

REVISIÓN GENERAL DE COMPROMISO RENAL EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

GENERAL CONCEPTS ON RENAL INVOLVEMENT IN RHEUMATIC AUTOINMUNE DISEASES

DR. EDUARDO WAINSTEIN G. (1).

1. DEPARTAMENTO MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.
ewainstein@clc.cl

RESUMEN

Las enfermedades autoinmunes reumatológicas son un diverso grupo de patologías, que tienen en un común una patogenia mediada por diversos elementos del sistema inmune. Las manifestaciones clínicas son muy polimorfas, pudiendo comprometer casi cualquier órgano de la economía. Los riñones no son ajenos a esta afección y en las enfermedades autoinmunes encontramos una gran gama de enfermedades renales que involucran a los glomérulos, los túbulos, los vasos, el tejido intersticial, etc.

Se revisaran las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas más comunes de algunas de las enfermedades autoinmunes sistémicas. El tratamiento solo se esboza, ya que una discusión en detalles de este sobrepasa la intención de esta revisión.

Palabras clave: Enfermedades autoinmunes, Riñón, Lupus Eritematoso, vasculitis.

SUMMARY

The autoimmune diseases are a heterogenous group of disease with a common underlying pathogenic mediators, that is the immune system. The clinical manifestations are highly polymorphic as well as the kidney involvement. Almost any part of the kidney can be affected by this diseases: the glomerulous, tubules, interstitial tissue and vessels.

Some of the clinical and pathological manifestation of disease will be reviewed in this article. Treatment is mention only briefly because a full discussion of it is over and above the aim of this article.

Key words: Autoimmune diseases/kidney, Lupus Etythematosus, vasculitis.

INTRODUCCIÓN:

El riñón es un órgano que frecuentemente se ve comprometido en enfermedades autoinmunes. Las manifestaciones clínicas son muy polimorfas y van desde mínimas alteraciones en el examen de orina a insuficiencia renal rápidamente progresiva.

Todas las estructuras renales pueden verse involucradas, aunque lo más común es que sea el glomérulo. Sin embargo, el intersticio o las arterias renales así como los túbulos renales se pueden comprometer en estas enfermedades.

Esta revisión la haré analizando el compromiso renal desde las enfermedades, aunque debe recordarse que muchas veces los pacientes se presentan con compromiso renal y debe "descubrirse" la enfermedad de base con una detallada historia y examen clínico y recurrir a algunos exámenes complementarios, por lo que en realidad el proceso de diagnóstico es inverso. Sin embargo, para fines de claridad en la descripción lo haré desde la enfermedad.

El objetivo de este artículo es dar una visión general del compromiso renal en algunas enfermedades reumatológicas. No se profundiza en aspectos fisiopatológicos ni terapéutico, aunque delineamientos generales se mencionaran en algunos casos, ya que escapa al objetivo de esta revisión.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

El LES es tal vez uno de los prototipos de enfermedades multisistémicas autoinmunes. Su etiología no es conocida y en la patogenia contribuyen diversas alteraciones en los mecanismos de control de la respuesta inmune, así como en el aclaramiento de complejos inmunes. El aumento en la circulación de complejos inmunes y su posterior depósito en diversos tejidos, es uno de los mecanismos patogénicos principales en esta patología, y la que da cuenta de una buena parte de los síntomas y signos propios de la enfermedad (1).

El LES tiene una prevalencia de 20 a 150 por 100000 habitantes y afecta principalmente mujeres en edad fértil, con una relación de 9:1 con respecto a los hombres. La mayoría de los pacientes tiene alteraciones del examen de orina y cerca de la mitad hará una enfermedad renal clínicamente evidente (2). Es importante recalcar que la enfermedad renal tiende a ocurrir precozmente en la evolución de la enfermedad, generalmente antes de los 36 meses desde el diagnóstico.

Las distintas formas de presentación de la enfermedad renal en lupus se clasifican de acuerdo a criterios definidos por un grupo de consenso el año 2004, dejando atrás la antigua clasificación de la OMS de 1982. Esta clasificación al igual que la anterior, se define por el patrón histológico. Existe una importante sobreposición de las características clínicas y del examen de orina como para poder confiablemente clasificar los enfermos basados solo en eso.

Se reconocen 6 tipos de enfermedad (3, 4):

Nefritis lúpica mensajial mínima (I): en estos pacientes se reconocen depósitos mensajiales en la inmunofluorescencia o microscopia electrónica, pero tienen una biopsia de luz normal. No tienen alteraciones del examen de orina o de la función renal. No tienen indicación de biopsia.

Nefritis lúpica proliferativa mesangial (II): en esta clase de enfermedad renal se aprecia en la microscopia de luz hiper celularidad mesangial o expansión de la matriz mesangial. Puede haber depósitos subendoteliales o subepiteliales de inmunocomplejos pero visibles solo con inmunofluorescencia y/o microscopia electrónica. No deben ser visible con ML. No hay cicatrices ni lesiones cónicas glomerulares.

Clínicamente se puede presentar como microhematuria o proteinuria en rango no nefrótico. No lleva a síndrome nefrótico ni compromete la función renal. No requiere tratamiento por si sola y el tratamiento se decide por las manifestaciones extrarenales del lupus.

Nefritis lúpica focal (III): se define por la presencia de menos de 50% de glomérulos comprometidos con glomerulonefritis extracapilar o endocapilar. Habitualmente se encuentran depósitos de inmunocomplejos en la ME e inmunofluorescencia. Se describen tres subclases:

- Clase A lesiones activas y se conoce como nefropatía proliferativa focal.
- Clase A/C en que coexisten lesiones activa y esclerosantes y se conoce como nefropatía focal proliferativa y esclerosante.
- Clase C en la cual hay lesiones esclerosantes y se conoce como nefritis esclerosante focal.

Nefropatía focal clase III: ocurre en 10 a 20% de los pacientes y se manifiesta por hematuria, proteinuria y frecuentemente hipertensión y puede haber síndrome nefrótico y ocasionalmente llegar a comprometer la función renal. La progresión a insuficiencia renal es muy poco común, en especial los primeros años de evolución y cuando el porcentaje de glomérulos comprometidos es inferior a 25%. Cuando el número de glomérulos comprometido sobrepasa los 40-50% el pronóstico y comportamiento se

hace similar a la proliferativa difusa.

Nefropatía proliferativa difusa tipo IV se define por el compromiso de más del 50% de los glomérulos con glomerulonefritis endocapilar y puede haber extracapilar y proliferación mesangial. Habitualmente hay depósitos endocapilares en especial en la fase activa. Puede haber proliferación extracapilar y crecientes así como necrosis. Se describen varias subclases que varían en cuanto al grado de actividad y cronicidad de las lesiones, sin embargo la utilidad clínica de esta clasificación en decidir terapias o pronósticos es hasta el momento conflictiva.

La nefropatía tipo IV es la más común y la de peor pronóstico. Los pacientes generalmente tienen hematuria, proteinuria, hipertensión y compromiso de la función renal y menos comúnmente síndrome nefrótico. Generalmente existe hipocomplementemia y elevación de anti DNA.

Nefropatía membranosa o clase V se caracteriza por engrosamiento capilar glomerular y depósitos subendoteliales. Los pacientes habitualmente se presentan con síndrome nefrótico y puede haber hipertensión y hematuria. La función renal esta generalmente preservada por muchos años o con deterioro leve.

Nefritis esclerosante avanzada o clase VI se refiere a aquellas nefropatías en las cuales más del 90% de los glomérulos está esclerosado y no hay signos de inflamación. Es la etapa final de alguna de las clases anteriores de nefropatía clase III, IV o V. Generalmente tiene una progresión hacia la insuficiencia renal, con sedimento poco activo.

En lupus puede haber otros tipo de nefropatía como túbulointerstial, inducido por drogas o vascular.

El manejo del compromiso renal es complejo y generalmente debe hacerse en concomitancia con un nefrólogo. La utilidad de la biopsia ha sido largamente discutida, sin embargo dada la sobreposición de los signos entre las distintas nefropatías, es mi opinión que cuando sea posible de realizar, la biopsia renal ofrece información útil al clínico en la toma de decisiones. Ciertamente la ausencia de compromiso de la función renal y un sedimento normal, alejan la necesidad de biopsiar, ya que aunque se pueden encontrar alteraciones menores en la inmunofluorescencia o ME, éstas no requerirán un tratamiento.

El manejo de la nefropatía clase III y IV generalmente requiere la asociación de corticoides con inmunosupresores. El esquema tradicional ha sido el uso de corticoides más ciclofosfamida como terapia de inducción para luego pasar a azatioprina o micofenolato como mantención. Recientemente se ha demostrado la utilidad del micofenolato en la fase de inducción de remisión en algunos pacientes con lupus (5).

VASCULITIS SISTÉMICAS

Las vasculitis son una serie de enfermedades de presentaciones clínicas muy polimórfas y de clasificación a veces engorrosa. Una forma sencii-

lla, aunque no perfecta, es aquella propuesta por Jeannette en la cual se clasifican de acuerdo al tamaño del vaso comprometido. El año 1994 se formó una comisión de expertos que definió las vasculitis en Chapel Hill, North Carolina, USA (6). Erróneamente se ha pretendido usar esta definición de enfermedad como clasificación, sin embargo no está hecha con esos fines y esa es la razón por la cual la clasificación de acuerdo al tamaño del vaso parece más práctica con este fin y es al que usaremos en esta parte del texto.

Las vasculitis de vaso grande comprenden a la enfermedad de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet (6).

En arteritis de Takayasu (7) el compromiso renal ocurre principalmente por compromiso de arterias renales y se comporta como hipertensión y alteración secundaria a la hipertensión.

En la arteritis de células gigantes, al igual que en Takayasu el compromiso renal cuando ocurre, lo que es muy infrecuente se debe a compromiso de arterias renales semejantes a las de Takayasu.

En enfermedad de Behcet (8) puede haber compromiso de veas y vénulas y ocasionalmente compromiso de vasos más pequeños, sin embargo el compromiso renal es infrecuente.

Las vasculitis de vasos medianos involucran a las poliarteritis nodosa clásica, la enfermedad de Kawasaki, la vasculitis reumatoide, la vasculitis primaria del sistema nervioso central y la enfermedad de Buerger.

En la poliarteritis nodosa (PAN) el compromiso renal generalmente es por compromiso de arterias intrarenales de mediano calibre y se asocia con hipertensión y sus consecuencias (9). El compromiso de los glomérulos es infrecuente y debe hacer plantear la presencia de otra vasculitis tal como la poliangeitis microscópica. Una excepción a lo anterior es la PAN asociada a hepatitis B en la cual puede haber depósitos de complejos inmunes y daño glomerular.

Finalmente las vasculitis de pequeño vaso comprometen a aquellas asociadas a ANCA y aquellas no asociadas. Dentro de las no asociadas a ANCA están las vasculitis por hipersensibilidad, el síndrome de Schonlein Henoch y las crioglobulinemias y en las asociadas a ANCA la granulomatosis de Wegener, la poliangeitis microscópica y síndrome de Churg Strauss (10).

En el síndrome de Schonlein Henoch el compromiso renal ocurre en 80% de los adultos y 30% de los niños. La manifestación clínica más frecuente es hematuria microscópica o macroscópica y tiende a tener un peor pronóstico en adultos que en niños. Histológicamente se caracteriza por tener depósitos mesangiales de IgA (11).

Las crioglobulinemias se dividen en tres grupos, aquellas tipo I que tienen un componente monoclonal, aquellas tipo II en la cual hay un componente monoclonal y otra policlonal (llamadas mixtas y generalmente IgM-kappa como componente monoclonal) y las tipo III que son aquellas policlinales.

Las tipo I casi siempre se asocian a cuadros linfoproliferativos, tipo en su mayoría asociada a infección por hepatitis C y las policlinales asociadas a cuadros infecciosos.

El cuadro renal se caracteriza por una glomerulonefritis proliferativa con trombos intracapilares, los cuales contienen los precipitados de crioglobulinas (12).

Las vasculitis asociadas a ANCA tienen un comportamiento distinto y la frecuencia de compromiso renal es elevada. En Granulomatosis de Wegener (GW) el 75% de los pacientes desarrollará compromiso renal durante el curso de la enfermedad, aunque solo 50% o menos lo tiene al momento del debut de la enfermedad. La forma más habitual de enfermedad renal en GW es una glomerulonefritis necrotizante segmentaria paucimune, frecuentemente manifestada por microhematuria, diversos grados de proteinuria pero muy rara vez en rango nefrótico y compromiso de la función renal. Puede manifestarse al inicio como una insuficiencia renal rápidamente progresiva con o sin enfermedad renal acompañante en la forma de un síndrome riñón-pulmón (13, 14).

El compromiso extraglomerular puede ocurrir sin embargo es inhabitual al igual que la presencia de granulomas renales, los cuales se describen en menos del 1% de las biopsias renales de estos pacientes (13).

El manejo generalmente requiere esteroides y la adición de un inmunosupresor. Se ha considerado tradicionalmente que la ciclofosfamida es el medicamento de elección en la inducción de remisión. Algunos reportes recientes demuestran la efectividad del micofenolato mofetil y del rituximab (10, 15). Sin embargo se requieren mayores estudios para demostrar el rol que le cabe a estos medicamentos en el manejo de la GW. Por otro lado existe evidencia que la adición de plasmaferesis en pacientes que se presentan con falla renal puede aumentar la tasa de recuperación de la función renal (16). Otra indicación común de la plasmaferesis en este contexto es en pacientes con síndrome riñón-pulmón con riesgo vital y con hemorragia alveolar, sin embargo no existe consenso respecto a esta indicación (17). El rol de la gammaglobulina intravenosa es aun controversial, sin embargo en pacientes de presentación grave con riesgo para el uso de inmunosupresión por la sospecha o la presencia de un cuadro infeccioso intercurrente, el uso de esta terapia podría ser de ayuda. Su efecto, sin embargo, no parece ser muy impresionante. El uso de metotrexato como terapia de inducción se reserva para pacientes con enfermedad localizada o de bajo riesgo vital. Su utilidad sin embargo parece evidente en la mantención de remisión, al igual que la azatioprina.

La poliangeitis microscópica (MPA) es una forma de vasculitis que compromete los vasos pequeños frecuentemente asociada a ANCA con patrón perinuclear en la inmunofluorescencia y MPO en ELISA. El compromiso renal es muy frecuente, ocurriendo en más del 80% de los pacientes. Clínicamente se puede presentar como microhematuria, proteinuria en rango no nefrótico o insuficiencia renal rápidamente progresiva. Puede haber sólo compromiso renal o compromiso multiorgánico, con frecuencia polineuropatía o mononeuropatía y compromiso pulmonar de tipo hemorragia alveolar. Se ha

descrito casos de enfermedad pulmonar difusa tipo NSIP o UIP asociado a ANCA y que pueden incluso preceder las manifestaciones renales (10).

El manejo de esta enfermedad es semejante a la GW y habitualmente se asocian corticosteroides en dosis de 1 mg/kg/día o "pulsos" de metilprednisolona si existe enfermedad con riesgo vital junto con inmunosupresores, siendo el más común la ciclofosfamida para inducir remisión, seguido de azatioprina o micofenolato. Las mismas consideraciones respecto a terapias distintas a la anterior realizadas en relación con GW son válidas para la MPA (10).

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria autoinmune cuyo órgano blanco principal son las articulaciones, sin embargo no debe olvidarse que es una enfermedad multisistémica y puede involucrar diversos órganos, tales como los pulmones, el sistema nervioso periférico, piel, etc.

El compromiso renal debido a la enfermedad es raro y se ve generalmente cuando existe una vasculitis secundaria por la AR. Se describe también una glomerulonefritis focal y tal vez membranosa, pero ambos son muy inhabituales en esta enfermedad. No debe olvidarse, que al igual que muchas enfermedades inflamatorias crónicas, pueden tener amiloidosis tipo AA como complicación del proceso inflamatorio crónico (18).

En AR lo más común es que el compromiso renal sea secundario al uso de fármacos, y en dentro de ellos los principales responsables del daño renal son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Estos medicamentos inhiben la síntesis de prostaglandinas y como consecuencia alteran la hemodinamia renal, la cual lleva a incapacidad de dilatación de la arteriola aferente y como consecuencia una disminución de la perfusión renal. Los pacientes usuarios de antihipertensivos, especialmente aquellos usuarios de inhibidores de la enzima convertidora y diuréticos están más expuestos a este problema. Pacientes de edades avanzadas y con deshidratación también se exponen a mayores complicaciones renales producto del uso de AINEs.

Otros tipos de nefropatía son la tubulopatías intersticiales, las cuales generalmente son una reacción idiopática al uso de un AINE. Otra complicación bastante rara es la necrosis papilar descrita por el consumo conjunto de acetaminofeno y aspirina (19).

ESCLERODERMIA

La esclerodermia es una enfermedad de etiología desconocida y prevalencia muy baja. En UK se estima una prevalencia de 120 casos por millón de habitantes y una incidencia anual de 4 casos por millón de habitantes. Se reconocen tres formas principales: esclerodermia difusa, en la cual hay compromiso cutáneo proximal al codo, Raynaud y se asocia con fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar y daño renal, esclerodermia limitada (antes llamada síndrome de CREST), caracterizado por compromiso cutáneo distal, telangectasias, compromiso de la motilidad esofágica, calcinosis y Raynaud. Puede asociarse a enfermedad pulmonar difusa, hipertensión

pulmonar y rara vez compromiso renal. Finalmente estas formas localizadas las cuales pueden tomar la forma de una morfea o lesiones lineales tipo "coupe de sabre". La forma difusa se asocia la presencia de un anticuerpo en sangre contra topoisomerasa-1 o anti Scl-70 y la esclerodermia limitada con un patrón de fluorescencia de los anticuerpos antinucleares de tipo anticentrómero.

La manifestación renal más característica de la esclerodermia es la denominada crisis renal esclerodérmica. Es más frecuente en paciente con enfermedad difusa y generalmente en los primeros años de evolución, antes de los 5 años desde el momento del diagnóstico (20). Se ha establecido que el uso de corticoides en dosis mayores a 15 mg diarios es un factor de riesgo de desarrollar una crisis renal esclerodérmica en pacientes con esclerodermia difusa y debieran evitarse (OR 4.37 95% IC 2.03-9.43) (21). Ocasionalmente se puede presentar al momento del debut de la enfermedad. Clínicamente se manifiesta por hipertensión moderada a severa (90% o más de los pacientes y normotenso en menos del 10% de los pacientes), habitualmente acompañada de evidencia clínica de hipertensión maligna, proteinuria de diversa magnitud y deterioro de la función renal. Los siguientes criterios de diagnóstico pueden ser de utilidad en el diagnóstico (20, 22):

- Presión arterial >150/85
- Deterioro progresivo de la función renal
- Anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia
- Retinopatía hipertensiva
- Proteinuria o microhematuria de reciente comienzo
- Edema agudo de pulmón
- Oligoanuria

Cambios típicos en la biopsia renal (proliferación y engrosamiento de la íntima con estrechez del lumen de arterias arcuatas pequeñas e interlobulares).

El manejo de la crisis renal esclerodermia se basa en el manejo de la presión arterial. Las drogas de elección son los inhibidores de enzima convertidora, especialmente captopril, aunque probablemente otros tengan el mismo efecto (20, 23). El resto del manejo es semejante al de una hipertensión maligna y valen las mismas apreciaciones que para ese cuadro. Sin tratamiento una crisis renal de esclerodermia lleva a falla renal en uno o dos meses y muerte en 1 año. Aun a pesar de la introducción de los inhibidores de angiotensina, este cuadro sigue siendo grave, y varios estudios han demostrado que un porcentaje importante de pacientes requiere diálisis después de haber pasado el evento inicial (entre 20 a 40%) y la mortalidad es de 10 a 20%. Estos números sin embargo son mejores que el 100% de falla renal permanente y casi el 100% a un año de este cuadro previo a la introducción de los inhibidores de angiotensina (24). La recomendación, entonces es el control cercano de estos pacientes, al menos dos veces por año los primeros 5 años en pacientes con esclerodermia difusa y mantener un alto índice de sospecha de posible compromiso renal. No hay evidencia que avale el uso preventivo de inhibidores de angiotensina para evitar esta complicación.

SINDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente glándulas exocrinas como las salivales y lacrimales. Sin embargo, puede haber compromiso de otras glándulas exocrinas tales como el páncreas. El compromiso renal es poco frecuente, cercano al 5 a 10% de los pacientes, sin embargo con estimaciones más finas se puede demostrar alteraciones menores de la acidificación de la orina en 35% de los pacientes (25).

El más común de todos es la nefritis intersticial, la cual puede llevar a diferentes cuadros de compromiso tubular, tales como acidosis tubular

tipo I, síndrome de Fanconi, diabetes nefrogénica insípida e hipokalemia. El compromiso glomerular es muy inhabitual en síndrome de Sjögren.

Las manifestaciones clínicas generalmente se son una disminución de la función renal, proteinuria de grados leves y las secundarias a la alteración tubular descrita anteriormente (acidosis metabólica, miopatía, hipokalemia y poliuria y polidipsia en caso de diabetes insípida nefrogénica).

Generalmente responde bien al uso de esteroides orales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wainstein E. Patogenia del lupus eritematoso sistémico. *Arch Latin Nefr Ped* 2006;6:154-58.
2. Lawrence RC; Helmick CG; Arnett FC; Deyo RA; Felson DT; Giannini EH; Heyse SP; Hirsch R; Hochberg MC; Hunder GG; Liang MH; Pillemer SR; Steen VD; Wolfe F. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998 May;41(5):778-99.
3. Weening JJ; D'Agati VD; Schwartz MM; Seshan SV; Alpers CE; Appel GB; Balow JE; Bruijn JA; Cook T; Ferrario F; Fogo AB; Ginzler EM; Hebert L; Hill G; Hill P; Jennette JC; Kong NC; Lesavre P; Lockshin M; Looi LM; Makino H; Moura LA; Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004 Feb;65(2):521-30.
4. Types of renal disease in systemic lupus erythematosus. Rose BD, Appel GB, Schur PH. Uptodate online 17.3, Revisión Junio 19, 2009.
5. Walsh M; James M; Jayne D; Tonelli M; Manns BJ; Hemmelgarn BR. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Sep;2(5):968-75.
6. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis and Rheumatism* 1994; 37: 187-92.
7. Elisabeth Nordborg Claes Nordborg Large vessel vasculitis/giant cell arteritis. *Oxford textbook of rheumatology*, 2004 3rd Edition. Capítulo 6.10.5
8. Behcet Syndrome Yazici H Yurdakul S, Fresko I. *Oxford textbook of rheumatology*, 2004 3rd Edition. Capítulo 6.10.8
9. Clinical manifestation and diagnosis of polyarteritis nodosa. Hunder G, Stone J. Uptodate online 17.3. Revisión 7 septiembre 2009.
10. Khasnis A, Langford C. Update on vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1226-36.
11. Uppal SS; Hussain MA; Al-Raqum HA; Nampoory MR; Al-Saeid K; Al-Assousi A; Abraham M; Malaviya AN Henoch-Schonlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Mar-Apr;24(2 Suppl 41):S26-30.
12. Peng SL, Schur PH. Overview of cryoglobulins and cryoglobulinemia. Uptodate online 17.3. Revisión 14 octubre 2009.
13. Wainstein E. Wegener's Granulomatosis and Churg Strauss Syndrome en *Expert Guide to Rheumatology*, ACP series 2005. páginas 180-196.
14. Características Clínicas de la Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica en Santiago de Chile., 1990-2001. Marcela Cisternas, Lilian Soto, Sergio Jacobelli, María Angélica Marinovic, Alex Vargas, Elizabeth Sobarzo, Jorge Saavedra, Karina Chauan, Gabriela Meléndez T, Carolina Foster, Daniel Pacheco, Eduardo Wainstein *Rev Med Chile* 2005 Mar;133(3):273-8.
15. Chung SA, Seo P. Advances in the use of biological agents for the treatment of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheum* 2009;21:3-9.
16. Jayne DR; Gaskin G; Rasmussen N; Abramowicz D; Ferrario F; Guillevin L; Mirapeix E; Savage CO; Sinico RA; Stegeman CA; Westman KW; van der Woude FJ; de Lind van Wijngaarden RA; Pusey CD. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul;18(7):2180-8.
17. Stone JH. Vasculitis: a collection of pearls and myths. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:691-739.
18. Rose BD Renal disease in patients with rheumatoid arthritis. Uptodate online 17.3 Revisión 30 de septiembre 2009.
19. Bennett, WM, DeBroe, ME. Analgesic nephropathy — A preventable renal disease. *N Engl J Med* 1989; 320:1269.
20. Penn H; Howie AJ; Kingdon EJ; Bunn CC; Stratton RJ; Black CM; Burns A; Denton CP. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007 Aug;100(8):485-94.
21. Steen VD; Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998 Sep;41(9):1613-9.
22. Teixeira L; Mouthon L; Mahr A; Berezne A; Agard C; Mehrenberger M; Noel LH; Trolliet P; Frances C; Cabane J; Guillevin L. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):110-6.
23. Steen VD; Costantino JP; Shapiro AP; Medsger TA Jr Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med*. 1990 Sep 1;113(5):352-7.
24. Steen VD; Medsger TA Jr Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000 Oct 17;133(8):600-3.
25. Tzioufas AG, Youinou P, Moutsopoulos HM. Sjogren Syndrome en *Oxford textbook of rheumatology*, 3er edition. 2004, capítulo 6.9.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.