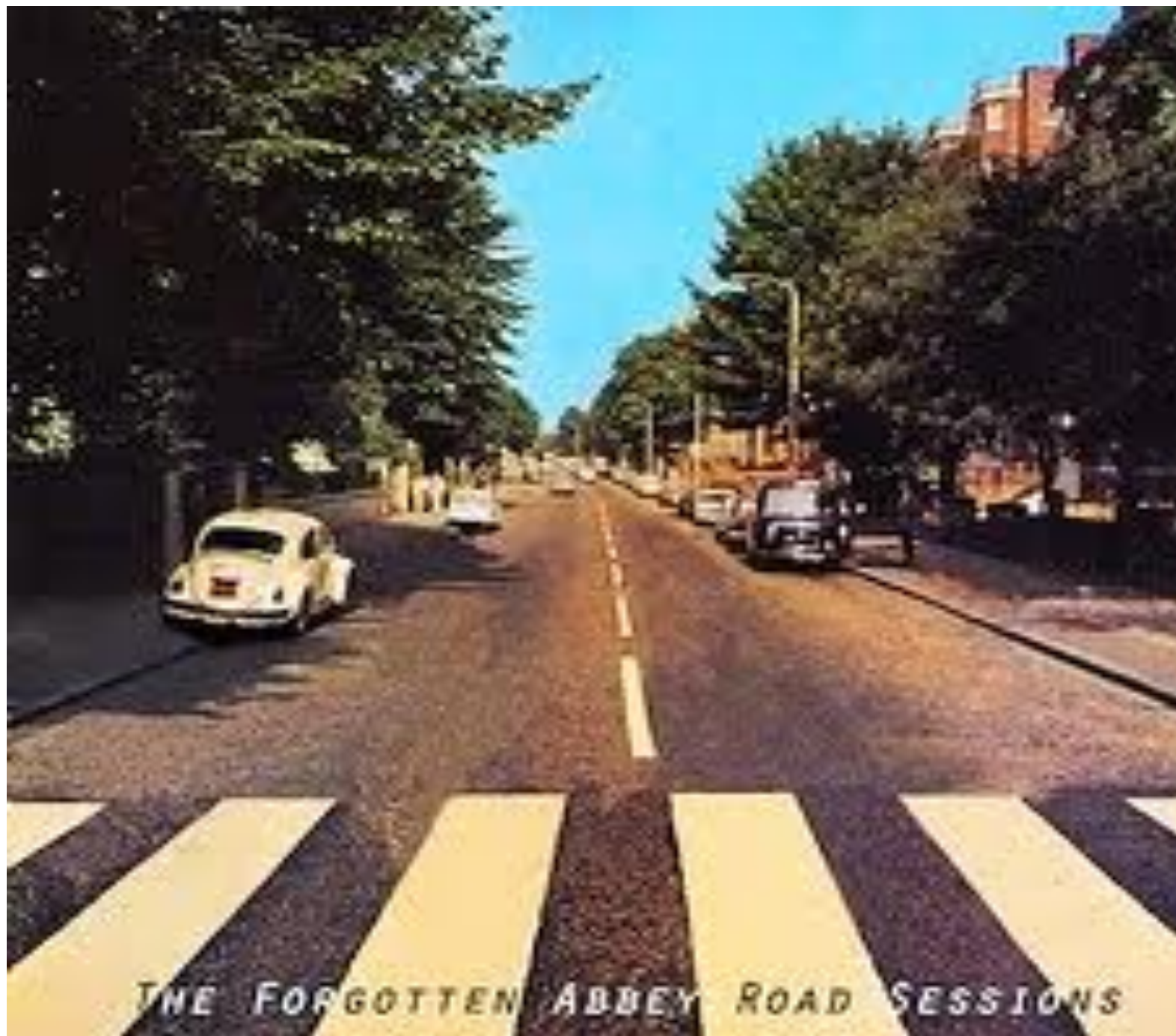


ESCLERODERMIA Y RIÑÓN

DR. HERNÁN TRIMARCHI





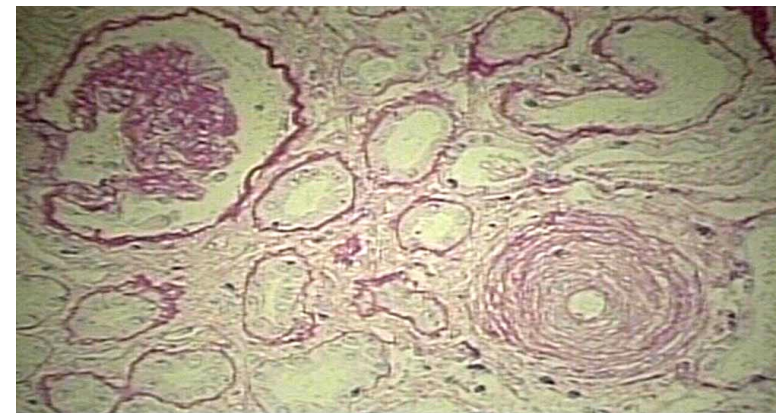
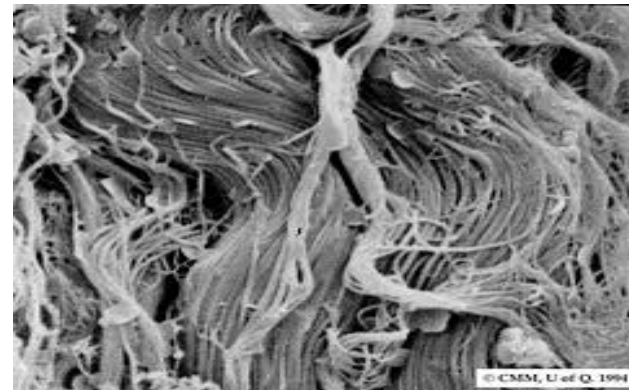
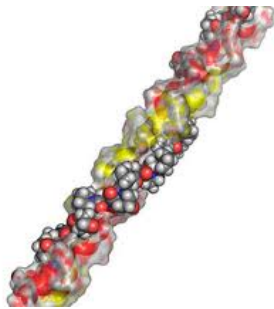
THE FORGOTTEN ABBEY ROAD SESSIONS

LOS RASGOS HISTOPATOLÓGICOS DISTINTIVOS DE LA ESCLERODERMIA SON:

EL ACÚMULO PROGRESIVO Y DESCONTROLADO DE COLÁGENO Y

LA DISEMINACIÓN DE LAS LESIONES VASCULARES

CARACTERIZADA POR EL ENGROSAMIENTO DE LA PARED VASCULAR Y
LA DISMINUCIÓN DE LA LUZ VASCULAR



LA AFECTACIÓN RENAL ES FRECUENTE EN LA ESCLERODERMIA,
CON LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES PRESENTANDO INSUFICIENCIA RENAL LEVE.

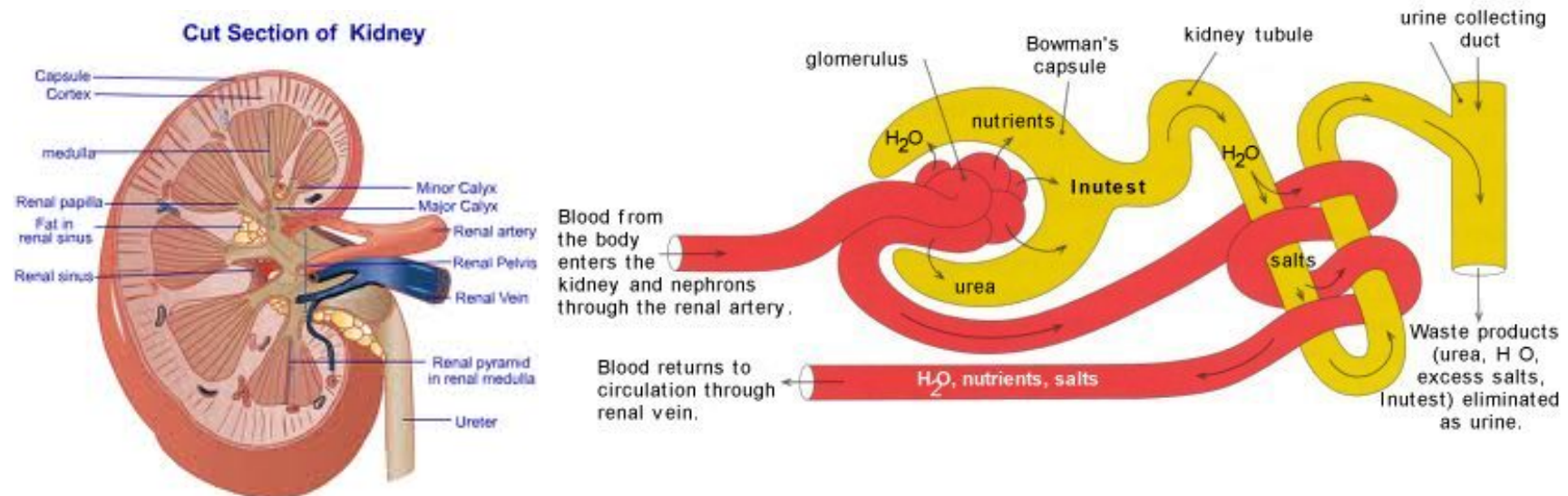
NO OBSTANTE, LA ENFERMEDAD RENAL SEVERA Y CON COMPROMISO DE VIDA,
LLAMADA **CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA**, SE DESARROLLA EN EL 10 A 20% DE LOS
SUJETOS CON LA FORMA CUTÁNEA DIFUSA DE LA ESCLERODERMIA, Y MUCHO MENOS
FRECUENTEMENTE CON LA FORMA LIMITADA DE ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA.

A PESAR DEL AMPLIO USO DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA (IECAs)
EN EL TRATAMIENTO DE LA **CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA**, LA MORBIMORTALIDAD
PERMANECE ALTA.



LOS PACIENTES CON ESCLERODERMIA SIN EVIDENCIA CLÍNICA DE ENFERMEDAD RENAL PRESENTAN FRECUENTEMENTE COMPROMISO DE LA FUNCIÓN RENAL.

ESTOS PACIENTES PRESENTAN DISMINUCIÓN DEL FLUJO PLASMÁTICO RENAL, RESISTENCIAS VASCULARES RENALES AUMENTADAS, Y NIVELES DE RENINA PLASMÁTICA ALTOS.



Livi, R, Teghini, L, Pignone, A, et al. Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without signs of kidney involvement. Ann Rheum Dis 2002; 61:682.

PREVALENCIA

LAS AUTOPSIAS REVELAN EVIDENCIA HISTOLÓGICA DE COMPROMISO RENAL EN EL 60 A 80 % DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA.

APROXIMADAMENTE EL 50% DE LOS PACIENTES CON ESCLERODERMIA MUESTRAN EVIDENCIA CLÍNICA DE COMPROMISO RENAL, COMO PROTEINURIA LEVE, CREATININA ELEVADA, O HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

LA MAYORÍA DE ESTOS CASOS TIENEN BUEN PRONÓSTICO SIN PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD RENAL.

Traub, YM, Shapiro, AP, Rodnan, GP, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. Medicine (Baltimore) 1983; 62:335.

Shapiro, AP, Medsger, TA Jr. Renal involvement in systemic sclerosis. In: Diseases of Kidney, 4th ed, Schrier, R, Gottschalk, C (Eds), Little, Brown, Boston, 1988, p. 2272.

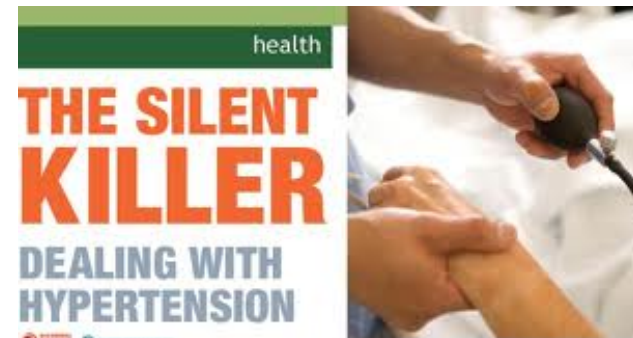
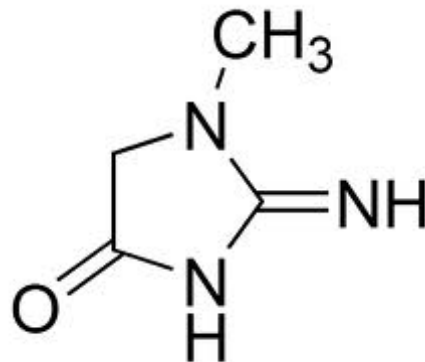
Tuffanelli, DL, Winkelman, RK. Systemic scleroderma: A clinical study of 727 cases. Arch Dermatol 1961; 84:359.

Steen, VD, Syzd, A, Johnson, JP, et al. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. J Rheumatol 2005; 32:649.

MANIFESTACIONES RENALES GENERALES

COMO FUERA MENCIONADO PREVIAMENTE, EL 50% DE LOS PACIENTES CON ESCLERODERMIA PRESENTAN ALGUNA EVIDENCIA DE COMPROMISO RENAL, COMO PROTEINURIA, ELEVACIONES DISCRETAS DE LA CREATININA, Y/O HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

EN UN ESTUDIO, LA CAUSA MÁS COMÚN DE PROTEINURIA FUE EL EMPLEO DE D-PENICILAMINA, CON EL DESARROLLO DE PROTEINURIA APARECIENDO EN UNA MEDIA DE 1.2 AÑOS DESPUÉS DEL INICIO DE LA DROGA. LA PROTEINURIA EN GENERAL RESOLVIÓ CON LA SUSPENSIÓN DE LA DROGA.



Traub, YM, Shapiro, AP, Rodnan, GP, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62:335.

Shapiro, AP, Medsger, TA Jr. Renal involvement in systemic sclerosis. In: *Diseases of Kidney*, 4th ed, Schrier, R, Gottschalk, C (Eds), Little, Brown, Boston, 1988, p. 2272.

Tuffanelli, DL, Winkelmann, RK. Systemic sclerosis: A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961; 84:359.

Steen, VD, Syzd, A, Johnson, JP, et al. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2005; 32:649.

LAS ANORMALIDADES RENALES EN LA ESCLERODERMIA TAMBIÉN PUEDEN REFLEJAR ENFERMEDAD PRERENAL ASOCIADA CON INSUFICIENCIA CARDÍACA, HIPERTENSIÓN PULMONAR, ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL, EL USO DE AINES O DIURÉTICOS, HIPOVOLEMIA POR AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL, Y/O MALABSORCIÓN.

CAUSAS ADICIONALES DE DISFUNCIÓN RENAL INCLUYEN TOXICIDAD POR DROGAS (D-PENICILAMINA, CICLOSPORINA), LOS EFECTOS DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA, Y RARAMENTE, GLOMÉRULONEFRITIS.

LA CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA SE CARACTERIZA POR:

- COMIENZO SÚBITO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL MODERADA A SEVERA
- SEDIMENTO URINARIO NORMAL O CON LEVE PROTEINURIA CON ESCASAS CÉLULAS O CILINDROS
- INSUFICIENCIA RENAL PROGRESIVA

LA CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA SE DESARROLLA EN HASTA EL 20% DE LOS CASOS CON ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA DIFUSA, SI BIEN SU INCIDENCIA ESTÁ EN DESCENSO.

Steen, VD, Syzd, A, Johnson, JP, et al. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. J Rheumatol 2005; 32:649.

Steen, VD, Medsger, TA, Osial, TA, et al. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. Am J Med 1984; 76:779.

Eason, RJ, Tan, PL, Gow, PJ. Progressive systemic sclerosis in Auckland: A ten-year review with emphasis on prognostic features. Aust N Z J Med 1981; 11:657.

O'Callaghan, CA. Renal manifestations of systemic autoimmune disease: diagnosis and therapy. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18:411.

Penn, H, Howie, AJ, Kingdon, EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. QJM 2007; 100:485.

Teixeira, L, Mouthon, L, Mahr, A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. Ann Rheum Dis 2008; 67:110.

CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA

SE VE EN EL 10 A 20% DE LAS FORMAS SISTÉMICAS, Y CON MENOS FRECUENCIA EN LAS FORMAS CUTÁNEAS LIMITADAS.

RASGOS CLÍNICOS — LA CRISIS RENAL ES UNA COMPLICACIÓN QUE EN GENERAL APARECE DENTRO DE LOS PRIMEROS 5 AÑOS DEL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD.

EN UNA SERIE DE CASOS, LA CRISIS RENAL OCURRIÓ A LOS 7.5 MESES PROMEDIO DEL COMIENZO DE LA ENFERMEDAD. EN ALGUNOS CASOS, LA CRISIS PUEDE SER LA MANIFESTACIÓN INICIAL DE LA ESCLERODERMIA, Y PUEDE TAMBIÉN ASOCIARSE A UNA INDURACIÓN ACELERADA DE LA PIEL.

Penn, H, Howie, AJ, Kingdon, EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. QJM 2007; 100:485.

Teixeira, L, Mouthon, L, Mahr, A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. Ann Rheum Dis 2008; 67:110.

LA CRISIS RENAL SE CARACTERIZA POR:

- **INJURIA RENAL AGUDA**, GENERALMENTE EN LA AUSENCIA DE EVIDENCIA DE ENFERMEDAD RENAL PREVIA.
- COMIENZO ABRUPTO DE **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**, A MENUDO ACOMPAÑADO DE MANIFESTACIONES DE HIPERTENSIÓN MALIGNA, COMO RETINOPATÍA HIPERTENSIVA (HEMORRAGIAS Y EXUDADOS) Y ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA.

EN UNA REVISIÓN DE 145 PACIENTES, EL 85% PRESENTARON HIPERTENSIÓN DIASTÓLICA DE NOVO CON UNA PRESIÓN ARTERIAL PICO MEDIA DE 178/102 mmHg.

EN EL 10% DE LOS PACIENTES, LA CRISIS OCURRE EN LA PRESENCIA DE NORMOTENSIÓN. LLAMATIVAMENTE, ESTOS PACIENTES TIENEN UN PEOR PRONÓSTICO RENAL Y MAYOR MORTALIDAD QUE AQUÉLLOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

- EL **SEDIMENTO URINARIO** ES GENERALMENTE **NORMAL** O REVELA **PROTEINURIA LEVE**. LA PROTEINURIA NEFRÓTICA ES UNA RAREZA.

OTROS HALLAZGOS ASOCIADOS CON LA ESCLERODERMIA SON LOS QUE REFLEJAN LA VASCULOPATÍA SUBYACENTE Y LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

LA ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA PUEDE SER OTRO HALLAZGO. EN ESTOS CASOS LA TROMBOCITOPENIA NO ES TAN MARCADA.

OTRAS COMPLICACIONES: INSUFICIENCIA CARDÍACA,
EDEMA PULMONAR,
CEFALEAS, VISIÓN BORROSA,
RETINOPATÍA HIPERTENSIVA,
ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA,
Y CONVULSIONES.

Eason, RJ, Tan, PL, Gow, PJ. Progressive systemic sclerosis in Auckland: A ten-year review with emphasis on prognostic features. Aust N Z J Med 1981; 11:657.

O'Callaghan, CA. Renal manifestations of systemic autoimmune disease: diagnosis and therapy. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18:411.

Penn, H, Howie, AJ, Kingdon, EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. QJM 2007; 100:485.

FACTORES DE RIESGO

AFECTACIÓN CUTÁNEA DIFUSA

AFECTACIÓN CUTÁNEA PROGRESIVA

USO DE ESTEROIDES

LA PRESENCIA O AUSENCIA DE CIERTOS AUTOANTICUERPOS.

AFECTACIÓN CUTÁNEA DIFUSA

EL FACTOR DE RIESGO MÁS IMPORTANTE PARA DESARROLLAR UNA CRISIS RENAL ES LA AFECTACIÓN CUTÁNEA DIFUSA, MÁS AÚN SI ES RÁPIDAMENTE PROGRESIVA.

EN UNA SERIE DE 110 PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA QUE DESARROLLARON CRISIS RENAL, EL 78% PRESENTABAN UNA FORMA DIFUSA DE LA ENFERMEDAD.

Steen, VD, Medsger, TA Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. Ann Intern Med 2000; 133:600.

Helfrich, DJ, Banner, B, Steen, VD, Medsger, TA Jr. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1989; 32:1128.

Kohno, K, Katayama, T, Majima, K, et al. A case of normotensive scleroderma renal crisis after high-dose methylprednisolone treatment. Clin Nephrol 2000; 53:479.

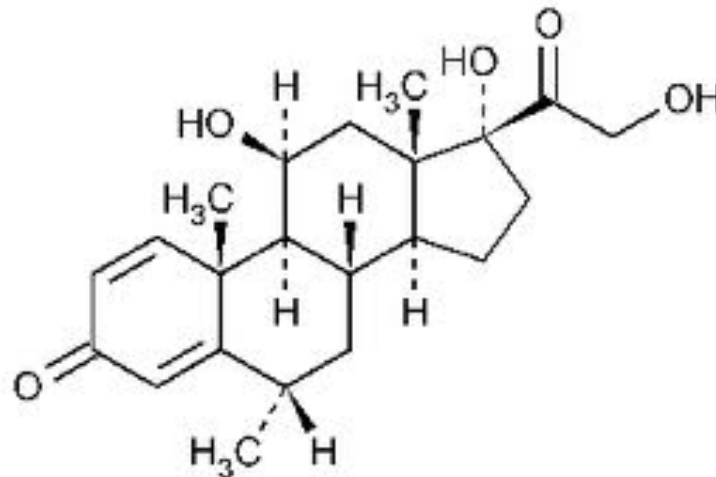
DeMarco, PJ, Weisman, MH, Seibold, JR, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. Arthritis Rheum 2002; 46:2983.

USO DE ESTEROIDES

EL USO DE ESTEROIDES, PARTICULARMENTE EN ALTAS DOSIS, ELEVA EL RIESGO DE DESARROLLAR UNA CRISIS RENAL.

EN UN ESTUDIO RETROSPECTIVO CON 110 PACIENTES EL USO DE ≥ 15 MG/DÍA DE PREDNISONA O SUS EQUIVALENTES EN LOS 6 MESES PRECEDENTES AL DESARROLLO DE LA CRISIS FUE UN FACTOR IMPORTANTE (RR 4.37, 95% IC 2.03-9.43).

OTROS ESTUDIOS DEMOSTRARON RESULTADOS SIMILARES, CON UNA EXPOSICIÓN PREVIA A ESTEROIDES DEL 60%.



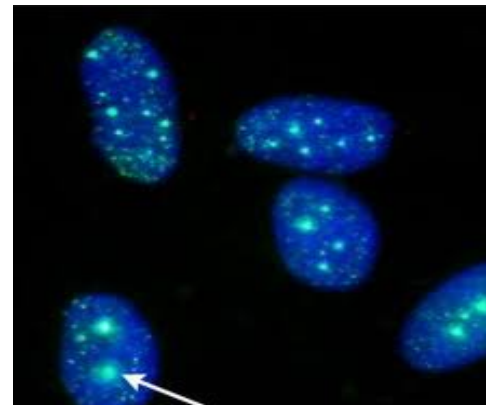
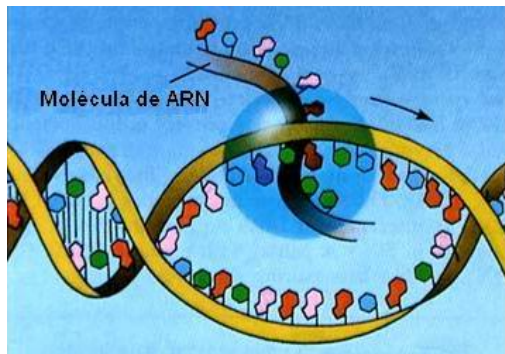
AUTOANTICUERPOS

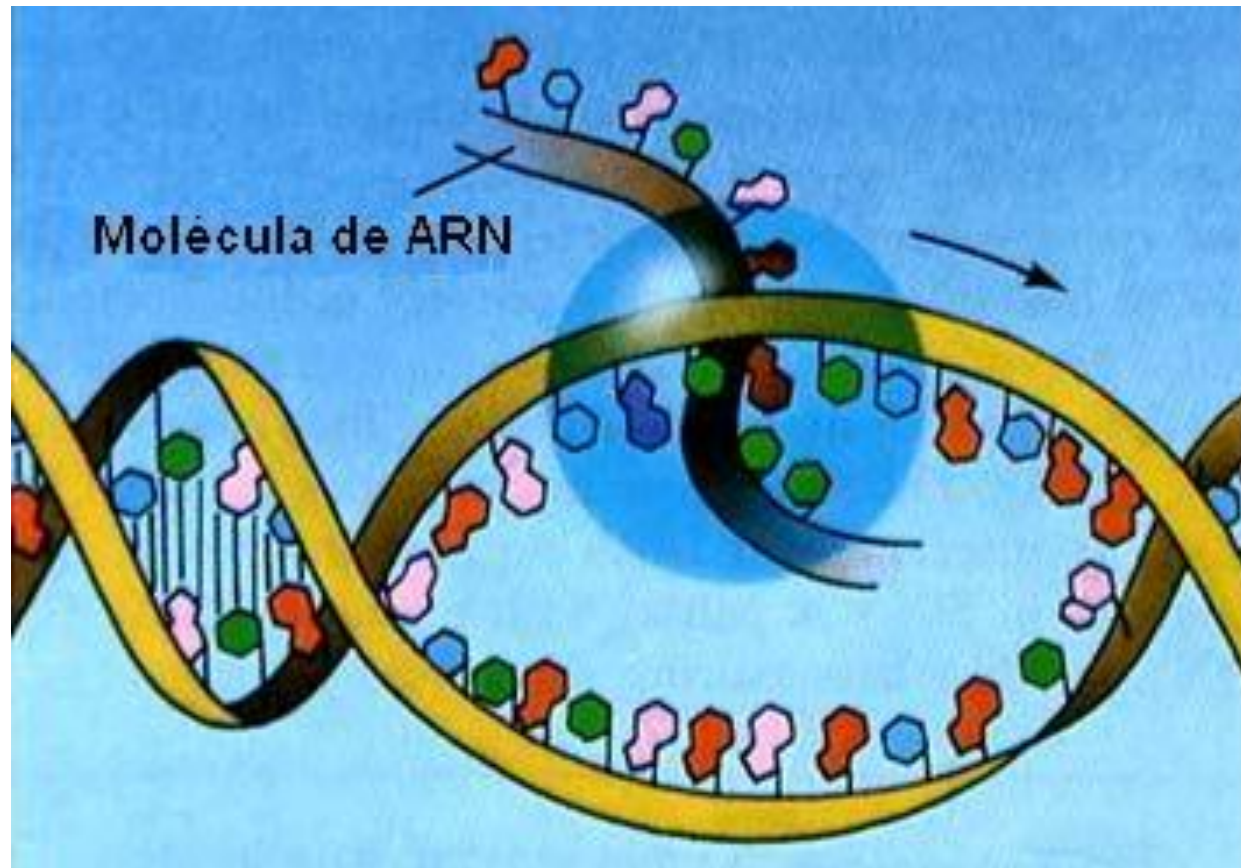
LA PRESENCIA O AUSENCIA DE CIERTOS AUTOANTICUERPOS PARECEN PREDECIR EL RIESGO DE LA CRISIS RENAL.

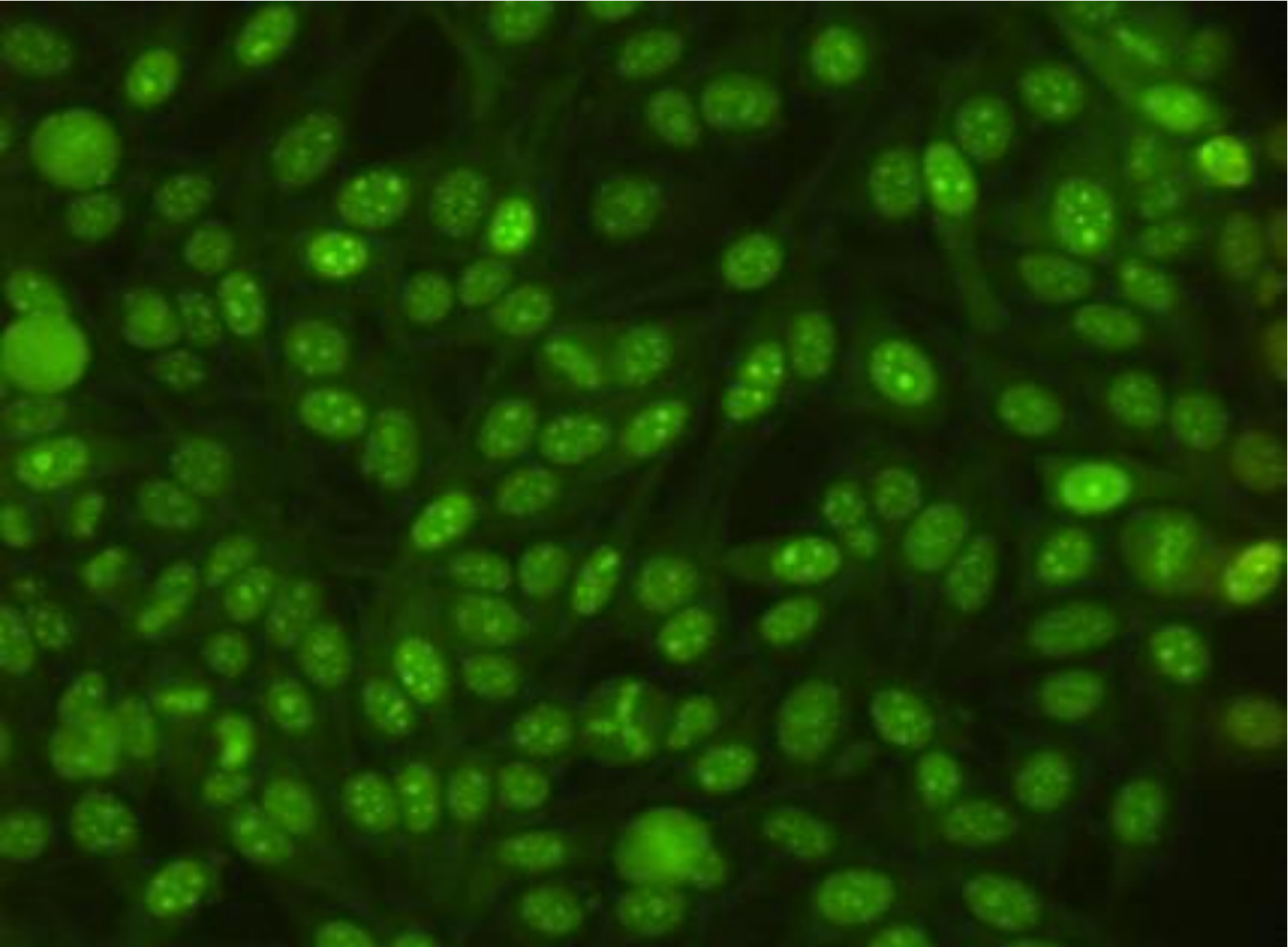
UNO DE ELLOS ES EL ANTICUERPO ANTI ARN-POLIMERASA, CUYA PRESENCIA AUMENTA EL RIESGO DE LA CRISIS.

ESTE AUTOANTICUERPO PUDO DETECTARSE EN EL 12% DE LOS 735 PACIENTES CON ESCLERODERMIA SIN CRISIS RENAL, COMPARADOS CON LOS 59 DE LOS 96 QUE SUFRIERON CRISIS RENAL .

LA PRESENCIA DE ESTE AUTOANTICUERPO SE ASOCIA A UN FAN CON PATRÓN MOTEADO FINO.







LA CICLOSPORINA,
UN VASOCONSTRUCTOR RENAL, PUEDE ACELERAR LA ENFERMEDAD RENAL EN EL 40%
DE LOS CASOS.

OTROS FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR CRISIS RENAL:

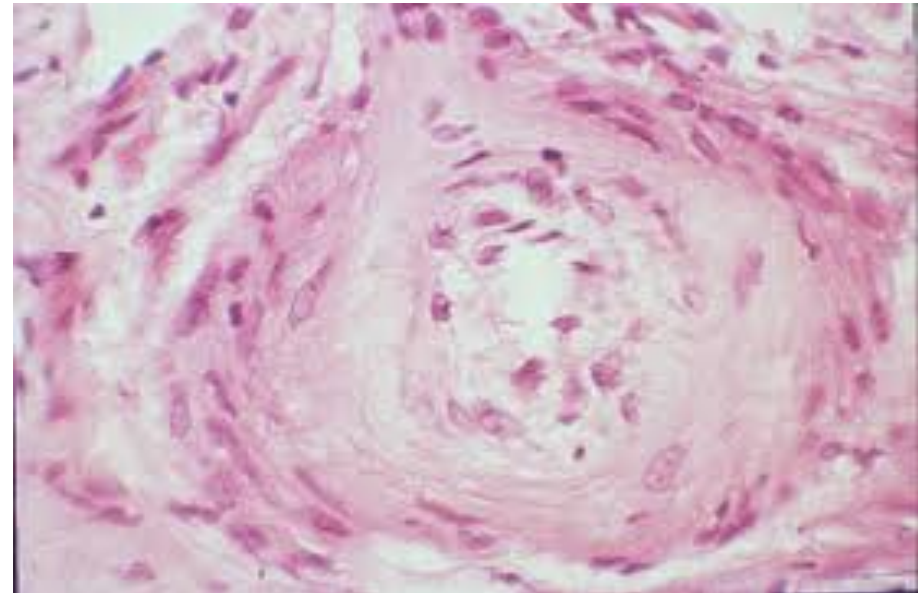
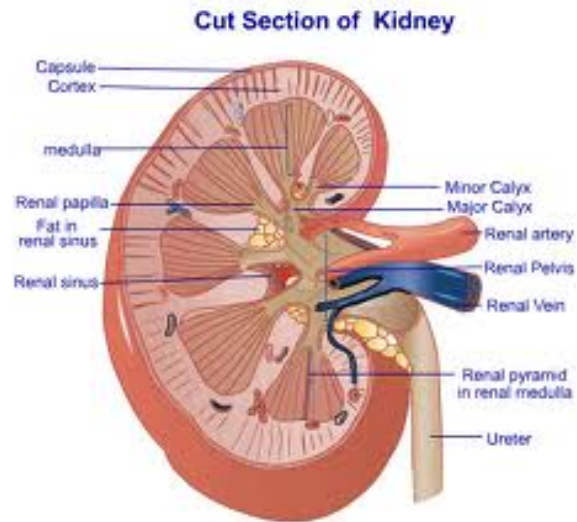
IMPORTANTES CONTRACTURAS DE GRANDES ARTICULACIONES
ANEMIA DE RECIENTE COMIENZO
EVENTOS CARDÍACOS NUEVOS, COMO INSUFICIENCIA CARDÍACA
DERRAME PERICÁRDICO.

POR EL CONTRARIO, LA HIPERTENSIÓN PRE-EXISTENTE,
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA
SEDIMENTO URINARIO PATOLÓGICO
O ANTICUERPOS ANTI-TOPOISOMERASA-1 NO SON PREDICTIVOS.

HISTOPATOLOGÍA

LOS CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS PRIMARIOS EN EL RIÑÓN SE LOCALIZAN EN LAS PEQUEÑAS ARTERIAS ARCUATAS E INTERLOBULILLARES Y EN LOS GLOMÉRULOS.

EL HALLAZGO CARACTERÍSTICO ES LA PROLIFERACIÓN Y EL ENGROSAMIENTO DE LA ÍNTIMA QUE LLEVA A LA ESTRECHEZ Y OBLITERACIÓN DE LA LUZ VASCULAR, CON LA HIPERTROFIA CONCÉNTRICA EN CATÁFILAS DE CEBOLLA.

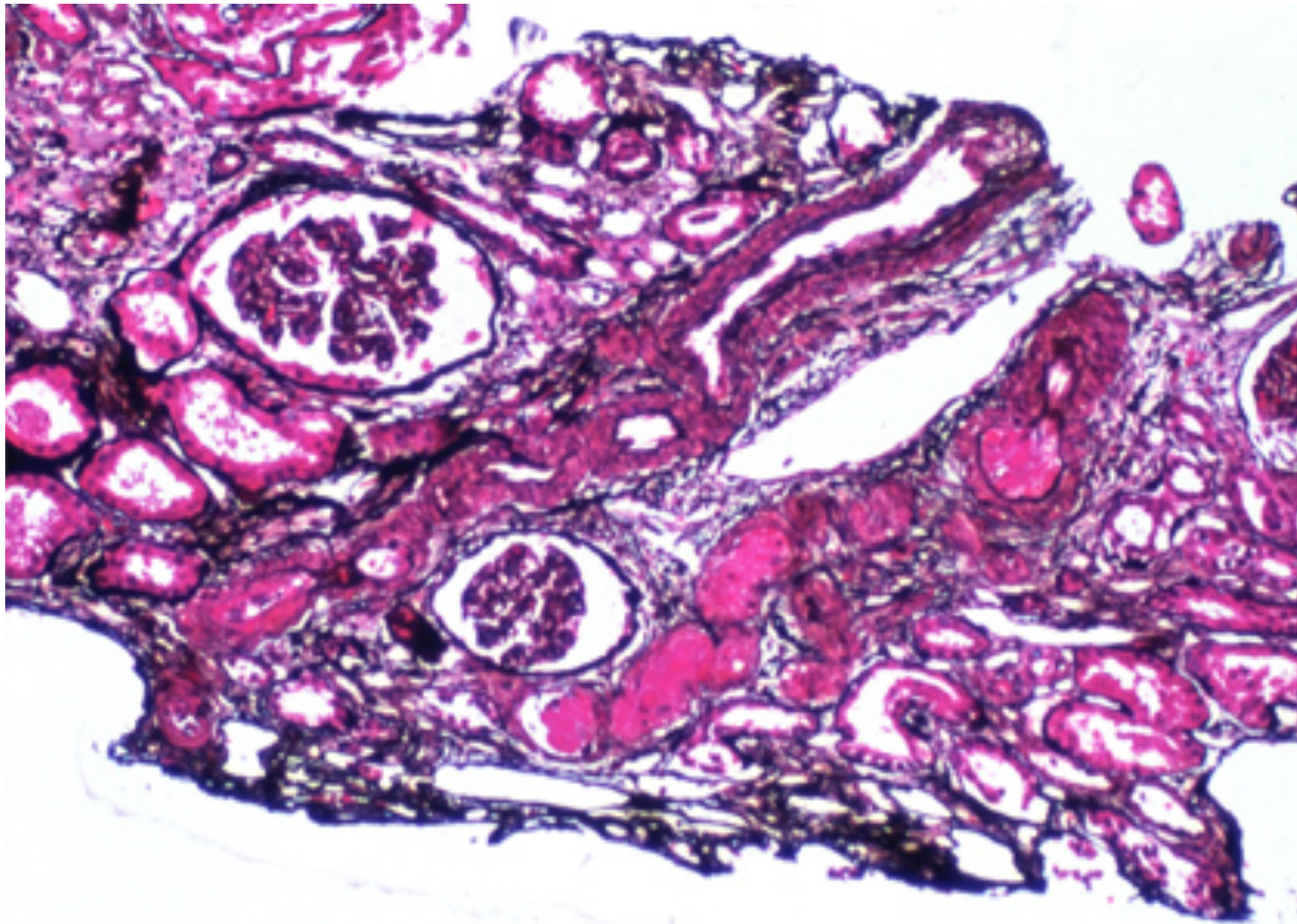


LA ENFERMEDAD RENAL EN ESTOS PACIENTES PUEDE SER AGUDA,
POR LESIONES ARTERIALES,
Y CRÓNICA DEBIDA A ANGIOESCLEROSIS.

PUEDE HABER FALLA RENAL AGUDA CON HIPERTENSIÓN SEVERA EN UNA QUINTA PARTE DE PACIENTES.

EN ESTOS CASOS LAS LESIONES SON PRINCIPALMENTE DE ARTERIAS INTERLOBULILLARES Y DE ARTERIOLAS;

LA PARED ESTÁ ENGROSADA, CON DISMINUCIÓN DE LA LUZ, EL ENGROSAMIENTO ES PRINCIPALMENTE INTIMAL, CON ASPECTO MIXOIDE O MUCINOSO, O FIBROSO LAXO. TAMBIÉN PUEDE HABER ENGROSAMIENTO MEDIAL DE ARTERIAS Y ARTERIOLAS. EN ALGUNOS CASOS HAY NECROSIS FIBRINOIDE DE LA PARED ARTERIAL.



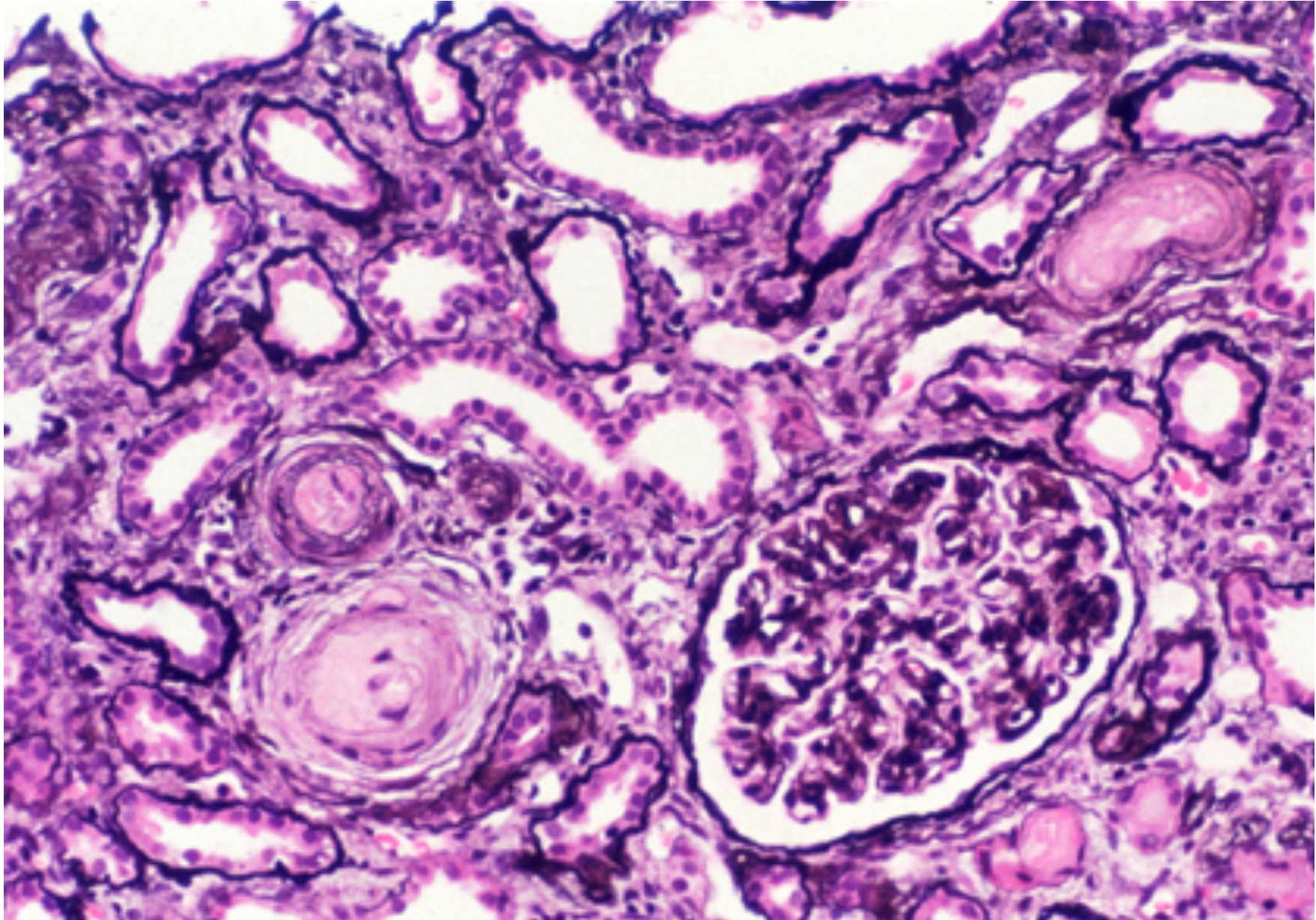
PUEDEN IDENTIFICARSE TROMBOS EN ARTERIOLAS.

LOS GLOMÉRULOS PUEDEN PRESENTAR ASPECTO EXANGÜE, EDEMA ENDOTELIAL Y ENGROSAMIENTO DE LAS PAREDES CAPILARES, A VECES DANDO UN ASPECTO EN DOBLE CONTORNO;

TAMBIÉN PUEDEN HABER MICROTROMBOS, SEGMENTOS DE NECROSIS DEL PENACHO E HIPERTROFIA DEL APARATO YUXTAGLOMERULAR.

DE ACUERDO AL TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y TIPO DE LESIONES PODEMOS IDENTIFICAR INFARTOS EN CASOS DE TROMBOSIS ARTERIAL O ISQUEMIA SEVERA POR LA OCLUSIÓN ARTERIAL, O CAMBIOS TUBULOINTERSTICIALES CRÓNICOS (ATROFIA Y FIBROSIS).

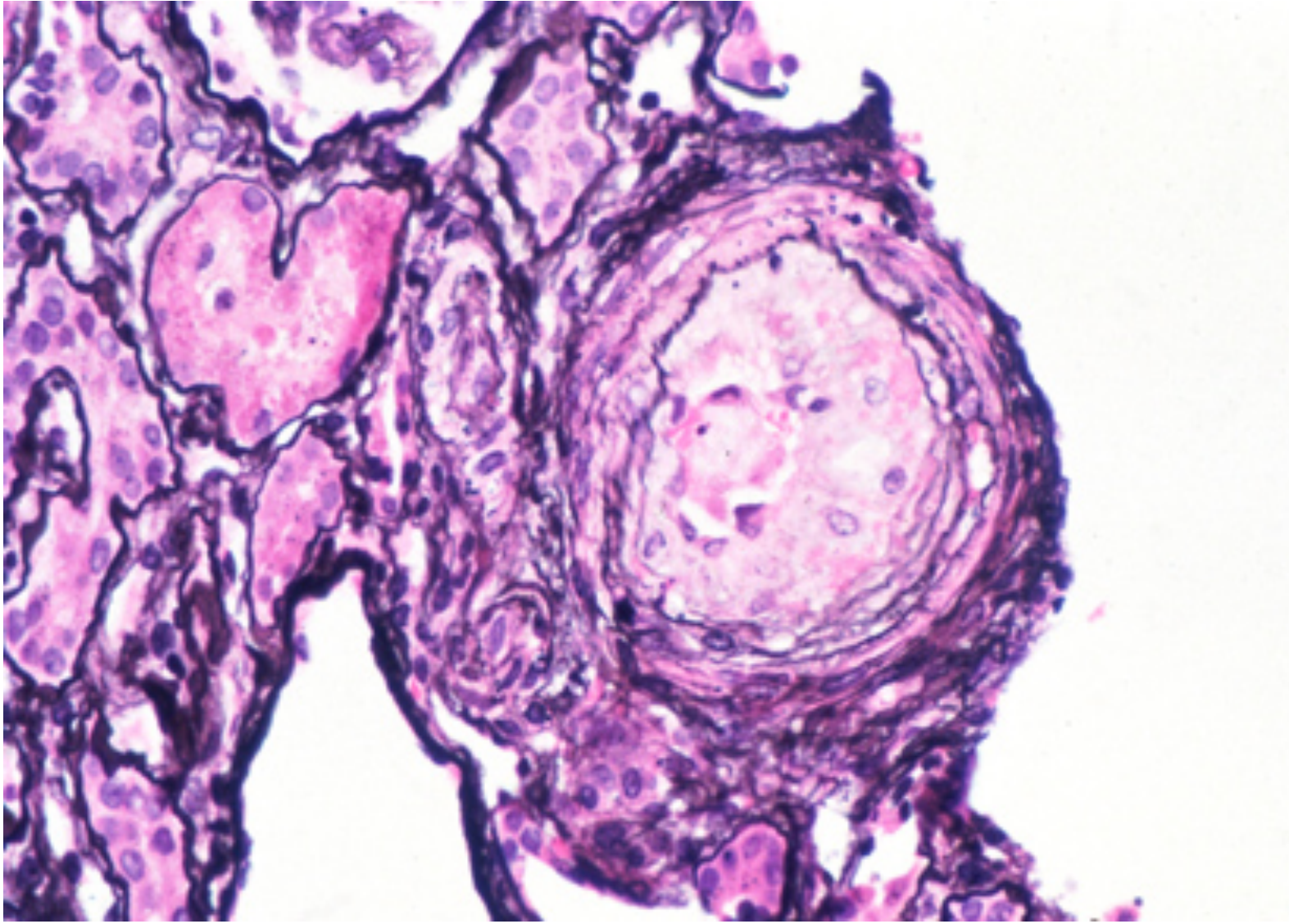
EL CUADRO HISTOLÓGICO RECUERDA AL DEL SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO.

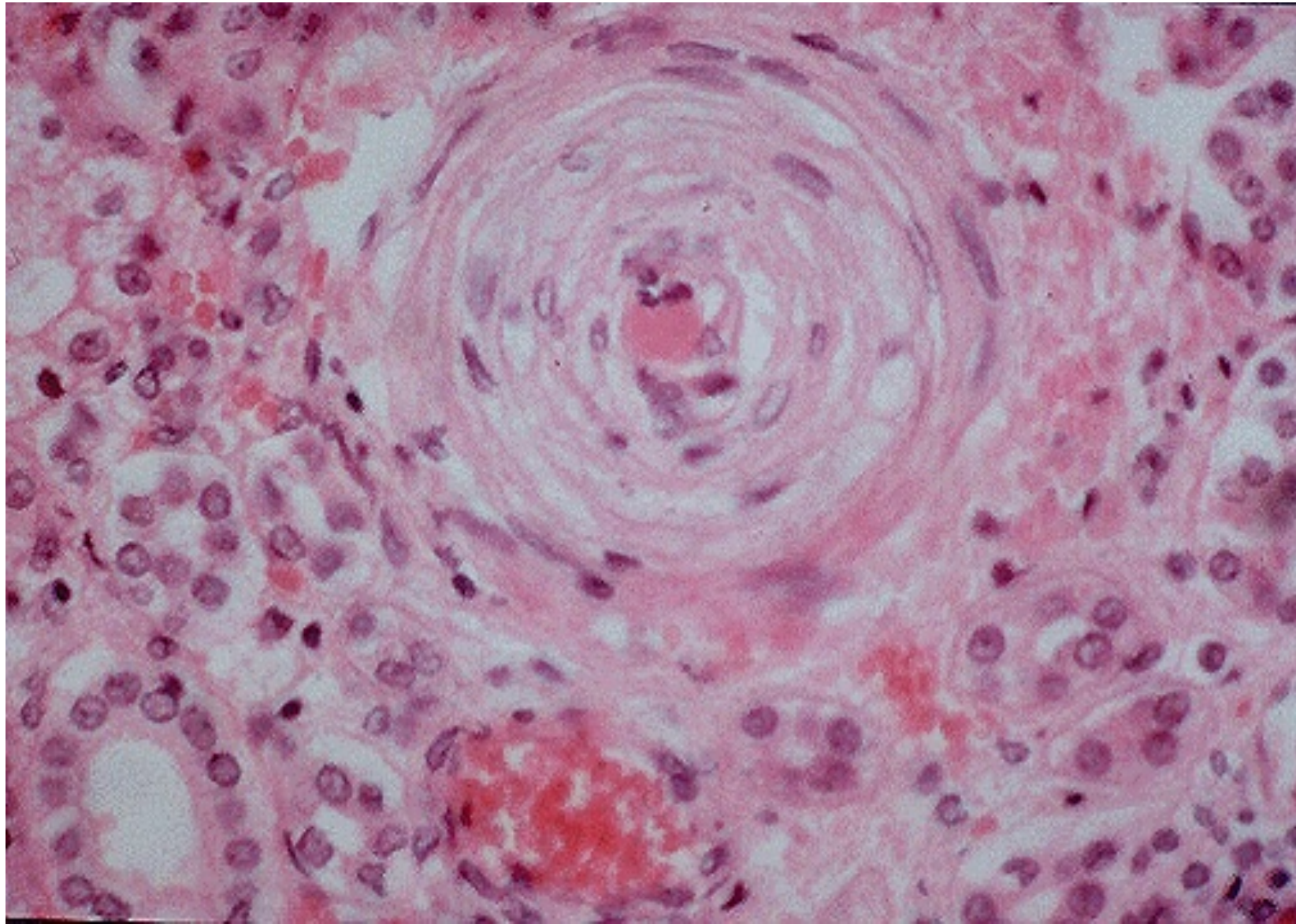


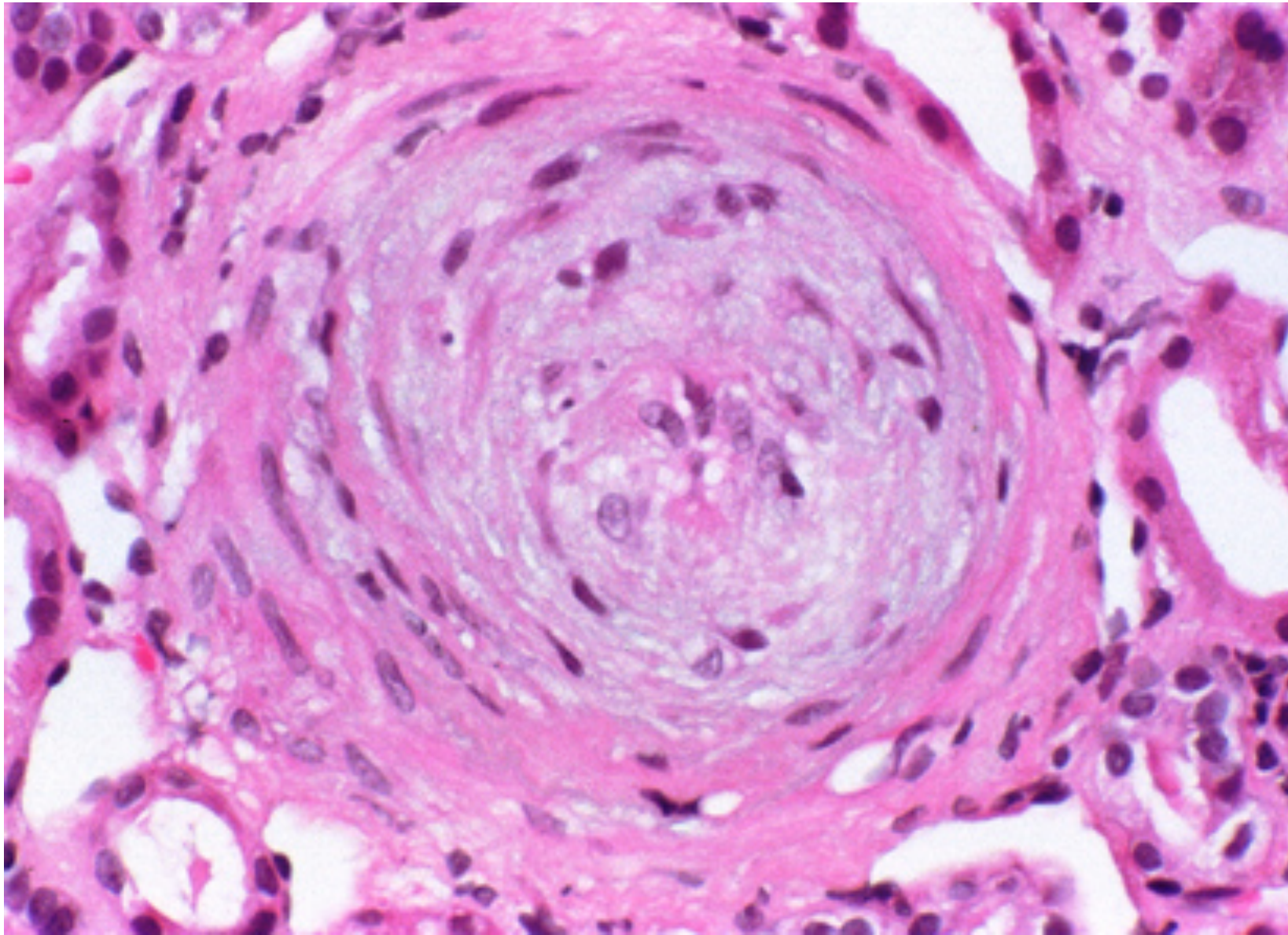
LA CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA REMEDA UNA MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA
SIMILAR A LA HALLADA EN LA

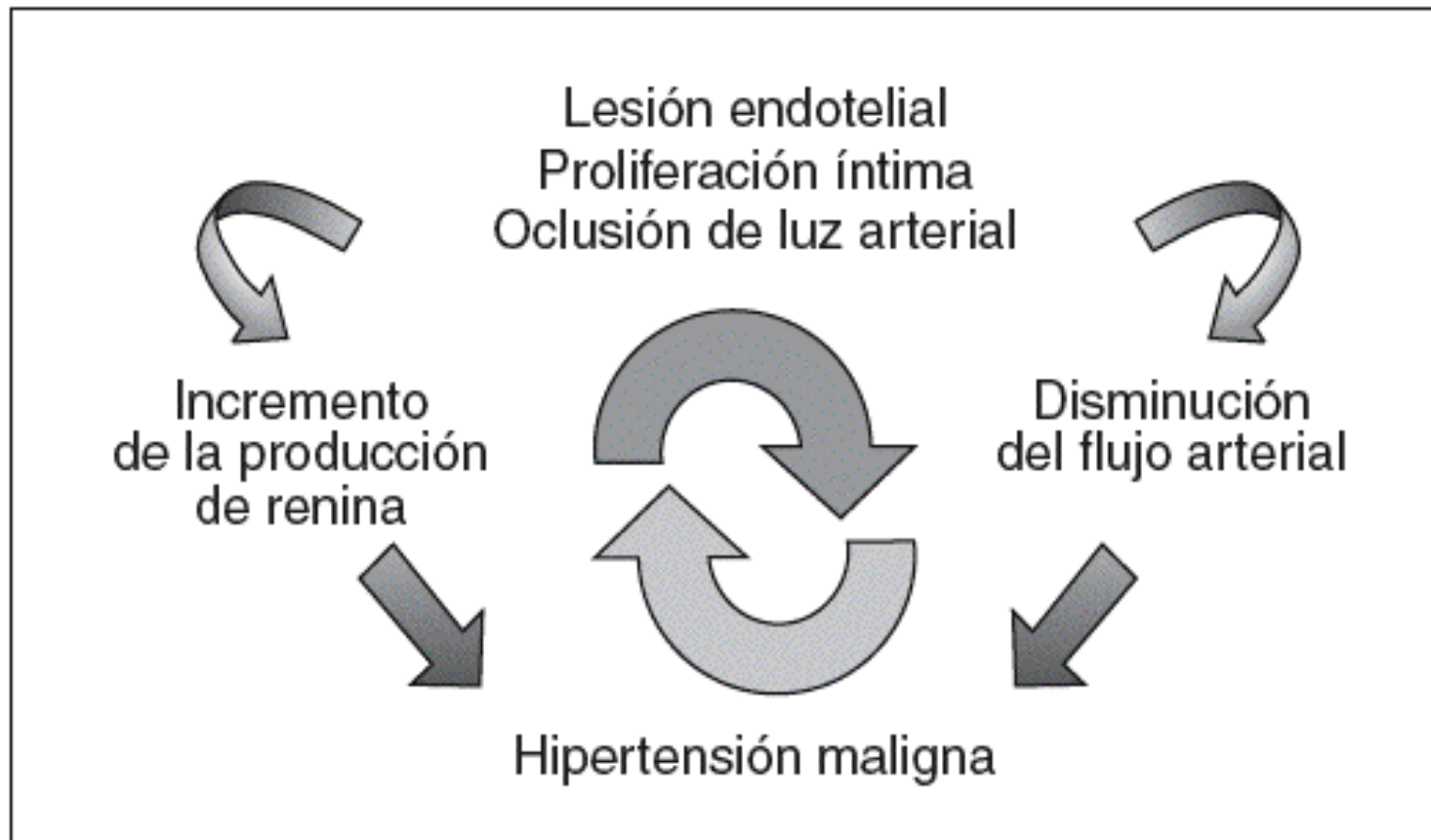
NEFROSCLEROSIS MALIGNA,
EN LA PTT/SUH,
NEFRITIS POR RADIACIÓN,
RECHAZO CRÓNICO,
SINDROME ANTIFOSFOLÍPIDO,
SEPSIS O
DROGAS.

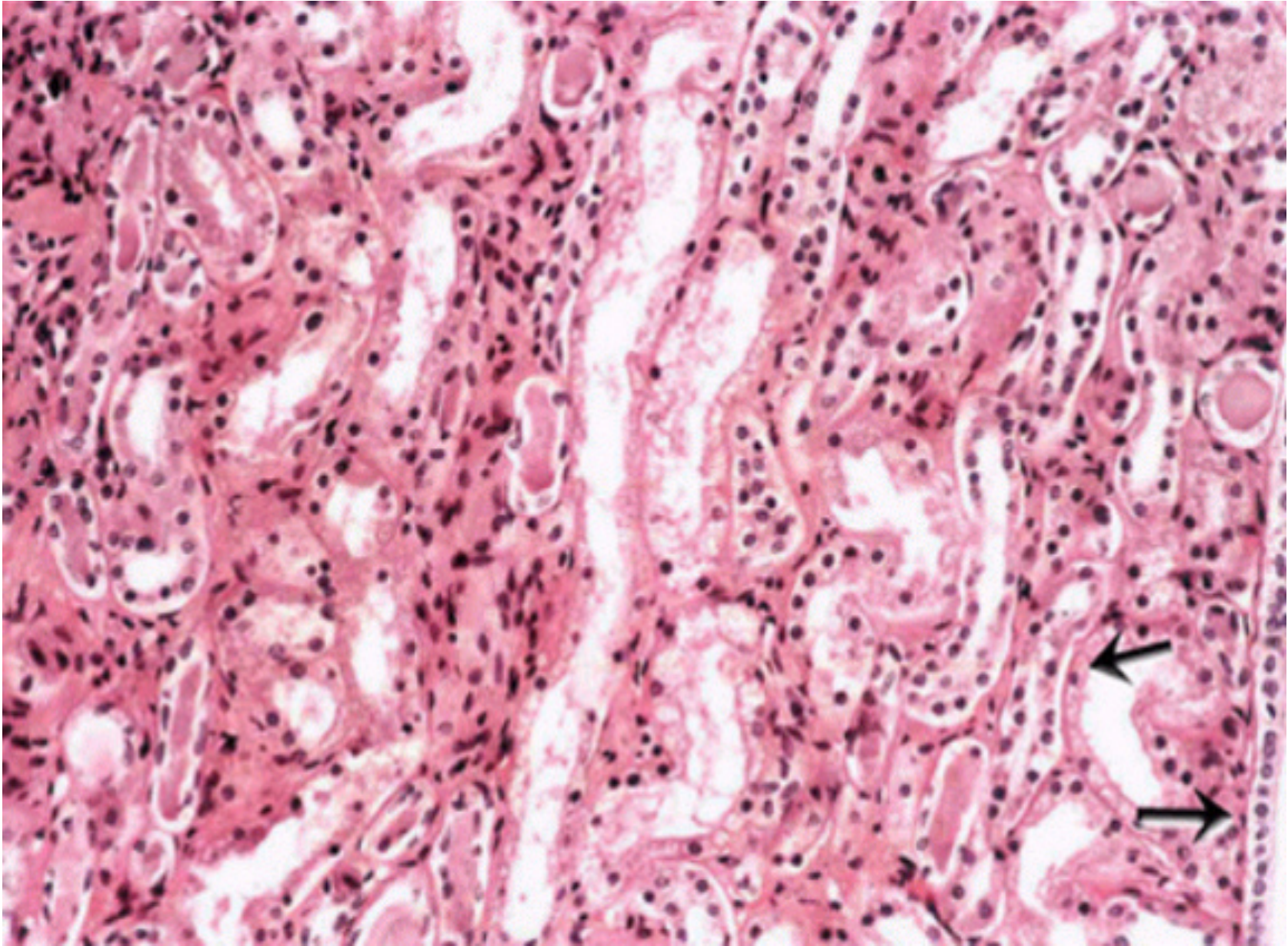
DE ESTE MODO, LA BIOPSIA RENAL NO ESTABLECE EL DIAGNÓSTICO EN FORMA
DEFINITIVA



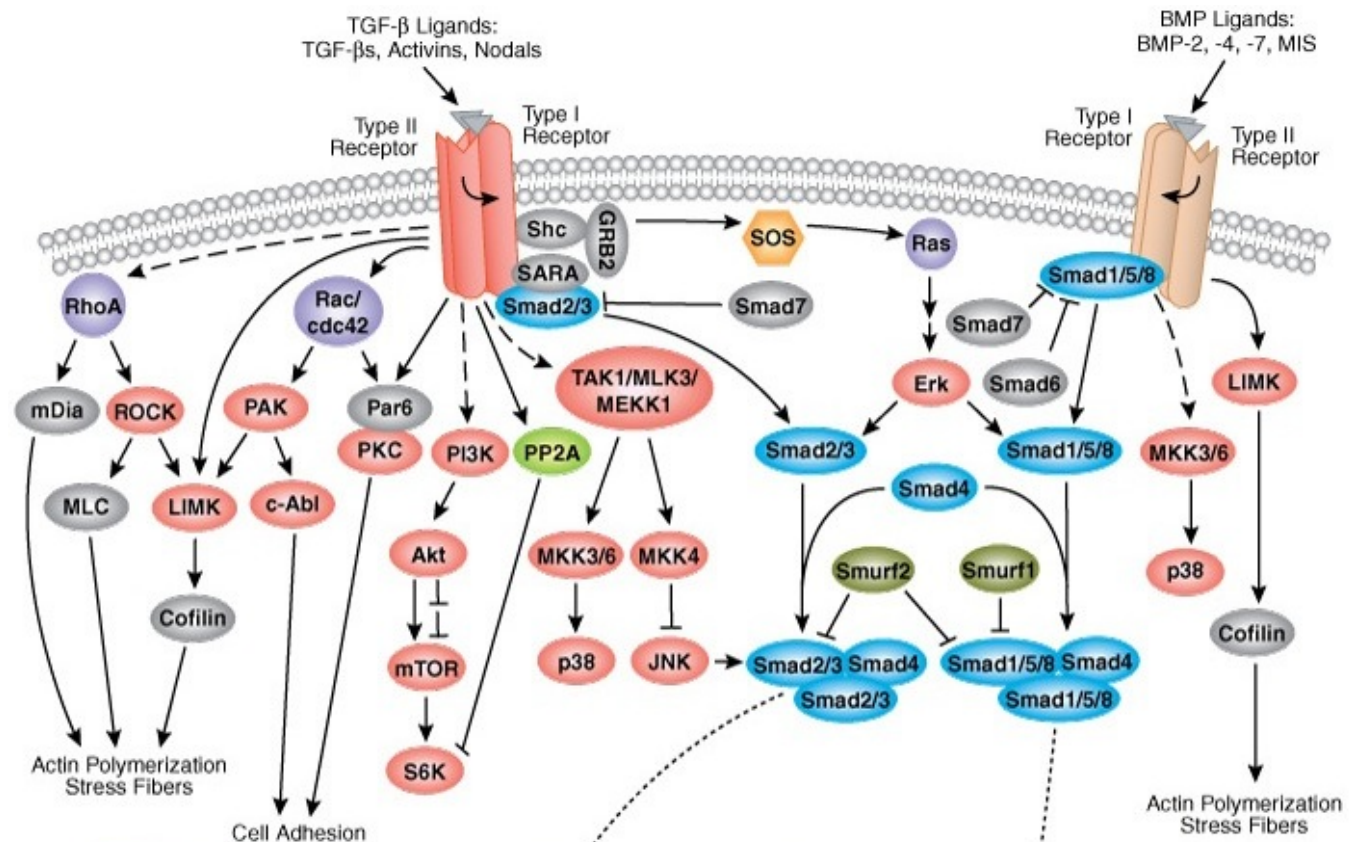






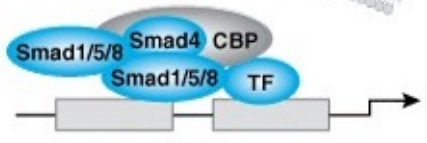
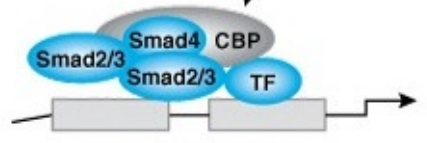


LA FIBROSIS PUEDE SER CAUSADA POR CITOQUINAS PROFIBRÓTICAS
COMO EL FACTOR TRANSFORMANTE DEL CRECIMIENTO BETA (TGF-BETA),
INTERLEUQUINA-4 (IL-4),
FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGF)
Y FACTOR DE CRECIMIENTO DEL TEJIDO CONECTIVO.



Cell Signaling

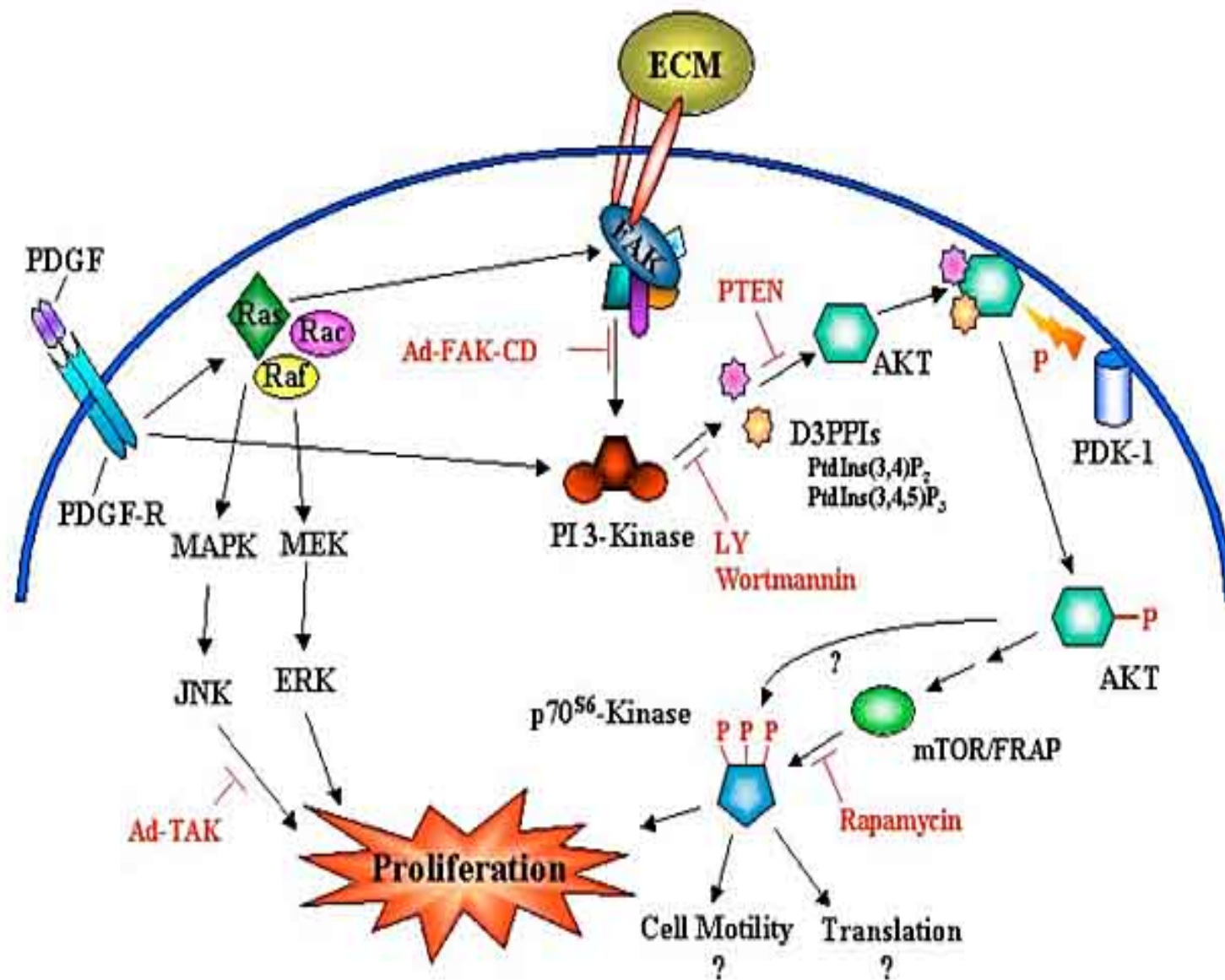
Cytoplasm
Nucleus



- Transcription Factors:**
- AP-1 homeodomain
 - bZIP Sp1
 - RUNX nuclear receptors
 - Fox IRF-7
 - bHLH

- Corepressors:**
- c-Ski/SnoN
 - c-Myc
 - Evi1
 - TGIF
 - SIP1
 - Tob (BMP only)

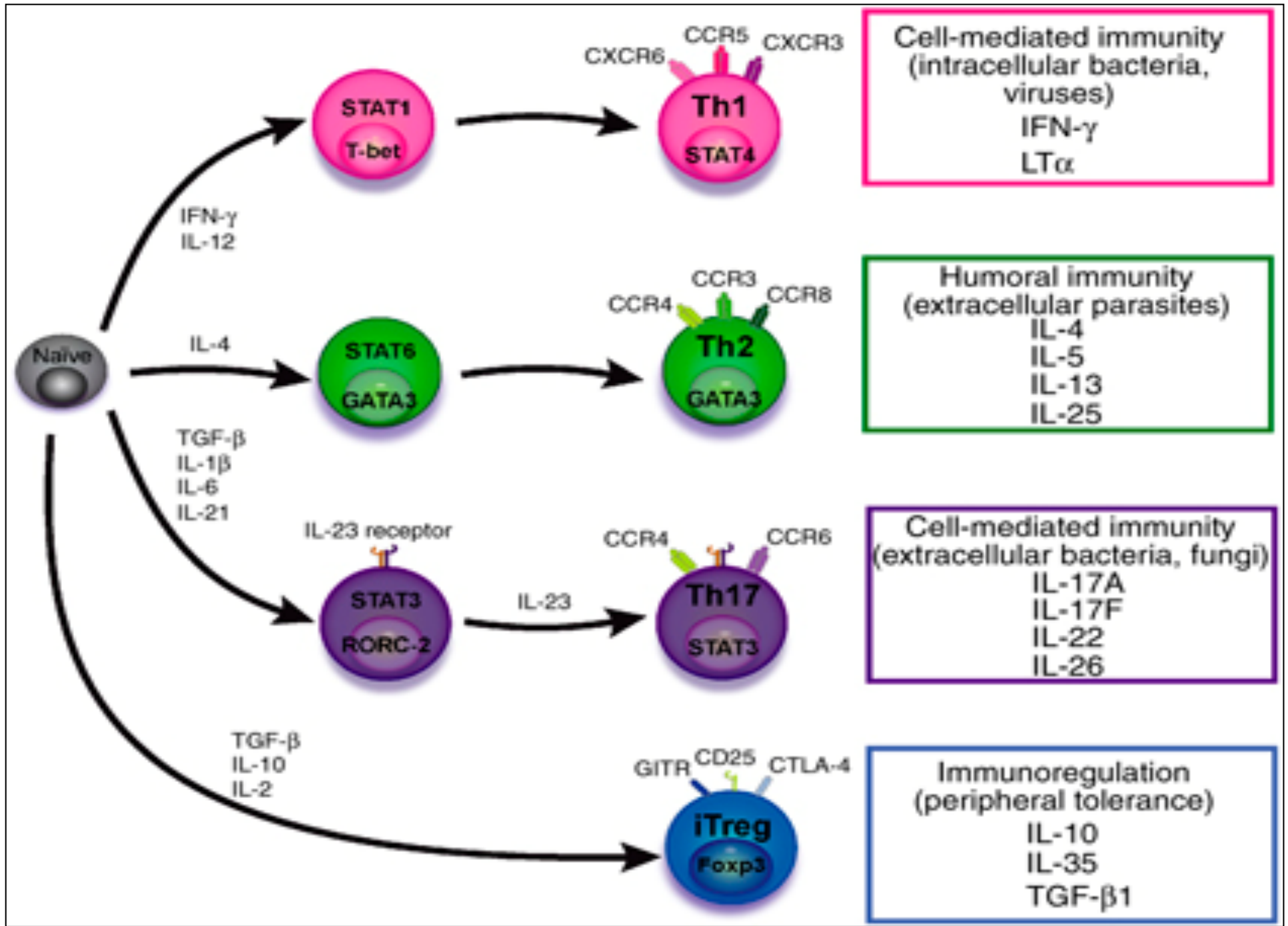
- Coactivators:**
- CBP/p300
 - SMIF
 - MSG1
 - ARC105



LA VASCULOPATÍA PUEDE RELACIONARSE CON TGF-BETA Y PDGF, MIENTRAS QUE LA DISMINUCIÓN DE VASOS SANGUÍNEOS EN LAS LESIONES CUTÁNEAS PUEDE ATRIBUIRSE A ANTICUERPOS ANTI-CÉLULAS ENDOTELIALES.

CÉLULAS T ACTIVADAS POR ANTÍGENOS INFILTRAN LA PIEL Y PRODUCEN LA CITOQUINA PROFIBRÓTICA IL-4;

LAS CÉLULAS B TAMBIÉN PUEDEN CONTRIBUIR A LA FIBROSIS YA QUE LA DEFICIENCIA DE CD19, UNA MOLÉCULA DE TRANSDUCCIÓN DE CÉLULAS B, PRODUCE DISMINUCIÓN DE LA FIBROSIS EN MODELOS ANIMALES.



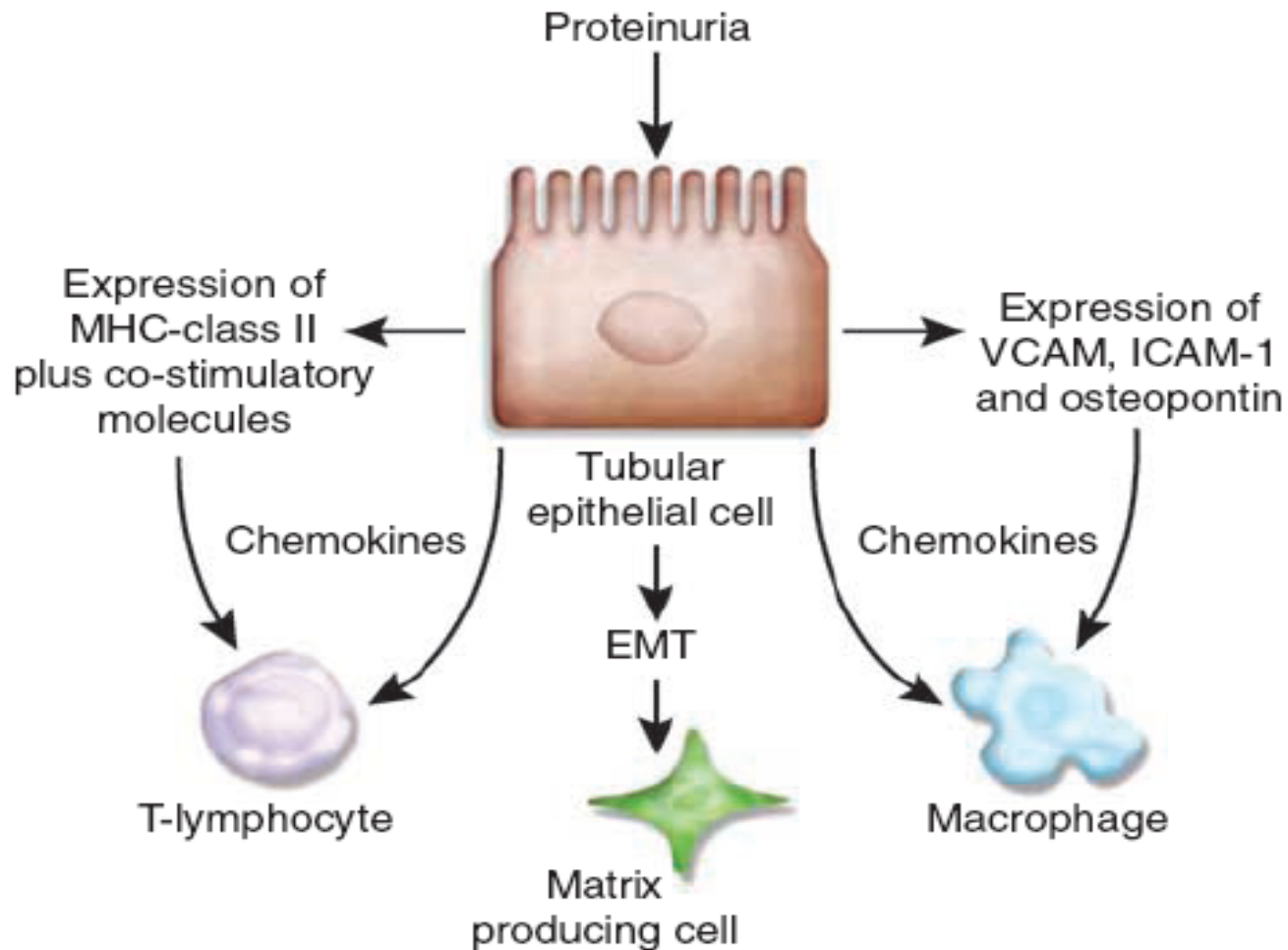
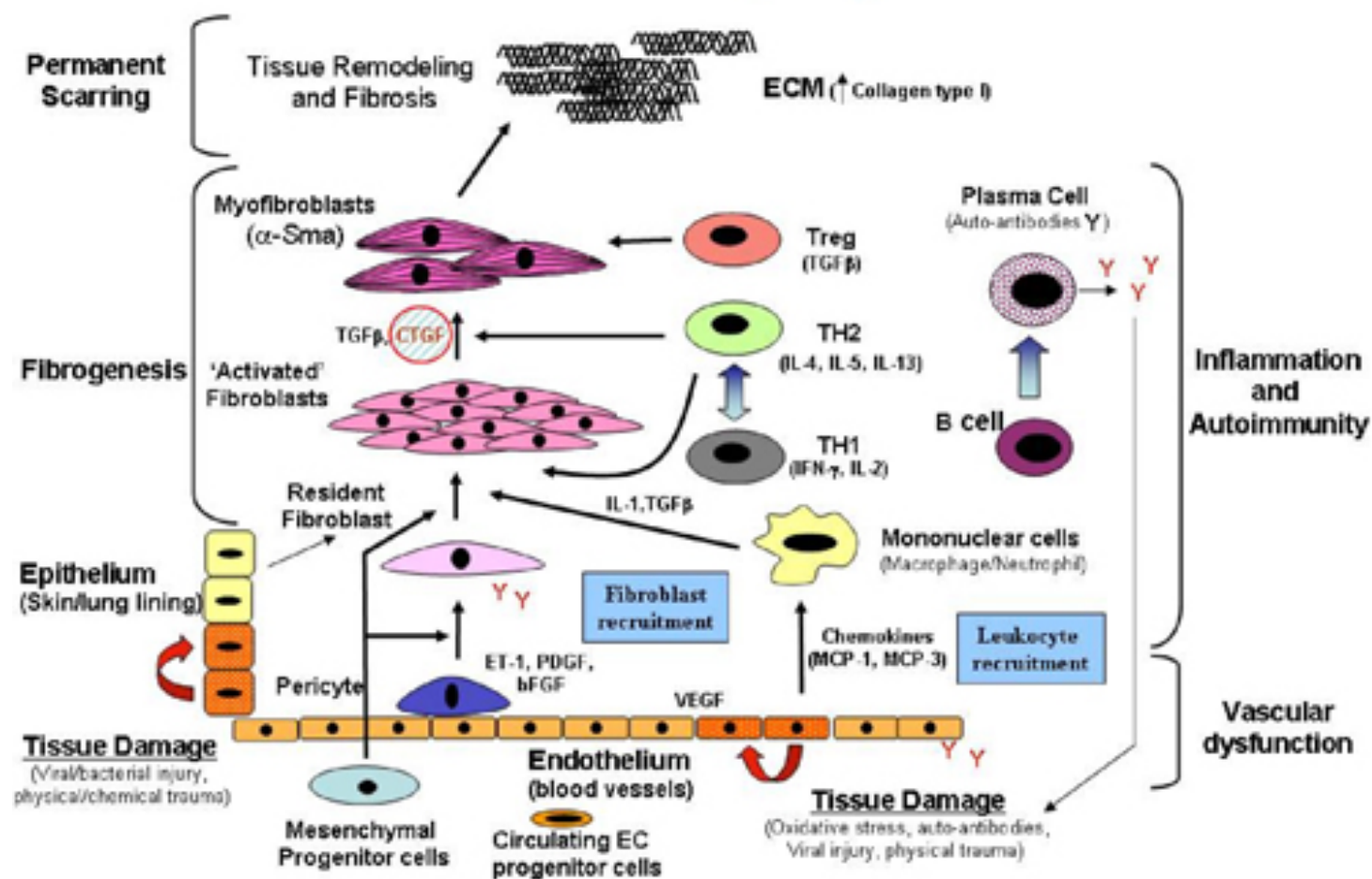


Figure 1 | Effects of proteinuria on tubular epithelial cells.

Increased protein absorption by tubular cells may result in direct tubular toxicity, release of chemokines and cytokines, increased expression of adhesion and MHC class II molecules along with co-stimulatory molecules. The net effect is an increased influx of mononuclear inflammatory cells. The evidence for direct proteinuria induced EMT is weak.

Intercellular cross-talk in scleroderma pathogenesis and role of CTGF



modified from: Denton et al, *Nature Clin Pract Rheum*, 2006

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

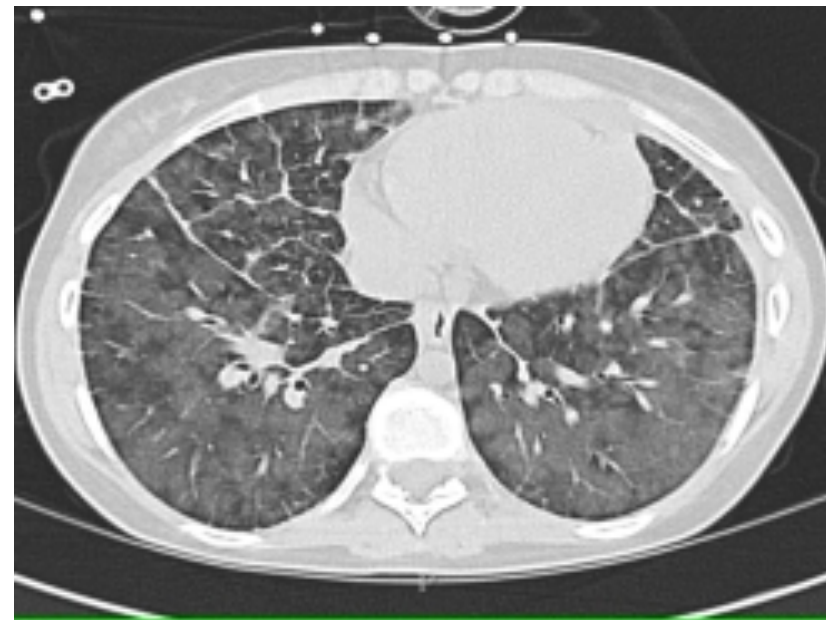
EL DIAGNÓSTICO DE LA CRISIS RENAL SE BASA EN LOS HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS EN LOS SUJETOS DE ALTO RIESGO CON ESCLERODERMIA.

LOS SIGUIENTES CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA SON:

- COMIENZO ABRUPTO DE LA TA $>150/85$ mmHg, MEDIDOS AL MENOS 2 VECES DENTRO DEL INICIO DEL EVENTO. NO OLVIDAR LA CRISIS RENAL CON NORMOTENSIÓN
- INSUFICIENCIA RENAL AGUDA PROGRESIVA.
- HALLAZGOS ADICIONALES:
ANEMIA HEMOLÍTICA MICRONAGIOPÁTICA,
ALTERACIONES RETINIANAS AGUDAS PROPIAS DE HIPERTENSIÓN MALIGNA,
COMIENZO DE PROTEINURIA O HEMATURIA,
EDEMA AGUDO DE PULMÓN EN FLASH,
OLIGURIA O ANURIA,

RARAMENTE, LA HIPERTENSIÓN SEVERA ASOCIADA CON IRA PUEDE OCURRIR EN SUJETOS CON RASGOS DE ESCLERODERMIA PERO SIN ALTERACIONES CUTÁNEAS, UN SUBGRUPO LLAMADO ESCLEROSIS SISTÉMICA SINE ESCLERODERMIA. EN ESTA SITUACIÓN LOS SIGNOS DE ESCLERODERMIA QUE DEBEN PESQUISARSE SON:

- DAÑO DE LOS PULPEJOS DIGITALES Y FIBROSIS, Y DAÑO UNGUEAL MICROVASCULAR CON DILATACIÓN CAPILAR Y DROP-OUT.



- LA EVIDENCIA DE AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL (ESOFÁGICA O INTESTINAL), ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR (A NIVEL LOBAR INFERIOR O ENFERMEDAD RESTRICTIVA), O HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

- LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI ARN POLIMERASA O UN FAN MOTEADO FINO POR IF.

LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-CENTRÓMERO APARENTEMENTE SON PROTECTORES CONTRA EL DESARROLLO DE LA CRISIS RENAL.

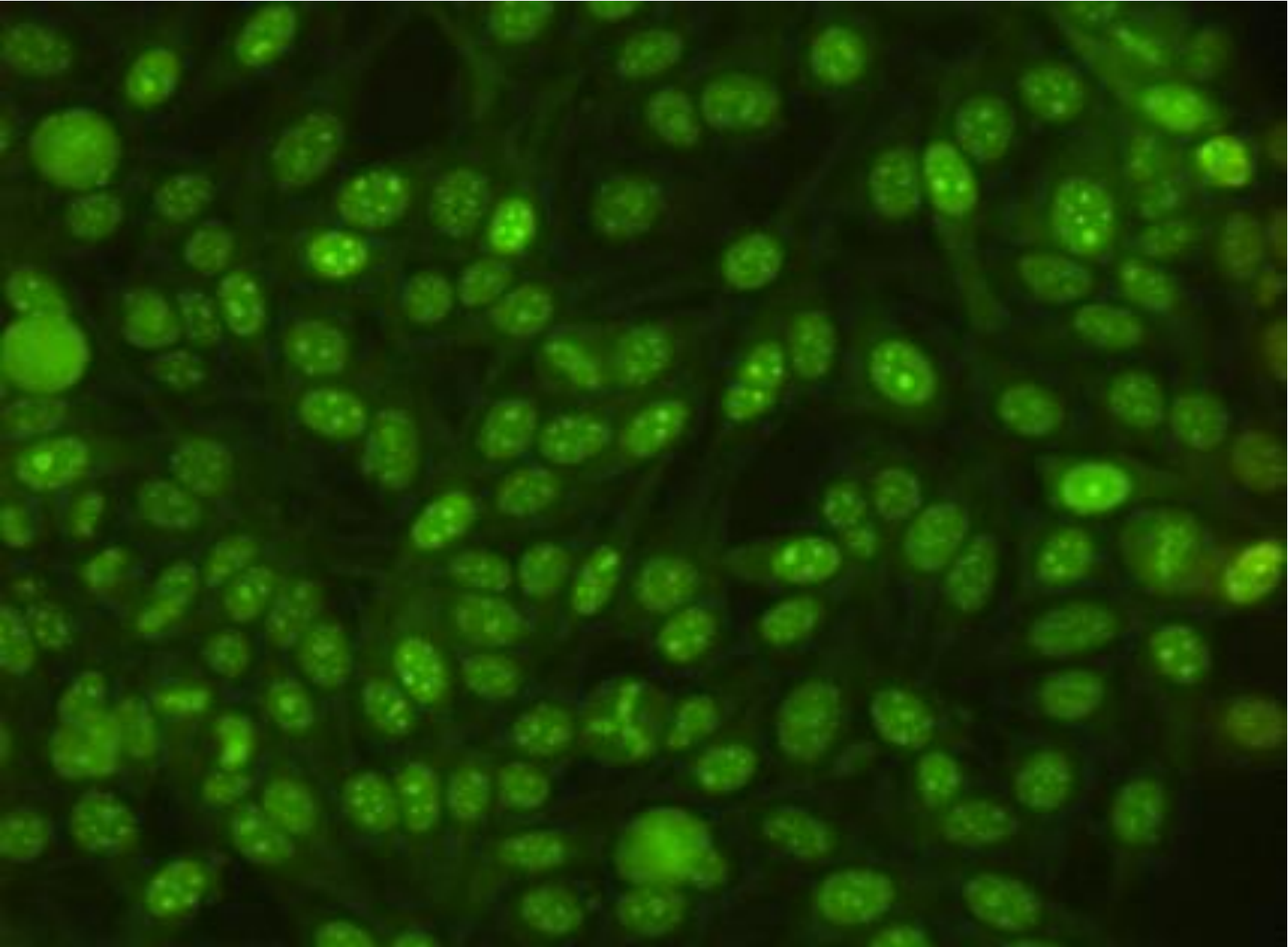
RARAMENTE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA SE PRESENTAN CON IRA (OCASIONALMENTE CON NROMOTENSIÓN) DEBIDO A LA PRESENCIA DE GLOMÉRULONEFRITIS RAPIDAMENTE PROGRESIVA ANCA POSITIVA.

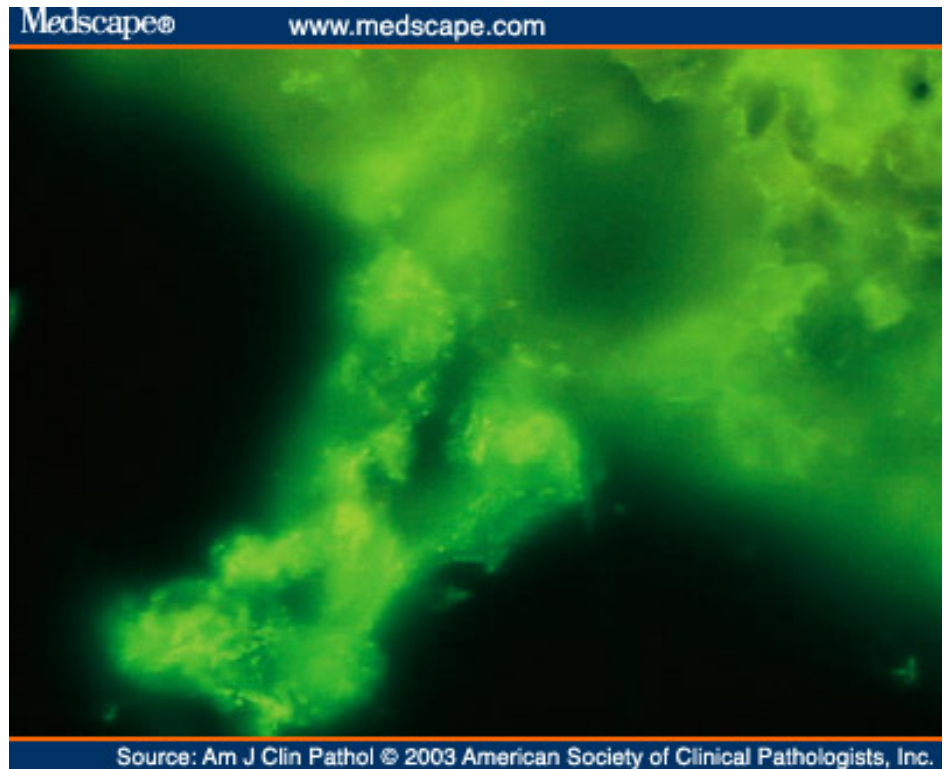
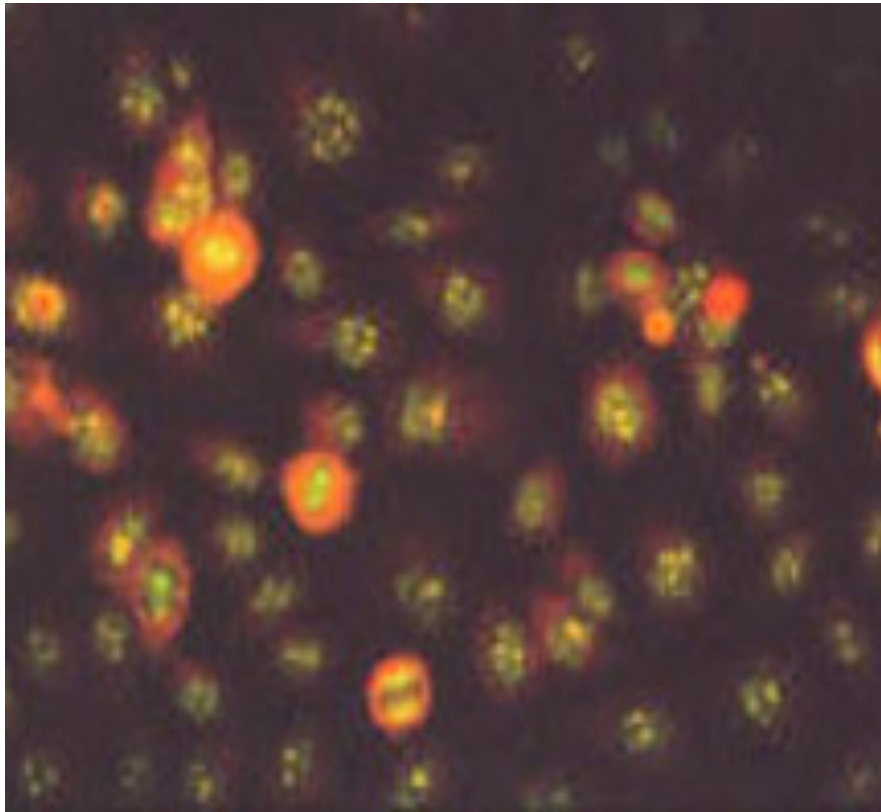
EN ALGUNOS PACIENTES, ESTE CUADRO RENAL ESTÁ ASOCIADO CON EL TRATAMIENTO CON D-PENICILAMINA Y EL DIAGNÓSTICO SE HACE CON BIOPSIA.

Arnaud, L, Huart, A, Plaisier, E, et al. ANCA-related crescentic glomerulonephritis in systemic sclerosis: revisiting the "normotensive scleroderma renal crisis". Clin Nephrol 2007; 68:165.

Kamen, DL, Wigley, FM, Brown, AN. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis in scleroderma--a different kind of renal crisis. J Rheumatol 2006; 33:1886.

Karpinski, J, Jothy, S, Radoux, V, et al. D-penicillamine-induced crescentic glomerulonephritis and antimyeloperoxidase antibodies in a patient with scleroderma. Case report and review of the literature. Am J Nephrol 1997; 17:528





Source: Am J Clin Pathol © 2003 American Society of Clinical Pathologists, Inc.

MONITOREO PROPUESTO PARA LOS PACIENTES CON RIESGO DE DESARROLLAR CRISIS RENAL:

- CONTROL PERIÓDICO DE LA TA EN LOS PACIENTES CON ESCLERODERMIA.

PARA PACIENTES DE ALTO RIESGO, CONTROL DIARIO. EN EL RESTO, CONTROL 2 VECES POR SEMANA.

EN SUJETOS CON TA BASAL $\leq 120/70$ mmHg, UN AUMENTO PERSISTENTE DE 20 mmHg EN LA SISTÓLICA O DE 10 mmHg EN LA DIASTÓLICA SE ACONSEJA SEGUIRLOS DE CERCA .

EN PACIENTES QUE ESTÁN TOMANDO MEDICACIÓN ANTIHIPERTENSIVA, CONTROLES DE 150/90 mmHg O MAYORES, Y QUE NO CORRIGEN CON AJUSTES DE DOSIS, SE ACONSEJA UNA MEJOR EVALUACIÓN

- MEDICIÓN DE LA CREATININA, CLEARANCE Y MEDICIÓN DE LA PROTEINURIA (PROTEÍNA/CREATININA) CADA 3 A 6 MESES.

EL AUMENTO DE LA CREATININA, UNA DISMINUCIÓN DEL CLEARANCE, O UNA PROTEINURIA DE RECIENTE COMIENZO O PERSISTENTE >500 MG/DÍA PUEDE SER UN SIGNO DE ALARMA PARA LA APARICIÓN DE UNA CRISIS RENAL.

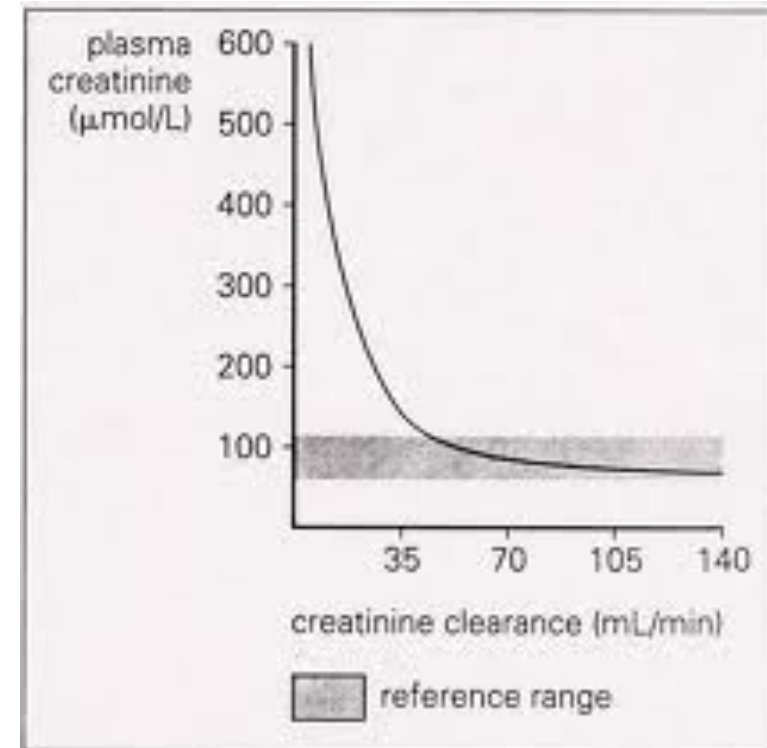
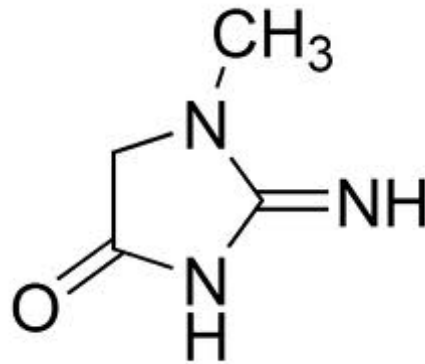
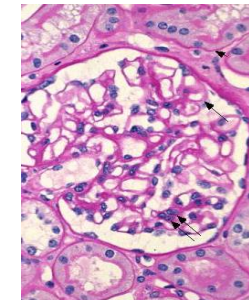
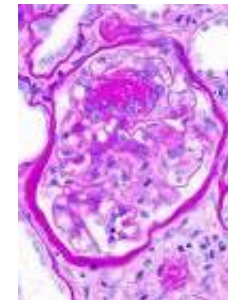
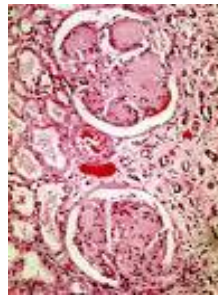
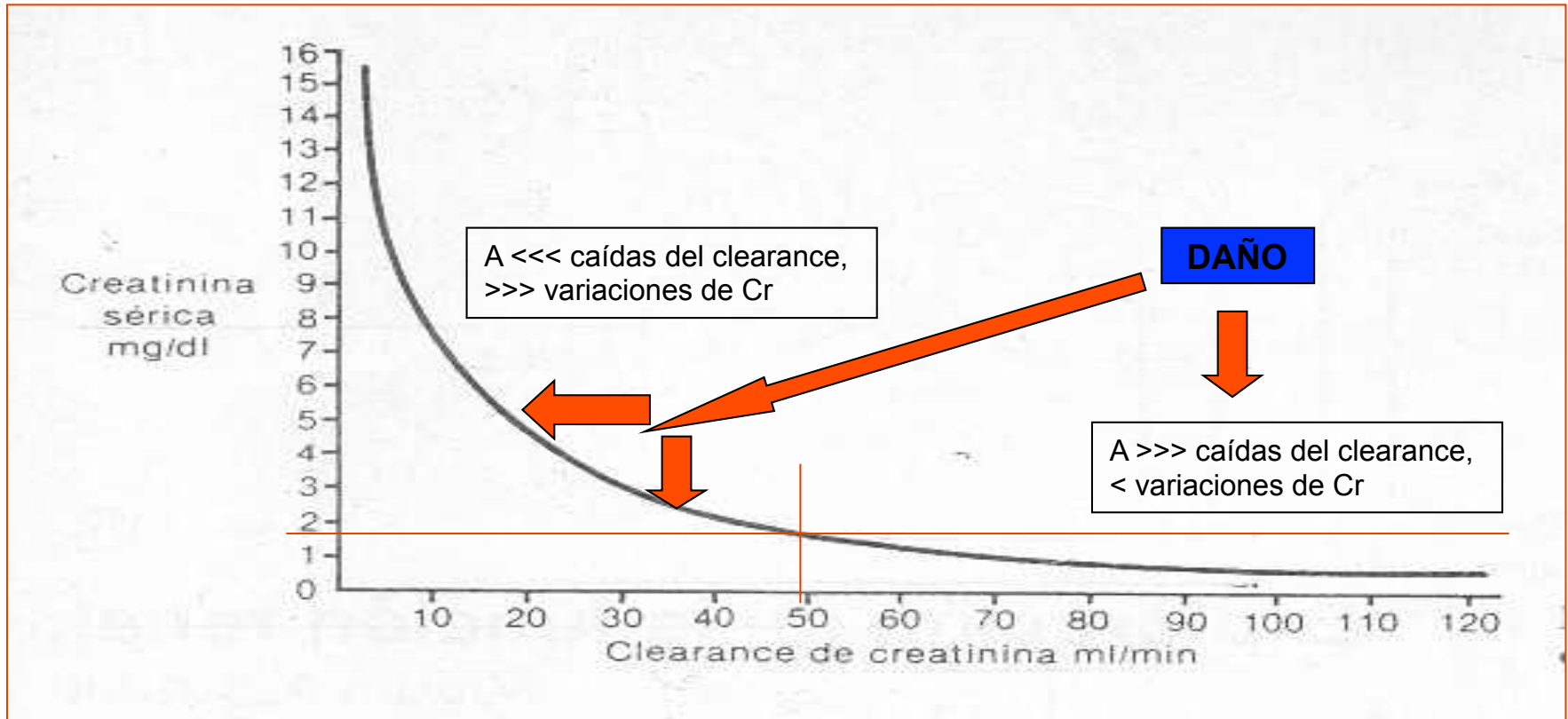


Fig. 4.3 Relationship between creatinine clearance and plasma creatinine concentration.



PREVENCIÓN

NO HAY ESTUDIOS PROSPECTIVOS QUE HAYAN PODIDO DEMOSTRAR QUE EVITAR O ADMINISTRAR ALGÚN AGENTE BAJE LA INCIDENCIA O LA SEVERIDAD DE UNA CRISIS RENAL.

ESTUDIOS RETROSPECTIVOS Y ESTUDIOS DE CASOS-CONTROL NO HAN ENCONTRADO BENEFICIOS CON EL USO DE IECAs EN CUANTO AL DESARROLLO DE UNA CRISIS RENAL.

UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO RANDOMIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO DE 210 PACIENTES EVALUÓ LA EFICACIA DE QUINAPRIL DIARIO (80 MG/DÍA) PARA LA PREVENCIÓN DEL DAÑO VASCULAR EN LA ESCLERODERMIA.

A 2 A 3 AÑOS, EL QUINAPRIL NO MODIFICÓ LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES VASCULARES, COMO EL RAYNAUD O LAS ÚLCERAS ISQUÉMICAS DIGITALES, Y NO INFLUYERON EN LA FUNCIÓN RENAL.

EVITAR EL USO DE ESTEROIDES

EL USO DE ALTAS DOSIS DE ESTEROIDES SE ASOCIA A MAYOR RIESGO DE CRISIS RENAL.

CUANDO EL USO NO SE PUEDE EVITAR (MIOSITIS CONCOMITANTE), SE RECOMIENDA LIMITAR EL USO DE PREDNISONA A < 15 MG/DÍA Y POR EL MENOR PERÍODO POSIBLE.

TRATAMIENTO

LIBRADA SIN TRATAMIENTO, LA CRISIS RENAL PUEDE PROGRESAR A LA ENFERMEDAD RENAL

CRÓNICA TERMINAL EN EL TÉRMINO DE 1 A 2 MESES Y GENERALMENTE DENTRO DEL AÑO.

EL PIVOTE DEL TRATAMIENTO ES EL RÁPIDO CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL, QUE MEJORA Y ESTABILIZA LA FUNCIÓN RENAL EN HASTA EL 70% DE LOS CASOS Y MEJORA LA SOBREVIVENCIA DEL PACIENTE (80% AL AÑO).

EL ÉXITO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DEPENDE DE SU INICIACIÓN ANTES DE QUE HAYA OCURRIDO DAÑO RENAL IRREVERSIBLE.

LA CLASE DE DROGA DE ELECCIÓN ES EL IECA, SIN DIFERENCIAS ENTRE EL TIPO DE "PRIL" EMPLEADO (ENALARIL, RAMIPRIL, QUINAPRIL).

ESTUDIOS CON IECAs

COMPARADOS CON OTROS TIPOS DE AGENTES, UN NÚMERO DE ESTUDIOS RETROSPECTIVOS, NO CONTROLADOS NO RANDOMIZADOS HAN DEMOSTRADO QUE LOS IECAs ESTÁN ASOCIADOS CON UNA MEJOR EFICACIA ANTIHIPERTENSIVA, MEJOR PROTECCIÓN RENAL, Y MEJOR SOBREVIVENCIA DEL PACIENTE. EL AGENTE EMPLEADO EN ESTOS ESTUDIOS FUE CAPTORIL.

UNA COHORTE PROSPECTIVA DE 108 CASOS ENTRE 1972 Y 1987, NOTÓ LOS SIGUIENTES BENEFICIOS EN PACIENTES TRATADOS CONTINUAMENTE CON IECAs, COMPARANDO CON CASOS VISTOS ANTES DE LA DISPONIBILIDAD DE LOS IECAs:

- MAYOR RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL, INDICADA COMO EGRESO DE DIÁLISIS LUEGO DE 3 MESES — 55 versus 0 %. LA RECUPERACIÓN RENAL OCURRIÓ 3 A 15 MESES POST-CRISIS RENAL Y DEPENDIÓ DE LA CONTINUIDAD DEL TRATAMIENTO CON IECAs.
- MAYOR TASA DE SOBREVIVENCIA AL AÑO — 76% versus 15%.

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; 113:352.

Beckett, VL, Donadio, JV Jr, Brennan, LA Jr, et al. Use of captopril as early therapy for renal scleroderma: a prospective study. Mayo Clin Proc 1985; 60:763.

EL OBJETIVO PRINCIPAL CON IECAs ES EL DE RESTAURAR LA TA EN UN LAPSO CERCANO A LAS 72 HS.

YA QUE LA HIPERTENSIÓN ES DE APARICIÓN BRUSCA EN LA CRISIS RENAL, LA REDUCCIÓN RÁPIDA DE LA TA A VALORES BASALES USUALMENTE NO CONLLEVA LOS RIESGOS VISTOS CUANDO EXISTE HIPERTENSIÓN CRÓNICA.

ALGUNOS CENTROS NO RECOMIENDAN UNA REDUCCIÓN > 20 mmHg/DÍA EN LA SISTÓLICA.

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; 113:352.

Beckett, VL, Donadio, JV Jr, Brennan, LA Jr, et al. Use of captopril as early therapy for renal scleroderma: a prospective study. Mayo Clin Proc 1985; 60:763.

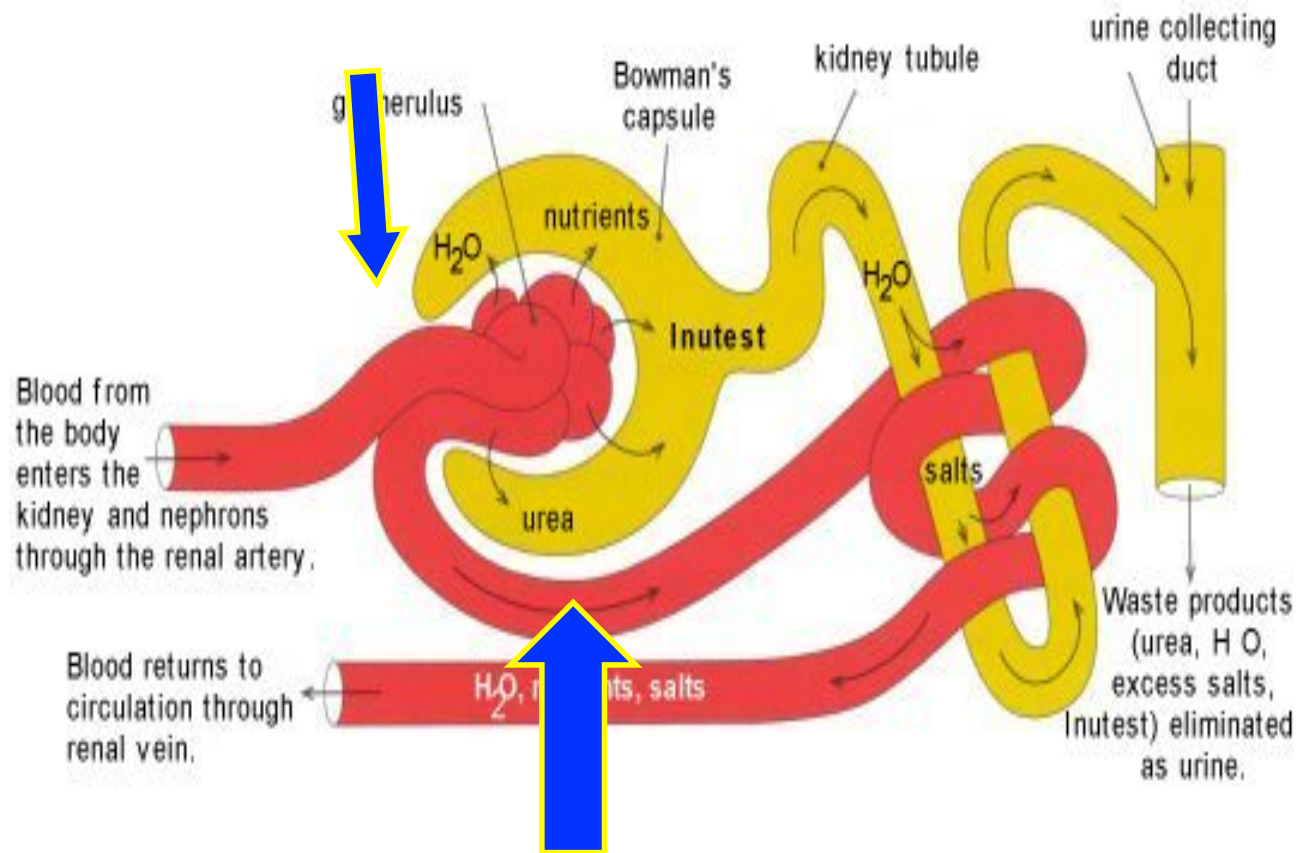
LA CRISIS RENAL ESCALODÉRMICA ES, EN ESENCIA, UNA FORMA DE ESTENOSIS RENAL BILATERAL INTRARENAL.

DE ESTA FORMA, LAS CONCENTRACIONES DE CREATININA PUEDE ELEVARSE AL COMIENZO DEL TRATAMIENTO CON LOS IECAs PORQUE ESTAS DROGAS PRODUCEN UNA CAÍDA EN LA RESISTENCIA ARTERIOLAR EFERENTE Y EN LA PRESIÓN INTRAGLOMERULAR .

COMO RESULTADO, EL MONITOREO CUIDADOSO DE LA CREATININA ES NECESARIO CUANDO SE EMPIEZA EL TRATAMIENTO.

LAS ELEVACIONES SUELEN SER TRANSITORIAS Y NO-PROGRESIVAS.

SE COMPLEMENTA EL MONITOREO CON UN HEMOGRAMA, PDFs, LDH, Y FROTIS PERIFÉRICO, YA QUE EL GRADO DE HEMÓLISIS INTRAVASCULAR MICROANGIOPÁTICA A VECES REFLEJA EL GRADO DE ACTIVIDAD DEL PROCESO DE LA ENFERMEDAD.



Mechanisms of Ang II-Induced Injury

- ◆ Increased BP, R_E , and P_{GC}
- ◆ Increased mesangial influx of macromolecules; cytokines/macrophages
- ◆ Increased proteinuria
- ◆ Tubulo-interstitial injury
- ◆ Increased aldosterone, sodium reabsorption
- ◆ Impaired endothelial cell function
- ◆ Stimulation of growth, proto-oncogenes
- ◆ Increased NH_3 production (growth, complement)
- ◆ Stimulation of apoptosis
- ◆ Effects on oxidant stress
- ◆ Stimulation of endothelin, TGF- β , PDGF, PAI-1, VPF, IL-6, osteopontin, fibronectin, FGF, TNF, PAF . . .

OTROS TRATAMIENTOS:

ALGUNOS CENTROS HAN EMPLEADO OTROS AGENTES.

- OTROS ANTIHIPERTENSIVOS, COMO LOS ARA II O LOS DRIs, DEBERÍAN SER TAN O MÁS EFECTIVOS, PERO SU EFICACIA NO HA SIDO ESTABLECIDA EN COMPARACIÓN A LOS IECA_s.
- LA PROSTACICLINA INTRAVENOSA (EPOPROSTENOL), LA QUE SE CREE PODRÍA COOPERAR EN LA LESIÓN MICROVASCULAR SIN PRECIPITAR HIPOTENSIÓN , SE HA EMPLEADO AL COMIENZO DE LA CRISIS RENAL HIPERTENSIVA CON CIERTO BENEFICIO.

- LA DOSIS DEL IECA DEBE ADMINISTRARSE EN FORMA ESCALONADA Y PROGRESIVA HASTA CONSEGUIR EL VALOR DE TA DESEADO. NO HAY UN TECHO ESTABLECIDO PARA ESTOS AGENTES.

- SI EL SUJETO PRESENTA EVIDENCIA DE AFECTACIÓN DEL SNC (ENCEFALOPATÍA, PAPILEDÉMIA, CONVULSIONES), SE DEBEN COMBINAR DROGAS: NITROPRUSIATO (VIDA MEDIA CORTA) PARA EL CONTROL AGUDO DE LA TA.

- PARA EL 10% DE AQUELLOS QUE ESTÁN NORMOTENSOS, SE DEBE INICIAR IGUALMENTE EL TRATAMIENTO CON IECAs Y SU AUMENTO PAULATINO SIN PRODUCIR HIPOTENSIÓN.

HIPERTENSIÓN RESISTENTE

NO HAY ESTUDIOS QUE ESPECÍFICAMENTE SEÑALEN EL ROL DE OTROS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS CON CRISIS RENAL QUE SEAN RESISTENTES AL TRATAMIENTO INICIAL CON IECAs.

DE SER NECESARIO, LA COMBINACIÓN DE UN BLOQUEANTE CÁLCICO PUEDE SER DE UTILIDAD.

EL MONOXIDIL PUEDE SER OTRA ALTERNATIVA.

LOS BETA BLOQUEANTES EN GENERAL SE EVITAN POR EL RIESGO TEÓRICO EN EMPEORAR EL VASOESPASMO (RAYNAUD)-

PRONÓSTICO RENAL

A PESAR DEL TRATAMIENTO CON IECAs, APROXIMADAMENTE EL 20 AL 50% DE LOS PACIENTES CON CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA PROGRESAN A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL .

SIN EMBARGO, ENTRE LOS SUJETOS QUIE REQUIEREN DIÁLISIS EN EL EPISODIO AGUDO, UNA PROPORCIÓN CONSIDERABLE (30%) RECUPERAN AL MENOS PARCIALMENTE LA FUNCIÓN RENAL Y DEJAN LA DIÁLISIS.

LA FRECUENCIA Y EL TIMING CON LO QUE ESTO OCURRE Y LOS PRONÓSTICOS RENALES PUEDEN ILUSTRARSE CON LAS SIGUIENTES OBSERVACIONES:

- EN 145 PACIENTES TRATADOS ININTERRUMPIDAMENTE CON IECAs:

- 28 PACIENTES (19%) MURIERON A LOS 3 MESES, 18 DE LOS CUALES HABÍAN REQUERIDO DIÁLISIS.

- 55 PACIENTES (38%) NO NECESITARON DIÁLISIS.

ESTOS PACIENTES PRESENTARON UNA CONCENTRACIÓN PICO DE CREATININA DE 3.8 mg/dL, QUE CAYÓ A 1.8 mg/dL A 7.1 AÑOS. SÓLO 2 PRESENTARON UN LENTO DETERIORO LENTO DE LA FUNCIÓN RENAL, REQUIRIENDO DIÁLISIS ENTRE 4 Y 6 AÑOS.

- 28 PACIENTES (19%) REQUIRIERON DIÁLISIS CRÓNICA PERMANENTE.
- 34 PACIENTES (23% EN GENERAL, 43% DE TODOS LOS QUE REQUIRIERON DIÁLISIS TEMPRANA, Y 55% CON DIÁLISIS TEMPRANA QUE NO MURIERON) DISCONTINUARON LA DIÁLISIS LUEGO DE 2 A 18 MESES (MEDIA 8 MESES). LA CREATININA MEDIA FUE 2.7 mg/DL CUANDO SE SUSPENDIÓ LA DIÁLISIS QUE CAYÓ A 2.2 mg/dL A LOS 6.1 AÑOS.

EN UN REPORTE PREVIO DEL MISMO GRUPO, NO HUBO RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES NO TRATADOS CON IECAs.

DIÁLISIS

LA SOBREVIVENCIA EN DIÁLISIS ES PEOR QUE CON OTRAS FORMAS DE ENFERMEDAD.

EN UN ESTUDIO DE 820 PACIENTES CON ESCLERODERMIA EN DIÁLISIS, LA SOBREVIVENCIA A LOS 2 AÑOS FUE DEL 49%, COMPARADO AL 64% DEL RESTO DE LOS PACIENTES[29].

UN PUNTO CALVE ES EL ACCESO VASCULAR.

OTRO ES LA INTOLERANCIA A LOS IECAs EN LOS DÍAS DE DIÁLISIS.

DADA LA RECUPERACIÓN TARDÍA DE LA FUNCIÓN RENAL ANTES SEÑALADA, EL TRANSPLANTE RENAL NO DEBE CONSIDERARSE AL MENOS ANTES DEL AÑO DE LA CRISIS.

TRANSPLANTE RENAL

HAY POCA EXPERIENCIA, YA QUE LAS MANIFESTACIONES EXTRARENALES SON CONSIDERABLES Y AFECTAN LA POSIBILIDAD DE CONCRETARLO.

LA UNOS (United Network for Organ Sharing) INCLUYÓ 260 TRANSPLANTES CON ESCLERODERMIA ENTRE 1987 Y 2004.

LA SOBREVIDA DEL TRANSPLANTE RENAL ES INFERIOR A LA DE OTRAS PATOLOGÍAS, PERO MEJOR A LA QUE SE OBTIENE CON LA DIÁLISIS.

LOS REPORTES DE SOBREVIDA DEL INJERTO AL AÑO SON DEL 68% AL 79%, 60% A 70% A LOS 3 AÑOS, Y 57% A LOS 5 AÑOS.

EN LOS PACIENTES CON ESCLERODERMIA EN LISTA DE ESPERA ENTRE 1985 Y 2002, LA SOBREVIDA AL AÑO FUE DE 81% Y A LOS 3 AÑOS DEL 55%, COMPARADA CON EL 90% AL AÑO Y EL 80% A LOS 3 AÑOS DE LOS TRANSPLANTADOS, EN UN TOTAL, DE 258 CASOS.

DADOS LOS MALOS RESULTADOS CON LOS ESTEROIDES Y LA CICLOSPORINA EN LA ESCLERODERMIA, SE ACONSEJA USAR BAJAS DOSIS DE ESTEROIDES, MICOFENOLATO Y SIROLIMUS.

SE USAN IECAs DE POR VIDA.

HAY UN REPORTE DE RECAÍDA EN UN SUJETO QUE SE REEMPLAZÓ EL IECA POR UN ARA II.

Paul, M, Bear, RA, Sugar, L. Renal transplantation in scleroderma. J Rheumatol 1984; 11:406.

Merino, GE, Sutherland, DE, Kjellstrand, CM, et al. Renal transplantation for progressive systemic sclerosis with renal failure. Am J Surg 1977; 133:745.

Bleyer, AJ, Donaldson, LA, McIntosh, M, Adams, PL. Relationship between underlying renal disease and renal transplantation outcome. Am J Kidney Dis 2001; 37:1152.

Gibney, EM, Parikh, CR, Jani, A, et al. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. Am J Transplant 2004; 4:2027.

Pham, PT, Pham, PC, Danovitch, GM, et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: Case report and review of the literature. Am J Transplant 2005; 5:2565.

Chang, YJ, Spiera, H. Renal transplantation in scleroderma. Medicine (Baltimore) 1999; 78:382.

Cheung, WY, Gibson, IW, Rush, D, et al. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade. Am J Kidney Dis 2005; 45:930.

ANTES DEL USO DE LOS IECAs, LA RECAÍDA DE LA ESCLERODERMIA EN EL TRANSPLANTE ERA DEL 20%.

ACTUALMENTE LA RECAÍDA ES DEL 2% AL 3% CON IECAs.

LA PÉRDIDA TEMPRANA DE LA FUNCIÓN RENAL POR UNA CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA PARECE SER UN FACTOR DE RIESGO PARA LA RECAÍDA EN EL TRANSPLANTE.

EL ENGROSAMIENTO DE LA PIEL, LA ANEMIA DE RECIENTE COMIENZO Y LAS COMPLICACIONES CARDÍACAS SE ASOCIAN A INJURIA RECURRENTE Y DAÑO DEL INJERTO.

Bleyer, AJ, Donaldson, LA, McIntosh, M, Adams, PL. Relationship between underlying renal disease and renal transplantation outcome. Am J Kidney Dis 2001; 37:1152.

Gibney, EM, Parikh, CR, Jani, A, et al. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. Am J Transplant 2004; 4:2027.

Pham, PT, Pham, PC, Danovitch, GM, et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: Case report and review of the literature. Am J Transplant 2005; 5:2565.

Chang, YJ, Spiera, H. Renal transplantation in scleroderma. Medicine (Baltimore) 1999; 78:382.

Cheung, WY, Gibson, IW, Rush, D, et al. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade. Am J Kidney Dis 2005; 45:930.

MORTALIDAD

LA CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA ES UNA COMPLICACIÓN POTENCIALMENTE FATAL.

ANTES DEL ADVENIMIENTO DE LOS IECAs, CASI TODOS ESTOS PACIENTES FALLECÍAN ANTES DEL AÑO.

LA SOBREVIVENCIA CON IECAs ES MUY SUPERIOR:

- 76% AL AÑO COMPARADO AL 15% DE LOS TRATADOS CON OTRAS DROGAS.

SOBREVIVIDAS DEL 90 AL 85% A LOS 5 Y 8 AÑOS EN AQUÉLLOS SIN CRISIS RENAL, SIMILAR A LOS QUE REQUIRIERON DIÁLISIS AGUDA Y TRANSITORIA.

EN LOS QUE REQUIRIERON DIÁLISIS CRÓNICA, LA SOBREVIVENCIA A LOS 5 AÑOS FUE DEL 40% Y DE 25% A LOS 8 AÑOS

Medsger, TA Jr, Masi, AT, Rodnan, GP, et al. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). Ann Intern Med 1971; 75:369.

Medsger, TA Jr, Masi, AT. Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. J Chronic Dis 1973; 26:647.

Steen, VD, Medsger, TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum 2000; 43:2437.