquellos casos de vasculitis latentes que a pesar del tratamiento siguen expresando esporádicamente signos clínicos o biológicos de actividad hay que plantearse la prosecución del tratamiento durante periodos más prolongados o el cambio de inmunosupresor.

Tabla I. Tratamiento a la lesión glomerular en las vasculitis severas

Criterios:

1. Reducción de la función renal
Cl_{Cr} < 60 cc/m o Cr₂ > 2 mg %.
2. GSN en más del 50 % de glomérulos.

Tratamiento

1. **Bolus de 6-metil-prednisolona:**
15 mg/kg/día (hasta completar 1 g como máximo) durante tres días consecutivos.
2. **Prednisona:**
A continuación del bolus, 1 mg/kg/día por vía oral en una sola dosis por la mañana, hasta completar un mes. Reducción a días alternos en dos meses y descenso progresivo hasta su retirada en cuatro-seis meses.
3. **Ciclofosfamida:**
2 mg/kg/día por vía oral (vía endovenosa a dosis equivalentes), manteniendo cifra de leucocitos por encima de 3.000-3.500/mm³ (segmentados de 1.000-1.500/mm³), con los necesarios ajustes de dosis. Completar un año tras la remisión completa. Posteriormente reducir dosis paulatinamente hasta la retirada.
4. **Recambio plasmático:**
A intentar en los casos que fracasa el tratamiento con bolus de esteroides.

Nuevas perspectivas

1. *Ancrod.*
2. *Bolus de ciclofosfamida.*

Aunque la azatioprina no se ha demostrado tan efectiva como la ciclofosfamida en la inducción de la remisión de los síndromes vasculíticos, puede ser muy útil en la fase de mantenimiento de la remisión, sobre todo en aquellos pacientes que la han alcanzado con ciclofosfamida y que por diversos motivos no pueden seguir tolerando dicho fármaco. Las dosis de azatioprina son, asimismo, de 2 mg/kg/d, requiriendo ajustes semejantes a los de la ciclofosfamida.

Los casos más agresivos y muy activos pueden evolucionar, en ocasiones, hacia la insuficiencia renal crónica terminal, a pesar de un buen control de la enfermedad. Tales pacientes se introducen en tratamiento sustitutivo dialítico, entrando la mayoría de los casos en una remisión sostenida; los casos que presentan exacerbaciones de la enfermedad deben tratarse de igual manera. Estos pacientes son buenos candidatos para el trasplante renal cuando la enfermedad queda inactiva²¹. Aunque se han descrito exacerbaciones de la granulomatosis de Wegener tras el trasplante renal, esta situación parece poco habitual²².

El seguimiento de la actividad clínica no ofrece mucha dificultad al clínico experimentado. Sin embargo, hasta la actualidad no hemos dispuesto de un marcador de la actividad inmunológica en esta entidad. Los niveles de proteína C reactiva parecen útiles en la fase aguda de la enfermedad de Wegener, pero carecen de utilidad de la fase crónica²³. La aparición de los ANCA como marcadores de la enfermedad en la GSN, ligadas a la enfermedad de Wegener u otras VS o en las GNRE tipo III^{5, 8, 24, 25}, ha abierto un camino de interés sobre su valor como marcador de la actividad de la enfermedad tanto en el seguimiento como en la respuesta al tratamiento, aunque sobre ello no existe todavía suficiente experiencia clínica.

3. Recambios plasmáticos

Los trabajos que han introducido la plasmaseparación en el tratamiento de las vasculitis sistémicas lo han hecho de forma no randomizada, aplicándola a los pacientes con presentaciones clínicas más severas, siempre junto al tratamiento inmunosupresor, por lo que es difícil valorar su aportación a los resultados^{7, 10, 11, 20, 26}. En el momento actual no parece que por la complejidad técnica, las complicaciones y el coste económico pueda defenderse la plasmaseparación frente al bolus de prednisona en la mayor parte de los casos. Por ello suele reservarse la primera a aquellos pacientes que no responden satisfactoriamente a la terapéutica con los segundos⁹.

Nuevas perspectivas

1. Bolus de ciclofosfamida

El buen resultado clínico de las pautas con bolus de ciclofosfamida en la nefropatía lúpica²⁷, junto a su como-

dididad y seguridad de administración, buena tolerancia, pocos efectos secundarios e importante reducción de las dosis mensuales administradas respecto a las pautas orales, son factores a considerar con respecto a su administración en las vasculitis sistémicas necrotizantes. Siendo enfermedades con patogenias distintas, pero con el mismo empirismo con el que se administran en la nefropatía lúpica, con resultados hasta la actualidad alentadores, habrá que valorar su futura utilización en este complejo síndrome en el que se ha demostrado de forma clara su utilidad por vía oral. En este sentido se han expresado ya algunas opiniones, aunque no hay todavía ensayos controlados que apoyen claramente su utilización en la fase aguda de la enfermedad en la que parece que no son capaces por sí solos de inducir la remisión²⁸. La inclusión de los bolus de 6-metil-prednisolona podría lograr este objetivo durante los primeros días.

2. Ancrod

Ancrod es una proteasa altamente específica que tiene un efecto similar a la trombina sobre el fibrinógeno, pero que conduce a la formación de un coágulo de fibrina inestable que se lisa con rapidez. La administración de Ancrod produce depleción del fibrinógeno plasmático. Se puede mantener una defibrinogenación controlada durante varias semanas con infusiones diarias de Ancrod, ajustando dosis según respuesta. Si se sobredosifica se puede revertir rápidamente su efecto con infusiones de fibrinógeno y un antídoto. El riesgo de complicaciones hemorrágicas parece ser menor que utilizando la heparina y no suele presentar efectos secundarios.

En una amplia variedad de enfermedades renales agudas severas que incluyen GN proliferativas, nefritis lúpica y microangiopatía trombótica se demuestra la presencia de fibrina en los trombos de las asas capilares o en el espacio de Bowman, donde se cree que actúa como un potente estímulo en la proliferación de las células epiteliales y la formación de semilunas. La defibrinogenación con Ancrod reduciría la presencia de fibrina en las lesiones. La experiencia más extensa con ancrod en clínica humana ha sido descrita por Pollack y cols. en nefropatía lúpica con resultados esperanzadores²⁹. Estudios preliminares en pacientes con diversas nefropatías caracterizadas por proliferación epitelial demuestran su capacidad de reducción de la proliferación epitelial, con mejoría de la función renal, aunque mejores resultados se obtienen con la adición de tratamiento corticoideo inmunosupresor a continuación, junto a tratamiento antiagregante para evitar rebote sobre la coagulación cuando se suspende el tratamiento³⁰.

Evolución y pronóstico de la enfermedad

El pronóstico de este grupo de enfermedades es muy sombrío, aunque ha mejorado a lo largo de los años. La

mortalidad global en dos series no seleccionadas en las que dominaba la PAN clásica fue del 46 %^{31,32}, y aquellas series compuestas principalmente por GSN fue del 66 %⁷. En las primeras la causa de mortalidad fue fundamentalmente extrarrenal, pero en las segundas fue primariamente renal; así se refleja en la serie de Serra y cols., en la que de los 18 supervivientes, 10 tenían insuficiencia renal crónica⁷. La experiencia del mismo grupo en los últimos años ha mejorado sensiblemente con la utilización de pautas más agresivas hasta conseguir supervivencias a los cinco años del 80 %¹¹, corroboradas con otras experiencias similares^{10,12,13}.

En la enfermedad de Wegener la supervivencia al año, cuando tan sólo se utilizaba tratamiento de sostén, era del 20 %³³. Con corticoides mejoró hasta el 34 %^{34,35}. Con la adición de la ciclofosfamida, la supervivencia del año, actualmente, parece superior al 80 %^{36,37}, llegando al 95 % en las series de NH⁶.

La recuperación de la función renal ha sido a menudo rápida tras el tratamiento esteroideo e inmunosupresor. Otros pacientes han recuperado función renal tras períodos variables en tratamiento sustitutivo bajo tratamiento inmunosupresor, y alguno incluso sin él¹⁰. Ello introduce dudas sobre la continuidad del tratamiento inmunosupresor en presencia de lesiones severas, aparentemente crónicas, junto a insuficiencia renal sin otras manifestaciones activas de vasculitis.

Aquellos pacientes que superen la fase aguda de la enfermedad pueden permanecer en remisión durante muchos años, a menudo sin esteroides ni inmunosupresores^{7,38}. Las muertes tardías se deben a la presencia de vasculitis latente, complicaciones de la enfermedad (HTA, IRC...) o complicaciones del tratamiento (sepsis...).

Bibliografía

- Fauci AS: The spectrum of vasculitis. *Ann Intern Med*, 89, 660-676, 1978.
- Wainwright J y Davson J: The renal appearances in the microscopic form of periarteritis nodosa. *J Path Bact*, 62:189-196, 1950.
- Serra A y Cameron JS: Clinical and pathologic aspect of renal vasculitis. *Seminars in Nephrology*, 5,15-33, 1985.
- Van der Woude FJ, Lobatto S, Permin H, Van der Giessen, Rasmussen N, Wiik A, Van Es LA, Van der Hem GK y The TH: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*, 1:425-430, 1985.
- Lockwood CM, Bakes D, Jones S, Whitaker KB, Moss DW y Savage COS: Association of alkaline phosphatase with an autoantigen recognised by circulating anti-neutrophil antibodies in systemic vasculitis. *Lancet*, 1:716-720, 1987.
- Balow JE: Renal vasculitis. *Kid Int*, 27:954-964, 1985.
- Serra A, Cameron JS, Turner DR, Hartley B, Oggcs CS, Neild GH, Williams DG, Taube D, Brown CB e Hicks JA: Vasculitis affecting the kidney: Presentation, histopathology and long-term outcome. *Q J M*, 210:181-207, 1984.
- Falk RJ y Jennette JCh: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med*, 318:1651-1657, 1988.
- Velosa JA: Idiopathic crescent glomerulonephritis or systemic vasculitis? *Mayo Clin Proc*, 62:145-147, 1987.
- Coward RA, Hamdy NAT, Shortland JS y Brown CB: Renal micro-polyarteritis: A treatable condition. *Nephrol Dial Transplant*, 1:31-37, 1986.
- Fuiano G, Cameron JS, Raftery M, Hartley BH, Williams DG y Ogg CS: Improved prognosis of renal microscopic polyarteritis in recent years. *Nephrol Dial Transplant*, 3:383-391, 1988.
- Savage COS, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ y Lockwood CM: Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med*, 56:467-483, 1985.
- Adu D, Howie AJ, Scott DGI, Bacon PA, McGonigle RJS y Michael J: Polyarteritis and the kidney. *Q J Med*, 62:221-237.
- Fauci AS, Katz P, Haynes BF y Wolff SM: Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med*, 301:253-238, 1979.
- Fauci AS, Haynes BF, P Katz P y Wolff SM: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Int Med*, 98:76-85, 1983.
- Ponticelli C y Fogazzi GB: Methylprednisolone pulse therapy for primary flomerulonephritis. *Am J Nephrol*, 9 (suppl. 1):41-46, 1989.
- Bolton WK y Sturgill BC: Methylprednisolone therapy for acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Nephrol*, 9:368-375, 1989.
- Oredugba O, Mazumdar DC, Meyer JS y Lubowitz H: Pulse methylprednisolone therapy in idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Ann Inter Med*, 92:504-506, 1980.
- Bruns FJ, Adler S, Fraley DS y Segel DP: Long-term follow-up of aggressively treatment idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Merd*, 86:400-406, 1989.
- Vallés M, Galicia M, Madrenas J, Carrera M, Morlans M, Fort J, Ferrer E y Pira L: Vasculitis sistémicas con afectación renal predominante. *Med Clin (Barc)*, 88:356-362, 1987.
- Fauci AS, Balow JE, Brown R, Chazan J, Steinman T, Sahyoun AI, Monoaco AP y Wolff SM: Successful renal transplantation in Wegener's granulomatosis. *Am J Med*, 60:437-440, 1976.
- Kuross S, Davin T y Kjellstrand CM: Wegener's granulomatosis with severe renal failure: clinical course and results of dialysis and transplantation. *Clin Nephrol*, 16:172-180, 1931.
- Hind CRK, Savage CO, Winearls CG y Pepys MB: Objective monitoring of disease activity in polyarteritis by measurement of serum C reactive protein concentration. *Br Med J*, 288:1027-1030, 1984.
- Abbott F, Jones S, Lockwood CM y Rees AJ: Autoantibodies to glomerular antigens in patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant*, IV:1-8, 1989.
- Becker GJ: Anctrod in glomerulonephritis. *Q J M*, 259:849-850, 1988.
- Gullemin L, Houg DLT, Godeau P, Jais P y Wechsler B: Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angitis: a study in 165 patients. *B J Rheumatol*, 27:258-264, 1988.
- Ballow J: Lupus nephritis. *Ann Int Med*,106:79-94, 1987.
- Fauci A: Systemic vasculitis. En Glassock RJ (ed.): *Current therapy in Nephrology and hypertension* 1984-1985. Philadelphia. BC Decker Inc., 153-159, 1984.
- Kim S, Wadhwa NK, Kant KS, Pollack VE Glas-Greenwalt P, Weiss MA y Hong ChD: Fibrinolysis in glomerulonephritis treated with anctrod: renal functional immunologic and histopathologic effects. *Quart J Med*, 259:879-895, 1988.
- Mauri JM, Poveda R, González MT, Carrera M, Carreras J, Díaz C y Ferrer P: Defibrination with anctrod in crescentic glomerular lesions: preliminary observation. En: Andicucci VE y Del Canton A (eds.): *Current therapy in Nephrology*. Boston. Kluwer Academic Publishers, 28-30, 1989.
- Leib ES, Restivo C y Paulus HE: Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am J Med*, 67:941-947, 1979.
- Cohen RD, Conn DL y Ilstrup DM: Clinical features, prognosis and response to treatment in polyarteritis. *Mayo Clin Proc*, 55:146-155, 1980.

33. Walton EW: Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J*, 2:265-270, 1958.
34. Hollander D y Manning RT: The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med*, 67:393-398, 1967.
35. Aldo MA, Benson MD, Comerford FR y Cohen AS: Treatment of Wegener's granulomatosis with immunosuppressive agents. *Arch Intern Med*, 126:298-305, 1970.
36. Fauci AS: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Int Med*, 98:76-85, 1983.
37. Reza MJ, Dornfield L, Goldberg LS, Bluestone P y Pearson CM: Wegener's granulomatosis: long-term follow-up of patients treated with cyclophosphamide. *Arch Rheum*, 18:501-506, 1975.
38. Scott DGI, Bacon PA, Elliot PJ, Tube CR y Wallington TB: Systemic vasculitis in a district general hospital 1972-1980.