

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Escuela de Estudios de Postgrados



Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

ENERO 2017



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.093.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Pedro Luis Artero Bran

Carné Universitario No.: 100019877

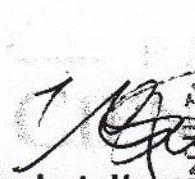
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **VASCULITIS AUTOINMUNES PRIMARIAS**

Que fue asesorado: Dr. Mynor Herrera

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2017**.

Guatemala, 16 de noviembre de 2016


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 6 de septiembre 2016.

Dr. Carlos Mejía Villatoro.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con especialidad

En Medicina Interna.

Hospital Roosevelt

Presente.

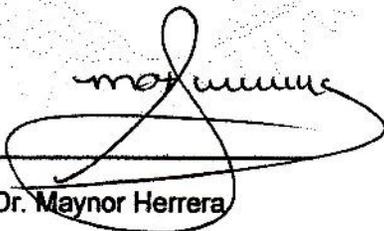
Respetable Dr. Mejía:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el Dr. Pedro Luis Artero Bran, carne 100019877, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula "VASCULITIS AUTOINMUNES PRIMARIAS".

Luego de efectuar la asesoría; hago constar que el Dr. Artero Bran, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo esta lista para pasar a revisión de la Universidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente.

Dr. _____


Dr. Maynor Herrera

Asesor de Tesis

Guatemala 06 de septiembre de 2016

Doctor(a)

Carlos Mejía Villatoro

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad de Medicina Interna

Hospital Roosevelt

Presente

Respetable Doctor **Mejía:**

Por este medio informo que he **revisado** a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor: **Pedro Luis Artero Bran carné 100019877**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula "**VASCULITIS AUTOINMUNES PRIMARIAS**".

Luego de **revisar**, hago constar que el Dr. Artero Bran, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dra. Vivian Karina Linares Leal Msc.
Revisor de Tesis

INDICE

	RESUMEN	i
I	INTRODUCCIÓN	1
II	ANTECEDENTES	2
	Definición y clasificación	2
	Epidemiología.	3
	Fisiopatología..	4
	Manifestaciones clínicas.	7
	• Vasculitis grandes vasos	7
	• Vasculitis Mediano vaso .	9
	• Vasculitis pequeño vaso.	13
III	OBJETIVOS	23
IV	MATERIAL Y METODOS	24
V	RESULTADOS	29
VI	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	41
	Conclusiones	42
	Recomendaciones	43
VII	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
VIII	ANEXOS	47

INDICE DE TABLAS

Tabla No. 1	29
Tabla No. 2	30
Tabla No. 3	31
Tabla No. 4	32
Tabla No. 5	33
Tabla No. 6	34
Tabla No. 7	35
Tabla No. 8	36
Tabla No. 9	37
Tabla No. 10	38
Tabla No. 11	39
Tabla No. 12	39
Tabla No. 13	40

INDICE DE GRAFICAS

Grafica No. 1	29
Grafica No. 2	30
Grafica No. 3	31
Grafica No. 4	32
Grafica No. 5	33
Grafica No. 6	34
Grafica No. 7	35
Grafica No. 8	36
Grafica No. 9	37
Grafica No. 10	38
Grafica No. 11	40

RESUMEN

Introducción: La Vasculitis es un proceso anatomoclínico caracterizado por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos.

Métodos: El objetivo del presente estudio fue la caracterización epidemiológica de las Vasculitis Primarias Autoinmunes. Se revisó las biopsias que reportaron alguna vasculitis primaria autoinmune en los últimos 10 años, así como los pacientes atendidos en la Consulta Externa y encamamiento de la unidad de Reumatología de los últimos 2 años. Los datos obtenidos se realizó un análisis estadístico descriptivo.

Resultados: Se encontró 44 pacientes de los cuales fueron recuperados únicamente 27 expedientes clínicos y 126 informes de biopsias. Siendo la Vasculitis Leucocitoclástica (46%), Vasculitis Linfocítica Inespecífica (28.8%) y la Púrpura de Schölein-Henoch (5%), las primeras tres vasculitis. El sexo femenino fue más afectado en un 61% con una razón de feminidad de 1.36. La principal manifestación clínica fue la Lesión dérmica con un (37%), Uveítis (11%) y Falla Renal (7%). El rango de edad más frecuente fue de 18 a 35 años, la velocidad de sedimentación fue de 55 mm/h. El departamento de Guatemala fue el lugar de procedencia principal con un 19%. No existe valor estadístico significativo entre la relación sexo y edad con la Clasificación de Chapel Hill.

Conclusión: la vasculitis de pequeño vaso fue la vasculitis primaria sistémica principal.

Palabras Clave: vasculitis, primaria, epidemiología, Chapel Hill.

I. INTRODUCCIÓN

La Vasculitis es un proceso anatomoclínico caracterizado por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos. Este proceso puede dar lugar a un amplio y heterogéneo grupo de síndromes, porque es capaz de afectar a los vasos de cualquier clase, calibre y localización. ⁽¹⁾. Ricardo Saenz, de Costa Rica, realizó una recopilación de los casos publicados siendo en total 32 pacientes: 10 con Granulomatosis de Wegener (**GW**) y 22 con síndrome de Henoch-Schönlein⁽⁸⁾. Hay algunos informes de caso, como los de Achura y et al, en Panamá sobre un paciente de GW; algunos casos de vasculitis por hipersensibilidad por Flores y Arturo de Guatemala; un caso atípico de Enfermedad de Kawasaki con aneurisma sacular gigante de la arteria descendente anterior por Romero y Bouzid Jiménez de Costa Rica ⁽⁸⁾. Un estudio realizado en Perú evidencio que la Poliangeítis Microscópica (**PM**) es la más común de las Vasculitis Sistémicas Primarias (**VPS**). La GW, Poliarteritis Nodosa (**PAN**) y Síndrome Churg-Strauss (**SCS**) son poco frecuentes. La incidencia es mayor en mujeres y se incrementa con la edad ⁽³⁾. Un estudio colombiano recopiló la historia de VPS por más de 50 años en Latinoamérica y describe que la Arteritis de Takayasu al parecer es la vasculitis más frecuente en países como Brasil, Colombia y México, la GW es la vasculitis más frecuente en Chile y la segunda vasculitis en importancia en México. La PM es la más frecuente en Perú y la segunda en Chile y con poca frecuencia en México, Brasil y Colombia, finalmente la PAN no es frecuente en Latinoamérica ⁽⁴⁾. Recientemente se comparó la incidencia anual de VPS en tres regiones con distinta latitud en Europa (Norwich, UK lat 52° N; Lugo, España lat 43°N y Tromsø, Noruega 70°N) en donde la GW fue más común en el Reino Unido y Noruega que en España, pero la PM fue más común en este país ⁽⁵⁾. En nuestro país y Latinoamérica existe una gran carencia de datos estadísticos; por ello es muy difícil conocer con exactitud las características clínicas, histológicas y epidemiológicas ⁽²⁾. Por lo que se realizó un estudio descriptivo ambispectivo de enero del 2000 a diciembre 2011. Donde los factores limitantes fueron la depuración de expedientes clínicos de los últimos 5 años y la falta de datos en las hojas de patología. Las principales Vasculitis fueron la Vasculitis Leucocitoclástica (46.6%), Vasculitis Linfocítica Inespecífica (28.8%) y la Purpura de Schonlein-Henoch (5.2%). La razón de feminidad fue de 1.36, el rango de edad fue 18 a 35 años. La lesión dérmica fue la principal manifestación con 37%, Uveítis (11%), Sinusitis Crónica (11%). Y la VSG en promedio fue 55 mm/h. Guatemala fue el departamento mayor procedencia (19%).

II. ANTECEDENTES

LAS VASCULITIS SISTÉMICAS

DEFINICIÓN

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de trastornos ligados por la observación frecuente de una inflamación destructiva dentro de las paredes de los vasos sanguíneos. En función de los esquemas de clasificación actuales, se reconocen unas 20 formas diferentes de vasculitis primarias ⁽⁶⁾.

CLASIFICACIÓN

Clasificación por el tamaño del vaso

Se sigue ignorando la causa de la mayoría de las formas de vasculitis. Debido a desconocimientos importantes en las características fisiopatológicas del proceso, la base más válida para clasificar las vasculitis es el tamaño de los vasos sanguíneos que se afectan de modo predominante. Las vasculitis se clasifican inicialmente por si los vasos afectados son grandes, medianos o pequeños. Dentro de cada caso hay con frecuencia solapamiento en el tamaño de los vasos sanguíneos afectados.

Consideraciones adicionales para la clasificación

Hay otras consideraciones relevantes para la clasificación de las vasculitis. Entre ellas están: 1) la edad, el sexo y el fondo étnico del paciente; 2) el tropismo por órganos específicos; 3) la presencia o falta de inflamación granulomatosa; 4) la participación de los inmunocomplejos en el proceso fisiopatológicos y 5) la detección de auto-anticuerpos característicos en el suero de los pacientes, como los anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA) ⁽²⁾. Los tropismos orgánicos de estos trastornos se ilustran en los siguientes ejemplos: Mientras que la púrpura de Schönlein- Henoch afecta de forma característica a la piel, las articulaciones, los riñones y el tubo digestivo, la granulomatosis de Wegener afecta de forma clásica a las vías respiratorias superiores, los pulmones y los riñones, al contrario que estas, el síndrome de Cogan afecta a los ojos, el aparato audio-vestibular del oído interno y las arterias grandes (en el 10 al 15% de los casos). Las características granulomatosas de algunas formas de vasculitis se parecen a las de las infecciones micóticas y micobacterianas o las de la inflamación inducida por la presencia de un cuerpo extraño, lo que indica la participación de un estímulo antigénico crónico. Los inmunocomplejos son esenciales para el mecanismo fisiopatológico de algunas formas de vasculitis de vasos pequeños y medianos. Se encuentran complejos de inmunoglobulina

(Ig) A1 en la púrpura de Schölein-Henoch. Los inmunocomplejos que contienen IgG, IgM, componentes del complemento y el virión de la hepatitis C caracterizada a la mayoría de los casos de crioglobulinemia mixta. En cambio, los tipos “pauciinmunitarios” de vasculitis de vasos pequeños y medianos, como la granulomatosis de Wegener y la polivascularitis microscópica, tiene escasos depósitos de inmunoglobulinas o complemento dentro de los tejidos enfermos. Muchos pacientes, aunque no todos, con formas pauciinmunitarias de vasculitis tienen ANCA (6).

EPIDEMIOLOGIA

Las características epidemiológicas de las formas individuales de vasculitis sistémica varían enormemente en función de la localización geográfica. Esto puede reflejar las influencias genéticas, la variación de las exposiciones ambientales y otros factores de riesgo desconocidos de la enfermedad.

Clasificación de las Vasculitis en función del tamaño de los vasos

<p>Vasculitis predominante de vasos grandes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arteritis de Takayasu • Arteritis de Células Gigantes • Síndrome de Cogan • Enfermedad de Behcet
<p>Vasculitis predominante de vasos medianos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poliarteritis nudosa clásica • Poliarteritis nudosa cutánea • Vasculitis reumatoide • Enfermedad de Buerger • Enfermedad de Kawasaki • Vasculitis primaria del sistema nervioso central
<p>Vasculitis predominante de vasos pequeños</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediada por inmunocomplejos <ul style="list-style-type: none"> - Vasculitis Cutánea leucocitoclástica - Purpura de Schönlein-Henoch - Vasculitis urticarial - Crioglobulinemia - Eritema elevado diutino Trastornos asociados a ANCA <ul style="list-style-type: none"> - Granulomatosis de Wegener - Polivascularitis microscópica - Síndrome de Churg-Straus

(2)

Las vasculopatías sistémicas son una condición heterogénea de etiología desconocida caracterizada por la inflamación y necrosis de diferentes tamaños de vasos sanguíneos (7). La granulomatosis de Wegener, la polivascularitis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss están asociados con anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) y afectan a los medianos y pequeños vasos sanguíneos. Son bastante raros en la adolescencia y tienen un pico en los 65 a 70 años. Granulomatosis de Wegener es más común en el norte de Europa comparado con el sur. Es más común en raza blanca que otras. Factores genéticos y ambientales incluyendo una infecciones, drogas y sílice los cuales son importantes en la etiología. La Arteritis de Células Gigantes es predominantemente una enfermedad de blancos por arriba de los 50 años. Y más común en descendientes de nórdicos. La Arteritis de Takayasu es una enfermedad de la aorta y sus ramas sin embargo la arteria pulmonar y arterias cardiacas también se encuentran afectadas. El paciente usualmente se encuentra debajo de los 40 años en la presentación no existe diferencias en las diferentes regiones del mundo. La purpura de Shönlein-Henoch y la enfermedad de Kawasaki son más frecuentes en la infancia y en personas asiáticas que en los de raza blanca (7). Ricardo Saenz, de Costa Rica, realizó una recopilación de los casos publicados en este país. Se han documentado 32 pacientes: 10 con granulomatosis de Wegener y 22 con síndrome de Henoch-Schönlein; al parecer, el comportamiento clínico de estos pacientes no difiere del comportamiento informado en la literatura internacional y latinoamericana (8). En Guatemala no se ha hecho una revisión de casos, únicamente casos aislados.

FISIOPATOLOGÍA

Sea cual sea el tamaño de los vasos sanguíneos predominantes, algunos mecanismo fisiopatológicos son frecuentes en muchas formas diferentes de vasculitis. El depósito de inmunocomplejos, por ejemplo, se da en varios tipos de vasculitis que afectan a vasos de tamaño mediano y pequeño.

Vasculitis de vasos grandes

El proceso patológico en la vasculitis de vasos grandes parece comenzar en la adventicia, en la arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes se encuentra un número alto de linfocitos T activados dentro de las paredes arteriales inflamadas, centrados en la adventicia. En la arteritis de Takayasu la mayoría de linfocitos T parecen del subtipo CD8. Las pruebas actuales indican que las funciones citotóxicas de estas células mediadas por la perforina y la granzima B, contribuyen a la lesión de la célula muscular lisa en esta enfermedad. No se han definido bien las respuestas de linfocitos T CD4 en la arteritis de Takayasu. En la arteritis de células gigantes, un gran número de pruebas indica una

enfermedad dirigida por un antígeno y que el lugar de reconocimiento inmunitario es la adventicia. Parece que a los linfocitos T CD4 que secretan interferón gamma los recluta un antígeno específico en la adventicia a través de los vasa-vasorum. Después, la señal producida por los linfocitos T desde la adventicia estimula a los macrófagos y las células multinucleadas para que elaboren una gran serie de mediadores, como la metaloproteína y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Los resultados de esta cascada inflamatoria son la inflamación granulomatosa, la necrosis fibrinoide, la destrucción de la lámina elástica interna, la hiperplasia de la pared arterial, la proliferación de la célula muscular lisa, el engrosamiento de la íntima, la oclusión vascular y en algunos casos, el debilitamiento de la pared del vaso que lleva a la dilatación y la formación de aneurismas.

Vasculitis de vasos medianos y pequeños

En la vasculitis de vasos medianos y pequeños operan varios mecanismos fisiopatológicos diferentes.

- **Lesión vascular mediada por inmunocomplejos:**

La lesión tisular mediada por inmunocomplejos no produce un síndrome clínico único si no que se aplica a muchas formas de vasculitis y se solapa con las lesiones causadas por otros mecanismos inmunitarios. Numerosas variables influyen en la naturaleza de la lesión mediada por los inmunocomplejos, como las propiedades físicas de los complejos, la capacidad de los inmunocomplejos de activar el complemento, la relación entre el antígeno y el anticuerpo y las características hemodinámicas de los lechos vasculares específicos. Los inmunocomplejos participan en el proceso fisiopatológico de algunas formas de vasculitis de vasos pequeños y medianos, como la poliarteritis nudosa, la crioglobulinemia, la púrpura de Schönlein-Henoch, la vasculitis leucocitoclástica cutánea y la vasculitis reumatoide. Hay presentes complejos de anticuerpos y antígenos de superficie de la hepatitis B virus en la circulación de los pacientes con poliarteritis nudosa asociada al VHB. Además se encuentran depósitos de antígeno de superficie del VHB, inmunoglobulinas y complemento en las lesiones vasculíticas de las arterias musculares, los capilares dérmicos, glomérulos y los vasa nervorum. En la crioglobulinemia asociada al virus de hepatitis C se detectan anticuerpos contra VHC y ARN del VHC en los crioprecipitados del suero, así como en las lesiones dérmicas y renales.

- **Papel de los ANCA**

Los ANCA se dirigen contra antígenos que residen dentro de los gránulos primarios de los neutrófilos y los monocitos. Son relevantes en la vasculitis dos tipos de ANCA: 1) los dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3), conocidos como PR3-ANCA y 2) los dirigidos contra la mieloperoxidasa (MPO), denominados MPO-ANCA. Los ANCA interactúan con citosinas, neutrófilos, monocitos y otros elementos del sistema inmunitario para amplificar

la inflamación activa en ciertas formas de vasculitis. Pero se carece de pruebas del papel primario de los ANCA de la producción de la enfermedad humana asociada a la vasculitis pauciinmunitaria. Los tres tipos de vasculitis asociados a menudo al ANCA son la *granulomatosis de Wegener*, la *polivascularitis microscópica* y el *síndrome de Churg-Strauss*. La Granulomatosis de Wegener suele asociarse a PR3-ANCA, que producen un patrón citoplasmático (C-ANCA) de tinción en las pruebas de inmunofluorescencia del suero. Pero en una minoría de casos de granulomatosis de Wegener, los pacientes tienen MPO-ANCA, que originan una tinción perinuclear (P-ANCA) en las pruebas de inmunofluorescencia. Entre 60 y el 90% de todos los pacientes con granulomatosis de Wegener tienen ANCA. El 70% de los pacientes con polivascularitis microscópica tienen ANCA, habitualmente MPO-ANCA. Solo alrededor del 50% de los pacientes con síndrome de Churg-Strauss tienen ANCA, con una ligera tendencia a los anticuerpos contra MPO. Una característica llamativa y aún inexplicada de las vasculitis asociadas a los ANCA es que los pacientes casi nunca tienen anticuerpos frente a PR3 y MPO. En la granulomatosis de Wegener, la regulación anormal de las citocinas interactúa con la producción de ANCA para alimentar la respuesta inflamatoria. Las citocinas Th1 como el interferón gamma, la interleucina 12 y el factor de necrosis tumoral (TNF) parecen desempeñar funciones importantes. Bajo la dirección de la interleucina 12, los linfocitos T CD 4 procedentes de los pacientes con granulomatosis de Wegener producen cantidades elevadas de TNF y las células mononucleares de la sangre periférica secretan cantidades mayores de interferón gamma. Las concentraciones séricas de receptores solubles para el TNF están elevadas en los pacientes con granulomatosis de Wegener activa y se normalizan con la inducción de la remisión. La imprimación en el laboratorio de neutrófilos activados con TNF aumenta mucho la capacidad de los ANCA y estimula la desgranulación del neutrófilo.

- Modelo del superantígeno

El grado de activación inmunitaria de la enfermedad de Kawasaki y la naturaleza aguda, aunque generalmente autolimitada de esta enfermedad implica la posible participación de superantígenos. Los superantígenos son proteínas producidas por microorganismos patógenos que son capaces de estimular grandes poblaciones de linfocitos T de una forma que depende de la clase II del complejo de histocompatibilidad. Los superantígenos se unen directamente a los aminoácidos conservados que están afuera de la hendidura que se une al antígeno en las moléculas de la clase II de MHC, con lo que estimulan de forma selectiva a los linfocitos T que expresan segmentos génicos variables particulares de la cadena beta. Mediante la unión de este complejo de MHC-superantígeno a sus receptores afines en el linfocito T, pueden activarse hasta el 20% de los linfocitos circulantes, lo que puede llevar a la secreción de cantidades enormes de citocinas.

- Anticuerpos contra las células endoteliales

Los anticuerpos contra las células endoteliales pueden inducir una lesión de la célula endotelial y su lisis a través de una citotoxicidad mediada por el complemento o una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Se ha demostrado que ambos mecanismos lesionan la célula endotelial en análisis de laboratorio con sueros de pacientes con vasculitis sistémicas. La capacidad de estos anticuerpos de dañar las células endoteliales es un argumento atractivo a favor de su posible actuación en las formas de vasculitis en las que el endotelio es el objetivo de la inflamación. Sin embargo, la verdadera relevancia de los anticuerpos contra la célula endotelial en la enfermedad humana y su importancia dentro del contexto mayor de otros mecanismos de la enfermedad siguen sin estar claras.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Vasculitis de vasos grandes

Arteritis de Takayasu

La arteritis de Takayasu muestra predilección por la aorta y sus principales ramas. A diferencia de la aterosclerosis, que se caracteriza por lesiones focales e irregulares, las lesiones de la arteritis de Takayasu son estenosis largas, lisas y afiladas; las arterias afectadas con mayor frecuencia son las arterias subclavia e innominada. Debido a su capacidad para obliterar los pulsos periféricos (en particular en las extremidades superiores), la arteritis de Takayasu se ha denominado –enfermedades sin pulsos-. Tienden a aparecer una circulación colateral exuberante en respuesta al estrechamiento de arterias importantes, lo que hace sumamente rara la pérdida de dedos o extremidades por la isquemia. La circulación pulmonar se afecta en aproximadamente el 50% de los casos de arteritis de Takayasu. Los pacientes con estrechamiento acusado de los vasos del cayado aórtico que irriga la cabeza pueden sufrir una retinopatía de Takayasu, una retinopatía por hipotensión que provoca una neovascularización. En cambio, los pacientes con una hipertensión prolongada asociada a una estenosis de la arteria renal muestran las manifestaciones oculares clásicas de la hipertensión: cables de cobre y múltiples infartos de la retina. La afectación en la arteritis de Takayasu de la aorta ascendente puede provocar una dilatación aortica, una insuficiencia aortica, la formación de un aneurisma y la ruptura aortica. La arteritis de Takayasu también puede provocar una enfermedad cardiaca intrínseca, como una miocardiopatía y una disfunción valvular secundaria a la valvulitis. La piedra angular del tratamiento de la arteritis de Takayasu son los corticosteroides. En los pacientes con síntomas acentuados y signos de una fase inflamatoria, la prednisona (1mg/kg/día) suele controlar la enfermedad. Esta dosis debe

reducir en 8 a 12 semanas a menos de 20 mg/día y finalmente a menos de 10 mg/día como dosis de mantenimiento. En pacientes con una arteritis de Takayasu refractaria a dosis moderadas de corticosteroides y pueden ser útiles el metotrexato (hasta 25 mg/semana) y el micofenolato de mofetilo (1.500 mg dos veces al día).

Síndrome de Cogan

La combinación de enfermedad ocular inflamatoria y disfunción vestíbulo-auditiva es la condición obligada para que haya un síndrome de Cogan. Además de la enfermedad inflamatoria de los ojos y los oídos, hasta el 15% de los pacientes con síndrome de Cogan tiene una vasculitis que afecta a los vasos sanguíneos medianos a grandes. Aunque las manifestaciones oculares varían, la presentación clásica es la combinación de la queratitis intersticial y la hipoacusia neurosensible. El síndrome de Cogan puede aparecer primero en los ojos o en los oídos. Aunque se han descrito intervalos de hasta 1 a 2 años entre el inicio de la enfermedad de un órgano y la aparición de la enfermedad en el otro, el periodo entre las manifestaciones de la enfermedad en estos órganos suele ser solo de unos meses. La enfermedad vascular en el síndrome de Cogan se parece a la de la arteritis de Takayasu. La arteritis de vasos medianos a grandes puede conducir a una gran variedad de complicaciones en los pacientes con el síndrome de Cogan, como la aortitis, insuficiencia aortica, la inflamación de la arteria coronaria, la vasculitis mesentérica, la claudicación de las extremidades y otras manifestaciones. La queratitis intersticial responde generalmente bien al tratamiento tópico con corticosteroides. La hipoacusia neurosensible rápidamente progresiva requiere un tratamiento temprano con dosis altas de corticosteroides sistémicos. Pueden añadirse fármacos citotóxicos en pacientes con respuesta subóptimas a los corticosteroides que todavía tienen una audición salvable. En muchos pacientes con síndrome de Cogan, el pronóstico en cuanto a la conservación de la audición funcional a largo plazo es malo. Muchos se convierten en candidatos para los implantes de cocleares.

Enfermedad de Behçet

La enfermedad de Behçet puede afectar a vasos pequeños, medianos y grandes, en las circulaciones venosa o arterial. Las lesiones más típicas en la enfermedad de Behçet son mucocutáneas, lo que refleja la afectación de vasos sanguíneos pequeños. La presentación clásica es la tríada de úlceras orales recidivantes, úlceras genitales e inflamación ocular. Los criterios para el diagnóstico del *International Study Group for Behçet's Disease* consisten en la única manifestación exigida (úlceras orales recidivantes) más al menos dos de las siguientes: úlceras genitales recidivantes, lesiones oculares o cutáneas características o una reacción de patergia. Sin embargo, el espectro de la enfermedad de Behçet engloba muchas manifestaciones de la enfermedad que no se incluyen en estos criterios. Entre las complicaciones en los grandes vasos de la

enfermedad de Behçet pueden estar aneurisma en los sistemas arteriales pulmonar y sistémico. Entre las complicaciones venosas están las trombosis de venas profundas, la vena cava, la vena portohepática y los senos cerebrales. La patergia (la aparición de pústulas en las zonas de punción con agujas estériles) es una manifestación especial en muchos pacientes con enfermedades de Behçet, en particular en los de origen turco. La artritis de la enfermedad de Behçet es una oligoarticular no deformante y asimétrica de articulaciones grandes. Las lesiones digestivas en la enfermedad de Behçet suelen consistir en úlceras en la región distal del íleon o el ciego. La enfermedad de Crohn, que produce úlceras genitales así una afectación del tubo digestivo, puede ser particularmente difícil de distinguir de la enfermedad de Behçet. La colchicina (hasta 1,5 a 2 mg/día) es eficaz a veces para el tratamiento de las úlceras orales y genitales leves en la enfermedad de Behçet. La talidomida (100 mg/día) también es útil para las manifestaciones de la enfermedad mucocutánea. La enfermedad grave en cualquier sistema orgánico precisa casi siempre dosis altas de prednisoa (p. ej., 1 mg/kg/día) la ciclofosfamida (2 mg/kg/día) o el clorambucilo (0,2 mg/kg/día aumento según la tolerancia) están indicados en las formas más graves de uveítis o meningoencefalitis. La azatioprina (2 mg/kg/día), la ciclosporina (3 a 5 mg/kg/día dividida en dos dosis), el metotrexato (hasta 25 mg/semana), el interferón alfa (3 millones a 5 millones de unidades tres veces por semana) y la pentoxifalina (300 mg tres veces al día) también se han empleado en la enfermedad de Behçet. Los inhibidores del TNF no se han estudiado en ensayos con asignación aleatoria de pacientes con enfermedades de Behçet.

Vasculitis de vaso medianos

Poliarteritis nudosa

Describe por primera vez en 1866 por Kussmaul y Maier, a poliarteritis nudosa fue la única forma reconocida de vasculitis durante decenios. La 1994 International Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis definió la poliarteritis nudosa clásica como una inflamación necrosante de arterias medianas o pequeñas que respeta a los vasos más pequeños (arteriolas, vénulas y capilares). La poliarteritis nudosa tiene una predilección llamativa por ciertos órganos, en particular la piel, los nervios periféricos, el tubo digestivo y los riñones. La poliarteritis nudosa comienza habitualmente con síntomas inespecíficos que pueden ser el malestar general, la astenia, la fiebre, las mialgias y las artralgias. Puede no haber signos manifiestos de vasculitis hasta semanas o meses después del inicio de los primeros síntomas. Las lesiones cutáneas de la poliarteritis nudosa son el lívido reticular, los nódulos subcutáneos, las úlceras y la gangrena de los dedos. Una mayoría de los pacientes con poliarteritis nudosa (>80% en algunas series) tiene neuropatía vasculítica de forma característica en el patrón de una mononeuritis múltiple.

La manifestación digestiva clásica de la poliarteritis nudosa es la –angina intestinal- la aparición de un dolor abdominal postprandial. La poliarteritis nudosa también puede afectar a órganos individuales del aparato digestivo, como la vesícula biliar o el apéndice, que debuten en forma de colecistitis o apendicitis. La manifestación renal típica de la poliarteritis nudosa es una afectación vasculítica de las arterias intrarrenales de tamaño mediano, lo que provoca una hipertensión mediada por la renina e infartos renales. Las lesiones cardiacas, que suelen ser subclínica, pueden conducir a un infarto de miocardio o una insuficiencia cardiaca congestiva. Por razones que no comprendemos, la poliarteritis nudosa respeta habitualmente los pulmones.

El diagnóstico de la poliarteritis nudosa exige una biopsia de tejido o una angiografía que demuestre los microaneurismas. Las biopsias simultáneamente de nervio y musculo (p. ej., nervio sural y musculo gastrocnemio) ofrecen un rendimiento alto si hay sospecha clínica de neuropatía vasculítica. Los cambios anatomopatológicos en la poliarteritis nudosa se limitan a la circulación arterial; las lesiones son segmentarias y favorecen a los puntos de ramificación de las arterias. En muestras anatomopatológicas macroscópica pueden ser visibles las protuberancias aneurismáticas de la pared arterial. Las secciones histológicas revelan una infiltración y destrucción de la pared del vaso sanguíneo por células inflamatorias, acompañadas de necrosis fibrinoide. No hay inflamación granulomatosa. Aproximadamente la mitad de los pacientes con poliarteritis nudosa consigue la remisión o la cura con dosis altas de corticosteroides solo. La ciclofosfamida (2 mg/kg/día ajustada en la disfunción renal) está indicada para pacientes cuya enfermedad es refractaria a los corticosteroides o tienen una afectación grave de órganos importantes. En los últimos años, los regímenes terapéuticos con lamivudina han mejorado de forma importante el tratamiento de la poliarteritis nudosa asociada al VHB. Debido al mayor uso de la vacuna contra el VHB, ahora menos del 10% de los casos de poliarteritis se asocia a infecciones de VHB.

Vasculitis reumatoide

La vasculitis reumatoide es una complicación grave de la arteritis reumatoide que aparece a veces en pacientes con una enfermedad erosiva de larga duración. El paciente típico tiene antecedentes de enfermedad seropositiva, nódulos reumatoides y artritis que ya no es efectiva. Los factores de riesgo de la vasculitis reumatoide son el sexo masculino; un título alto de factor reumatoide; el antecedente de manifestación extraarticulares (p. ej., escleritis, pericarditis); la aparición de un síndrome de Felty; y posiblemente la posesión del alelo HLA-DRB1*04. La vasculitis reumatoide se parece mucho a la poliarteritis nudosa y habitualmente requiere tratamiento con ciclofosfamida y prednisona. Además de la forma de vasculitis análoga a la poliarteritis nudosa, haya una forma más leve de vasculitis en la artritis reumatoide. Esta forma benigna lleva de forma típica a infartos pequeños en el lecho

ungueal pero no anuncia el inicio de una vasculitis sistemática ni exige un tratamiento adicional más allá del de la artritis subyacente.

Enfermedad de Buerger

La enfermedad de Buerger, también conocida como tromboangitis obliterante, muestra una asociación muy fuerte y todavía poco conocida al consumo de cigarrillos. La enfermedad de Buerger no aparece sin la exposición al tabaco. Los vasos afectados por la enfermedad de Buerger son arterias y venas distales de tamaño mediano, en particular vasos a nivel de los tobillos y las muñecas. La enfermedad se caracteriza por obliteraciones trombóticas que comienzan en la zona distal y proceden en sentido proximal. La enfermedad de Buerger tiende a ser de naturaleza segmentaria y afecta a 5 a 10 cm de longitud de los vasos sanguíneos. La obliteración arterial lleva a la aparición de vasos colaterales con un aspecto en –sacacorchos- en la angiografía. La oclusión vascular en la enfermedad de Buerger lleva a menudo a la pérdida de dedos y, si el tabaco persiste, a la pérdida de grandes cantidades de tejido. (p. ej., manos y pies). A pesar de la afectación intensa de las extremidades en la enfermedad de Buerger, casi nunca se produce una afectación de órganos internos. La distancia completa de tabaco es fundamental para el tratamiento de la enfermedad de Buerger. No dejar de fumar se asocia a un incremento espectacular del riesgo de pérdida de extremidades por amputación. Ninguna otra intervención terapéutica, incluidos los corticosteroides y anticoagulación, tiene efectos llamativos sobre la enfermedad de Buerger.

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki aparece exclusivamente en niños pequeños. Debido a las observaciones mucocutáneas y la linfadenopatía llamativas, a la enfermedad de Kawasaki se le conoce también como síndrome de mucocutáneo del ganglio linfático. Las manifestaciones de la enfermedad de Kawasaki son fiebre alta, las adenopatías cervicales, la congestión conjuntival, el eritema bucal, la prominencia de las papilas linguales (-lengua de fresa-), el exantema troncal polimorfo, el eritema de las palmas y las plantas y la descamación de la piel las yemas de los dedos, que se produce días a semanas el inicio de la enfermedad. En su carácter agudo y su gravedad, la enfermedad de Kawasaki se parece al síndrome del choque tóxico y a la escarlatina, ambos mediados por superantígenos. (v. Fisiopatología). En un pequeño número de pacientes con enfermedad de Kawasaki, la panvasculitis en los vasos coronarios lleva a complicaciones cardíacas agudas. La arteritis coronaria conduce al estrechamiento de la luz vascular por la migración de células mioíntimas desde la media a través de la lámina elástica interna fragmentada.

Entre las complicaciones directas están la dilatación aneurismática y la trombosis de las arterias coronarias, lo que conduce al infarto de miocardio y posiblemente la muerte (en el 1 al 2% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki durante la enfermedad aguda). La mortalidad tardía por infarto de miocardio puede deberse a la trombosis de los aneurisma de arteria coronaria formados durante la fase inflamatoria inicial. El régimen terapéutico recomendado en la enfermedad de Kawasaki es la combinación de gammaglobulinas intravenosas (IGIV; 400 mg/kg/día en 4 días consecutivos) y ácido acetilsalicílico (100 mg/kg/día, que se reduce a 3 a 5 mg/kg/día tras la resolución de la fiebre). Las IGIV evitan la formación de aneurismas coronarios en la mayoría de los casos. Los corticosteroides se reservan como tratamiento de rescate en los pacientes en que ha fracasado el tratamiento con IGIV y ácido acetilsalicílico.

Vasculitis del sistema nerviosos central

La vasculitis del sistema nervioso central (SNC) comprende dos categorías principales de enfermedad: 1) verdadera vasculitis de SNC, también conocida como vasculitis primaria del SNC (VPSNC), y 2) angiopatía –benigna- del SNC (ABSNC). La ABSNC debe considerarse una vasculopatía, no una verdadera vasculitis. La VPSNC y la ABSNC son síndromes que tienen muchas posibles causas.

- Vasculitis primaria del sistema nervioso central

Los pacientes con una VPSNC pueden manifestar la tríada de cefalea, encefalopatía y accidentes cerebrovasculares multifocales de una forma subaguda. El primer síntoma suele ser la cefalea, a menudo intensa y a veces acompañada de náuseas y vómitos. Si no se tolera, casi todos los pacientes sufren finalmente letargo, confusión y pérdida de memoria. Algunos pacientes presentan accidentes cerebrovasculares multifocales, convulsiones, signos de aumento de la presión intracraneal o mielopatía. Los resultados de las pruebas de laboratorio habituales (p. ej., la velocidad de sedimentación globular) son a menudo normales en la VPSNC. La punción lumbar muestra alteraciones en el líquido cefalorraquídeo en aproximadamente el 80% de los casos, habitualmente una monocitosis moderada y un aumento de las proteínas. La alteración clásica en la angiografía en la VPSNC es el patrón en –cuerda con cuentas- producido por el estrechamiento arterial segmentario alternando con dilataciones. También se ven oclusiones vasculares, la formación de colaterales y un tiempo de circulación prolongado. Sin embargo, ningún patrón angiográfico es patognomónico y hay una tendencia significativa a un diagnóstico excesivo de –vasculitis- con la angiografía. Otros trastornos, en peculiar los que causan vasoespasmo, pueden producir alteraciones angiográficas idénticas. Las angiográficas son falsamente negativas en alrededor del 35% de los pacientes con VPSNC. La resonancia magnética es más sensible que la tomografía computarizada en la evaluación de una

posible vasculitis del SNC. Las observaciones típicas son los infartos en más de un territorio vascular. También se producen lesiones hemorrágicas y lesiones en masa. Las biopsias en los pacientes con VPSNC deben dirigirse a las lesiones que se ven en el estudio radiográfico. El rendimiento de las biopsias puede aumentar tomando muestras de las leptomeninges así como de la corteza subyacente. Las muestras histopatológicas de las leptomeninges y la corteza en la VPSNC muestran una vasculitis de arterias pequeñas y medianas. La prednisona y la ciclofosfamida son adecuadas para el tratamiento de los pacientes con observación anormales en la biopsia encefálica. Se recomienda un tratamiento de 6 a 12 meses.

- Angiopatía benigna del sistema nervioso central

Se ha comunicado un número creciente de casos de –vasculitis- del SNC en los que el diagnóstico se basa solo en la angiopatía, sin la realización de una biopsia del encéfalo. Los pacientes diagnosticados de esta forma difieren de los casos con una confirmación mediante biopsia en que el 80% son mujeres, el inicio de los síntomas es una comparación brusco, los signos neurológicos son menos acusados (la encefalopatía es menos frecuente) y las punciones lumbares son normales. El término benigno puede no obstante llevar a confusión, porque a veces se produce accidentes cerebrovasculares y una disfunción neurológicas significativos en la ABSNC. Pero los pacientes con ABSNC tienen menos probabilidades que los que tienen VPSNC de precisar ciclofosfamida o tratamiento prolongado con corticosteroides. En las tres cuartas partes de los pacientes, la resonancia magnética del encéfalo detecta anomalías. Las observaciones típicas en la angiografía en la ABSNC (estrechamiento bascular y formación del rosario) suelen ser indistinguibles de las de la VPSNC y de trastornos que se parecen a la VPSNC. La característica angiográfica más especial de la ABSNC es que las anomalías son completamente reversibles, habitualmente en 4 a 8 semanas. Por ello, se cree que estas anomalías reflejan un vasoespasmo en lugar de una verdadera vasculitis. En la evaluación de los pacientes con posible ABSNC, el paso diagnóstico esencial es a menudo repetir la angiografía de SNC a las 4 a 8 semanas. Las alteraciones angiográficas debidas a las ABSNC deben resolverse en este intervalo. La prednisona sola (comenzando con 1 mg/kg/día) es adecuada en algunos pacientes con ABSNC. Los corticosteroides pueden reducirse a lo largo de 3 a 6 meses. Se han añadido antagonistas del calcio con el fin de intentar reducir el vasoespasmo. No está indicado el tratamiento citotóxico en la ABSNC.

Vasculitis de vasos pequeños

Granulomatosis de Wegener

La granulomatosis de Wegener clásica afecta a la vía respiratoria superior, los pulmones y los riñones. Puede haber además manifestaciones características en los ojos, los oídos y

otros órganos. Las tres características anatomopatológicas de la granulomatosis de Wegener son 1) la inflamación granulomatosa en la vía respiratoria superior e inferior, 2) la vasculitis necrosante que afecta a las arterias o venas y 3) la glomerulonefritis segmentaria, asociada a necrosis y trombosis de asas capilares, con o sin lesiones granulomatosas. Aproximadamente el 90% de los pacientes con granulomatosis de Wegener tiene una afectación nasal, con costras, hemorragia y obstrucción. La inflamación cartilaginosa puede llevar a la perforación del tabique nasal y al colapso del puente nasal (deformación de la nariz en –silla de montar-). La afectación sinusal erosiva y la estenosis subglótica (estrechamiento de la tráquea justo por debajo de la cuerdas vocales) son muy características de la granulomatosis de Wegener. Dos formas principales de afectación ótica, hipoacusia de conducción y neursensitiva, son típicas de la granulomatosis de Wegener. La hipoacusia de conducción, causada por una afectación del oído medio, es más frecuente. Las masas orbitarias (-seudotumores- que aparecen detrás del ojo), la escleritis y la queratitis ulcerosa periférica son las lesiones oculares más peligrosas de la granulomatosis de Wegener, pero también aparecen de la uveítis, la epiescleritis y la conjuntivitis. Las manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener en el pulmón van desde nódulos asintomáticos a una hemorragia alveolar fulminante. Las observaciones radiográficas más frecuentes son los infiltrados y nódulos pulmonares. Los infiltrados, que pueden aumentar y disminuir, se diagnostican a menudo erróneamente al principio como neumonía. Los nódulos son habitualmente múltiples y bilaterales y a menudo dan lugar a cavidades. La afectación renal es la manifestación clínica más ominosa de la granulomatosis de Wegener es la de una glomerulonefritis rápidamente progresiva: hematuria, cilindros de hematíes y proteinuria (habitualmente no nefrótica). Sin un tratamiento adecuado puede aparecer una afectación renal terminal en días a semanas. El 60% de los pacientes con granulomatosis de Wegener tiene síntomas osteomusculares durante la evolución de su enfermedad. El síntoma de presentación es con frecuencia en forma de artralgiyas o artritis. En la granulomatosis de Wegener puede haber hemorragias en astilla, isquemia en los dedos y gangrena en los dedos. Las lesiones cutáneas en la granulomatosis de Wegener son el despliegue de lesiones asociadas a la vasculitis cutánea, como la purpura. Los nódulos cutáneos de las superficies extensoras de las articulaciones, en particular del codo, pueden parecerse a los nódulos reumatoides. La inflamación meníngea, que debuta con cefaleas, neuropatías craneales y un cuadro clínico compatible con una meningitis crónica, es quizás la manifestación más frecuente del SNC en la granulomatosis de Wegener. La mononeuritis múltiple puede afectar al sistema nervioso periférico. Finalmente, ahora se sabe que los pacientes con granulomatosis de Wegener tienen un mayor riesgo de trombosis venosa (trombosis venosas profundas y émbolos pulmonares), con una incidencia de hasta siete veces mayor que la de los

pacientes que lupus eritematoso sistémico. La granulomatosis de Wegener en el prototipo de trastorno asociado a los ANCA. Los resultados positivos de las pruebas de inmunofluorescencia en busca de ANCA en un patrón citoplasmático o perinuclear deben confirmarse mediante enzimoimmunoanálisis en busca de anticuerpos frente a PR3 o MPO. Una muestra que exprese ANCA no excluye el diagnóstico de la granulomatosis de Wegener porque la minoría significativa de pacientes (entre 15 y el 40% en general) carece de este anticuerpo. Además, los títulos de ANCA no se correlacionan de forma fiable con la actividad de la enfermedad. Los títulos del ANCA disminuyen habitualmente tras la institución del tratamiento inmunosupresor pero no siempre se vuelven negativos. A pesar de los avances en las técnicas de detección de los ANCA, la piedra angular del diagnóstico en la granulomatosis de Wegener sigue siendo la correlación entre las manifestaciones clínicas típicas y los patrones histopatológicos. Las manifestaciones de la granulomatosis de Wegener que constituyen amenazas inmediatas para la función de un órgano vital o para la vida del paciente exigen un tratamiento urgente con un fármaco citotóxico (habitualmente ciclofosfamida, 2 mg/kg/día) y dosis altas de corticosteroides (1 mg/kg por vía oral al día, que se reduce progresivamente durante 6 o 12 meses). Las formas limitadas de granulomatosis de Wegener pueden responder a la combinación de metotrexato (hasta 25 mg/semana) y corticosteroides. El metotrexato no es adecuado como tratamiento de primera línea de los pacientes con afectación grave del riñón, el pulmón u otros órganos vitales. El primer ensayo con asignación aleatoria y controlado con placebo en la granulomatosis de Wegener en Estados Unidos (una comparación entre etanercept además del tratamiento estándar con el tratamiento estándar solo) no mostró ningún beneficio de la inhibición específica del TNF para el mantenimiento de las remisiones de la enfermedad. Un enfoque investigador más reciente se centra en la eliminación de los linfocitos B.

Polivascularitis microscópica

La polivascularitis microscópica se caracteriza por 1) vasculitis necrosante no granulomatosa con pocos depósitos inmunitarios o ninguno, 2) afectación de vasos sanguíneos pequeños (y posiblemente medianos) en la circulación arterial o venosa y 3) tropismo por los riñones y los pulmones. Muchos casos de vasculitis de vasos pequeños considerados alguna vez como poliarteritis nudosa se clasifican ahora de forma más adecuada como polivascularitis microscópica. A diferencia de la poliarteritis nudosa, un trastorno sin ANCA, el 70% de los pacientes con polivascularitis microscópica tiene ANCA. Por ello, la polivascularitis microscópica se considera a menudo dentro del espectro de vasculitis –asociadas a los ANCA-. Los ANCA en la polivascularitis microscópicas suelen dirigirse contra el MPO y dan lugar a un patrón perinuclear de tinción en las pruebas de inmunofluorescencia (P-ANCA). Otros componentes del espectro de vasculitis asociadas a los ANCA son la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss y la vasculitis limitada al riñón. A la

polivascularitis microscópica se la implica con frecuencia en los síndromes pulmonares-renales. Una característica dominante de la polivascularitis microscópica es la glomerulonefritis necrosante, que aparece en casi el 80% de los pacientes. La glomerulonefritis lleva a la formación de medias lunas, de moldes de hematíes dentro de los túbulos renales y de moldes de hematíes en el sedimentario urinario. Sin un tratamiento temprano, la glomerulonefritis rápidamente progresiva conduce a una lesión renal irreversible. La capilaritis pulmonar puede provocar una hemorragia alveolar que ponga en peligro la vida. La glomerulonefritis (79%), la pérdida de peso (73%), la mononeuritis múltiple (58%) y la fiebre (55%) son las manifestaciones más frecuentes de la polivascularitis microscópica. Los síntomas de la vía respiratoria superior en la polivascularitis microscópica son mucho más leves que los de la granulomatosis de Wegener. El enfoque terapéutico de la polivascularitis microscópica es parecido al de la granulomatosis de Wegener. Algunas pruebas indican, sin embargo, que la polivascularitis microscópica puede tratarse de forma eficaz y más segura con la ciclofosfamida intravenosa intermitente (p. ej., 750 mg/m² de superficie corporal al mes) que con un régimen diario de ciclofosfamida, que se prefiere para la granulomatosis de Wegener. La ciclofosfamida puede continuarse durante 6 a 12 meses o sustituirse por metotrexato o azatioprina en una fase temprana una vez que la enfermedad ha encontrado claramente en remisión.

Síndrome de Churg-Strauss

El síndrome de Churg-Strauss es una forma de inflamación granulomatosa rica en eosinófilos que afecta a la vía respiratoria y a otros órganos. La enfermedad se asocia a una vasculitis necrosante de vasos pequeños a medianos. Dos características del síndrome de Churg-Strauss son el asma y la eosinofilia. Las diversas fases del síndrome de Churg-Strauss se describen como sigue:

- Una fase prodrómica, característica por la presencia de enfermedad alérgica (de forma típica asma o rinitis alérgica), que puede durar meses a muchos años;
- Una fase de infiltración tisular por eosinófilos, en la que puede haber eosinofilia periférica muy alta y una infiltración tisular eosinofílica del pulmón, el tubo digestivo y otros tejidos.
- Y una fase vasculítica, en la que una vasculitis sistemática necrosante afecta a una amplia variedad de órganos, desde el corazón y los pulmones a los nervios periféricos y la piel.

El síndrome de Churg-Strauss debe distinguirse de un grupo de trastornos hipereosinofílicos: el síndrome de Löffler, el síndrome hipereosinofílico, la gastroenteritis eosinofílica, la neumonía eosinofílica crónica y la leucemia eosinofílica. Los dos fenómenos de uso antagonistas de los leucotrienos y aparición de síndrome de Churg-Strauss se relacionan probablemente más con la reducción de la dosis de corticosteroides debida a

los antagonistas de los leucotrienos (y al desenmascaramiento resultante del síndrome de Churg-Strauss latente) que a una verdadera relación causal. Los pacientes con una enfermedad leve pueden tratarse con prednisona. Los que tiene signos de afectación neurológica, cardíaca, renal o digestiva deben tratarse con ciclofosfamida además de corticosteroides. Aunque pueden conseguirse remisiones clínicas en más del 90% de los pacientes con síndrome de Churg-Strauss, se ven recaídas de la enfermedad en el 25%. En la mayoría de los casos, las recaídas vienen precedidas del retorno de la eosinofilia. Aproximadamente el 50% de los casos de síndrome de Churg-Strauss se asocia a ANCA, habitualmente MPO-ANCA, pero el porcentaje puede ser mayor en pacientes sin tratar.

Púrpura de Schönlein-Henoch

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) se caracteriza por una púrpura no trombocitopénica, artritis, dolor abdominal y glomerulonefritis. Las observaciones histopatológicas son las de una vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA. La PSH puede aparecer en cualquier edad, pero el 80 al 90% de los casos aparece en niños. Aunque la causa es desconocida, la variación estacional de la enfermedad y el hecho de que dos tercios de los pacientes con PSH refieren el antecedente de enfermedad respiratoria superior aguda indican un desencadenante infeccioso. El diagnóstico de PSH puede confirmarse demostrando el depósito de IgA dentro y alrededor de las paredes de los vasos sanguíneos. El paciente clásico con PSH debuta de forma aguda con fiebre, púrpura palpable en las extremidades inferiores y las nalgas, dolor abdominal, artritis y hematuria. El médico debe permanecer alerta ante la posibilidad de una PSH incluso cuando solo estén presentes partes del síndrome. En algunos pacientes, la afectación cutánea toma la forma de lesiones maculopapulares, ampollas y úlceras. La PSH causa artralgias o artritis en las articulaciones grandes, en especial en las rodillas y los tobillos y, en menor grado, en las muñecas y codos. Los patrones migratorios son típicos. El dolor abdominal es a menudo cólico y puede empeorar tras las comidas. Algunos pacientes experimentan náuseas, vómitos y hemorragias digestivas superior o inferior. La enfermedad digestiva y la artritis pueden preceder al inicio de la púrpura, lo que provoca confusiones diagnósticas y en ocasiones lleva a una intervención quirúrgica abdominal exploradora para excluir un abdomen agudo. En cambio, la glomerulonefritis siempre sigue a la aparición de la enfermedad cutánea. Aproximadamente el 60% de los pacientes tiene concentración altas en suero de IgA. Aunque hay dos subclases de IgA, la PSH se asocia a un incremento de solo la IgA1. La mayoría de los pacientes con PSH, en especial los niños, tienen una enfermedad autolimitada que dura una media de 4 semanas. Los corticosteroides reducen los síntomas articulares y digestivos en la mayoría de los casos y mejoran las manifestaciones cutáneas en algunos. La eficacia de los corticosteroides en

la glomerulonefritis de la PSH es polémica. Estudios no controlados indican que las dosis altas de metilprednisolona, seguidas de prednisona oral combinada con azatioprina o ciclofosfamida, pueden ser útiles en la glomerulonefritis grave asociada a la PSH.

Vasculitis cutánea leucocitoclástica

La vasculitis cutánea leucocitoclástica también se denominada vasculitis por hipersensibilidad ⁽¹⁷⁾. La vasculitis cutánea leucocitoclástica es el nombre preferido porque no son evidentes la hipersensibilidad ni la alergia en muchos casos. Pueden obtenerse antecedentes de exposición a medicamentos nuevos o a infecciones, sin embargo, en el proceso fisiopatológico es fundamental un depósito de inmunocomplejos. Aunque en ocasiones se asocia a una sinovitis, faltan otros signos de afectación sistémica. Las lesiones cutáneas en la vasculitis cutánea leucocitoclástica aparecen en “grupos” por el mismo momento de exposición de antígeno provocador. Las lesiones aparecen habitualmente en primer lugar en las regiones en declive, como las extremidades inferiores y nalgas. El exantema puede ser asintomático pero se acompaña habitualmente de quemazón u hormigueo. Puede aparecer una amplia variedad de lesiones cutáneas, incluida púrpura palpable, pápulas, urticaria-angioedema, eritema multiforme, vesículas, pústulas, necrosis (raramente) úlceras. La mayoría de los casos de vasculitis cutánea leucocitoclástica con precipitantes claramente identificados se resuelve durante 1 a 4 semanas, a menudo con cierta hiperpigmentación residual. Pero un subgrupo de pacientes tiene una enfermedad recurrente que permanece limitada a la piel y requiere un tratamiento prolongado. Las claves para el tratamiento de la vasculitis cutánea leucocitoclástica son 1) la exclusión de cualquier forma subyacente de vasculitis que pueda causar una afectación subclínica de otros órganos y 2) la retirada de cualquier sustancia (p. ej., un medicamento) que puede haber desencadenado la vasculitis. En los pacientes en los que pueda identificarse un precipitante, su retirada lleva habitualmente a la resolución de la vasculitis en días a semanas. En tipo, intensidad y duración el tratamiento farmacológico se basa en la gravedad de la enfermedad. Los casos leves pueden tratarse simplemente mediante la elevación de las piernas y administración de antiinflamatorios no esteroideos (o antihistamínicos H₁). Para una enfermedad persistente no asociada a una gangrena cutánea, pueden probarse la colchicina, la hidroxiclороquina o la dapsona. Para los casos graves pueden estar indicados fármacos inmunodepresores, y generalmente se comienza con corticosteroides. La azatioprina se usa con frecuencia como fármaco ahorrador de esteroides.

Vasculitis linfocítica inespecífica

Es un tipo de vasculitis cutánea, llamada linfomonocítica, como síndrome clínico puede ser parte de un grupo heterogéneo de entidades clínicas aisladas. Usualmente está asociada a otras enfermedades sistémicas tales como: enfermedad del colágeno, neoplasias, infecciones (bacterias, virus, parásitos), síndromes misceláneos como hepatitis crónica activa, enfermedades inflamatorias del intestino, cirrosis biliar primaria, síndrome de Goodpasture o relacionarse con diferentes antígenos. ⁽¹⁸⁾ El mecanismo patogénico implicado en la lesión vascular de los grupos antes mencionados es inmunológico; el más importante y mejor definido es el que proviene del depósito de complejos inmunes.

En estos casos, la célula inflamatoria es el neutrófilo, pero la manifestación cutánea de los diferentes cuadros clínicos vasculíticos es de tipo polimorfo.

Las vasculitis sistémicas y las localizadas suelen afectar la piel y el tejido celular subcutáneo. El espectro clínico es variable, probablemente en relación con la intensidad, el tamaño y la profundidad de los vasos implicados, e incluye: urticaria, púrpura, pápulas purpúricas, eritema, livedo reticularis, nódulos, úlceras, necrosis. El diagnóstico definitivo de las vasculitis requiere confirmación histológica y una adecuada correlación clínico-patológica, así como estudios de extensión. No hay especificidad de las manifestaciones cutáneas y el patrón histológico con el origen. ⁽¹⁹⁾

Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA)

Los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) han sido descritos como autoanticuerpos presentes en diversas enfermedades autoinmunes. Estos anticuerpos son una herramienta básica en el estudio de un subgrupo de enfermedades autoinmunes de afectación vascular, las vasculitis de vasos pequeños asociadas a ANCA. ⁽²⁰⁾ En ellas se ha incluido la granulomatosis de Wegener (GW), la poliarteritis microscópica (PAM) y el síndrome de Churg-Strauss (CH-ST) ⁽²¹⁾.

Los ANCA son autoanticuerpos dirigidos contra estructuras propias y presentes en el suero de determinados pacientes. En la actualidad, se han descrito como mínimo seis autoantígenos diana. Todos ellos son proteínas que usualmente no generan respuestas inmunológicas, pero que en ciertas condiciones podrían llegar a ser reconocidos como estructuras extrañas contra las cuales se pueda desarrollar una respuesta inmune. Ellas son enzimas con estructura homóloga y muy conservada. Se localizan en los gránulos azurófilos de los leucocitos polimorfonucleares, siendo las más importantes las enzimas **proteínasa-3 (PR-3)** y la **mieloperoxidasa (MPO)** ⁽²¹⁾. La PR-3, también llamada p29 o mieloblastina, es una molécula de un peso molecular aproximado de 29 kD. Posee una actividad enzimática hacia la elastina, la fibronectina y otras proteínas de la membrana basal como el colágeno tipo IV y la laminina.

También está descrita su capacidad para convertir la interleucina-8 (IL-8), una citocina con capacidad quimio-atrayente de leucocitos polimorfonucleares, a una forma

quimiotácticamente más potente, y de romper la proteína hsp28 ^(21,22). La MPO es una glicoproteína tetramérica, constituida por 4 subunidades formando 2 homodímeros. Cada uno de ellos contiene una subunidad α (pesada) de aproximadamente 59 kDa y una subunidad β (ligera) de aproximadamente 14 kDa. El peso molecular de la enzima se estima entre 130-150 kDa. Las subunidades pesadas se unen a través de un enlace bisulfuro simple y a cada una de ellas se le une covalentemente un grupo prostético hemo. Estas subunidades son las únicas glicosiladas y contienen entre 2- 4 % de carbohidratos. Se reporta que esta proteína es fuertemente catiónica con un punto isoeléctrico mayor de 10 y su pH óptimo es de 5 ⁽²³⁾.

Diversos autores describieron estas proteínas como los antígenos diana de los ANCA en las dos principales vasculitis asociadas a ANCA que se conocen hasta ahora. Aquellas personas que sufren de GW poseen niveles elevados de ANCA anti-PR3. Por otro lado, los que sufren de PAM suelen presentar niveles séricos de ANCA anti-MPO anormalmente altos. Sin embargo, últimamente se ha descubierto la existencia de ANCA con especificidad hacia otros antígenos presentes en el suero de pacientes con vasculitis. Estos antígenos son también enzimas azurófilas como la azurocidina, la catepsina G, la elastasa o la proteína inductora de la permeabilidad bacteriana (IPB) ^(24,25).

Utilidad Clínica de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo:

Han sido descritas múltiples aplicaciones en la determinación de los ANCA como:

- Diagnóstico y monitoreo de las siguientes enfermedades: granulomatosis de Wegener, poliarteritis microscópica y glomerulonefritis crescicntica necrotizante.
- Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Wegener de otras vasculitis: ANCA es generalmente positivo, apareciendo un patrón citoplasmático que tiene especificidad para la PR-3. Mientras que en la poliarteritis microscópica, glomerulonefritis idiopática progresiva, glomerulonefritis pauciinmune y el Síndrome de Churg-Strauss aparece un patrón citoplasmático que tiene mayor especificidad para la MPO.
- Diagnóstico y recidiva de poliarteritis microscópica: ANCA es generalmente positivo con manifestaciones de patrón perinuclear y especificidad antigénica para la mieloperoxidasa de los neutrófilos (MPO), también se han observado patrones citoplásmaticos con especificidad para la PR-3.
- Diagnóstico de glomerulonefritis crescicntica necrotizante: ANCA es generalmente positivo, apareciendo un patrón citoplasmático que tiene especificidad para la PR-3.
- Diagnóstico diferencial entre colitis ulcerosa, colangitis esclerosante y enfermedad de Crohn: los ANCA se encuentran en la colitis ulcerosa y en la colangitis esclerosante. La alta prevalencia en estas enfermedades permite diferenciarlas de la enfermedad de Crohn en la cual no se encuentran estos anticuerpos ^(21,26).

Patogenia de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) en las vasculitis asociadas a ANCA

Aunque los ANCA son una herramienta básica en el diagnóstico de las vasculitis asociadas a ANCA, su papel preciso aún está por ser esclarecido. Hasta el momento, la investigación se ha dirigido al estudio del efecto del ANCA en la estimulación del leucocito polimorfonuclear, aunque es reconocido su papel en la activación de otras poblaciones celulares como monocitos y células endoteliales (24). La célula endotelial no es un elemento pasivo sino una célula muy activa dentro del contexto del fenómeno inflamatorio propio de las vasculitis asociadas a ANCA. Su actividad radica en la liberación de citocinas capaces de atraer células implicadas en la respuesta inmune como macrófagos vía el factor quimioattractante de macrófagos (MCP-1) o leucocitos polimorfonucleares (vía IL-8). Así mismo es capaz de responder a la presencia de citocinas séricas en el medio expresando moléculas de adhesión en su superficie celular, favoreciendo la infiltración leucocitaria (24). Finalmente, parece posible que la célula endotelial pueda activarse en respuesta a la acción de los ANCA. Existen datos preliminares que demuestran que el ANCA con especificidad PR-3 es capaz de inducir la sobreexpresión de moléculas de adhesión (Eselectina, ICAM-1, VCAM-1) en el ámbito de la célula endotelial. La diana que reconocen estos ANCA en la superficie endotelial, así como el mecanismo por el cual induce la expresión de estas moléculas de adhesión, es hasta ahora desconocido. Algunos autores postulan que el ANCA no reconoce la presencia de PR-3 en la superficie de la célula, que en situaciones de previa activación por citocinas pasaría del citoplasma a la superficie de la célula ya sea a la membrana o a la matriz extracelular. En cambio, otros autores han negado la existencia de PR-3 en la célula endotelial invalidando esta vía de reconocimiento. Estos autores postulan que la presencia de niveles séricos elevados de PR-3 pueden llegar a favorecer la adhesión pasiva del antígeno circulante a la superficie del endotelio, llevando a la aparición de una diana diversa en el endotelio. Independientemente del mecanismo de interacción entre ANCA y célula endotelial parece claro que los ANCA anti-PR3 reconocen la célula endotelial in vitro.

En definitiva, la implicación del endotelio en la patogenia de las vasculitis podría ser estar relacionada con:

- Expresión de citocinas pro-inflamatorias y quimioatrayentes de células implicadas en la respuesta inmune.
- Expresión en superficie de moléculas de adhesión en respuesta a la existencia de citocinas pro-inflamatorias en el torrente sanguíneo.
- Expresión en superficie de moléculas de adhesión en respuesta a la unión de los ANCA (22,24).

Estos estudios se han realizado mayoritariamente en sueros de pacientes con GW y ANCA con especificidad PR-3. Se desconoce si los ANCA con especificidad MPO u otros ANCA con especificidad contra otros antígenos del gránulo azurófilo del leucocito polimorfonuclear soportan esta capacidad de reconocimiento de antígenos de la superficie del endotelio y dónde se localizan estos antígenos (en la membrana o en la matriz extracelular). También se desconoce si los ANCA de pacientes con enfermedad inactiva o sin vasculitis mantienen esta capacidad de interacción con el endotelio (22,21,27).

En resumen, el ANCA puede actuar amplificando la estimulación leucocitaria producida por un desencadenante no caracterizado. Algunas observaciones permiten sugerir que estos mismos anticuerpos serían capaces de activar la célula endotelial para la expresión de moléculas de adhesión ligandos de otras que expresaría el leucocito polimorfonuclear. Esto contribuiría a sustentar el papel de este anticuerpo no sólo como marcador sino también como factor patogenético y contribuiría a tener una base de conocimiento para la búsqueda de estrategias de tratamiento más precisas que las actualmente utilizadas basadas en la manipulación de interacciones ANCA-endotelio o en la sustracción de los ANCA del suero mediante plasmaféresis o inmunoadsorción.

III. OBJETIVOS

3.1 General

3.1.1 Caracterizar a los pacientes con vasculitis autoinmunes primarias diagnosticados por clínica, histología y serología en el Hospital Roosevelt durante el periodo comprendido de enero 2000 a diciembre 2011.

3.2 Específicos

3.2.2 Describir las características clínicas de pacientes con Vasculitis Primarias Sistémicas.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 TIPO ESTUDIO.

Estudio Descriptivo ambispectivo.

4.2 POBLACIÓN O UNIVERSO

Todos los pacientes atendidos con diagnóstico de Vasculitis Primarias Sistémicas en el Hospital Roosevelt.

4.3 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los pacientes, se revisó los resultados de biopsia de la unidad de Patología, así como el registro de pacientes atendidos por la Unidad de Reumatología.

4.4 UNIDAD DE ANÁLISIS

Pacientes con diagnóstico de Vasculitis Primarias Sistémicas que son atendidos en el Hospital Roosevelt durante enero 2000 a diciembre 2011.

4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de Vasculitis Primaria Sistémica según el consenso de Chapell Hill.

4.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 12 años
- Pacientes con diagnóstico de vasculitis secundaria
 - o Infecciosa
 - o Relacionada con neoplasia.
 - o Medicamentosa.

4.7 PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:

Se procedió a revisar los informes de biopsia de la unidad de patología desde el primero de enero del 2000 hasta el 31 de diciembre del 2011, se anotó en la boleta de recolección de datos el tipo vasculitis según el consenso de **Chapell Hill**, así como el número de registro, edad y sexo; debido a la forma técnica de llenar el reporte de patología no se determinó las características histológicas. Dicha recolección de datos fue realizada durante el primer y segundo año de la residencia teniendo como resultado 79750 biopsias revisadas y obteniendo como vasculitis 126 reportes. Con respecto al expediente únicamente se logró recuperar 27 de 44 expedientes debido a causas diversas como extravío, fallecimiento y error al guardar números de registro.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Por el diseño de la investigación se cataloga como **categoría I**, que comprende los estudios que utilizan técnicas observacionales, con la que no se realiza ninguna intervención o modificación.

4.9 PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE LA INFORMACION.

Se procedió a formar una base de datos en Excel para el mejor manejo de los datos, a través de esta base se realizó un análisis descriptivo que incluye: medidas de tendencia central.

4.10 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA MEDICION	UNIDAD MEDIDA
VASCULITIS AUTOINMUNE.	Las vasculitis son enfermedades producidas por inflamación de la pared de los vasos sanguíneos de distintas causas, que pueden presentarse con múltiples cuadros clínicos según el tamaño y localización de los vasos afectados.(10).	<p>VASCULITIS PRIMARIA</p> <p>Según el consenso de Chapell Hill:</p> <p>Vaso de gran tamaño</p> <p>Arteritis de Takayasu</p> <p>Arteritis Temporal</p> <p>Vaso de mediano tamaño</p> <p>Poliarteritis Nudosa</p> <p>Enfermedad de Kawasaki</p> <p>Vaso de pequeño tamaño</p> <p>Granulomatosis de Wegener</p> <p>Sx de Churg Strauss</p> <p>Polivascultis microscópica.</p> <p>Vasculitis Leucocitoclástica.</p>	Cualitativa	Nominal	SI / NO

<p>PRUEBAS SEROLÓGICAS</p>	<p>Son anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos ya según su patrón de inmunofluorescencia en citoplasmático como C-ANCA o pericitoplasmático como el P-ANCA siendo los antígenos responsables PR3 o proteinasa 3 y el MPO o mieloperoxidas Respectivamente (6).</p>	<p>P- ANCA C-ANCA</p>	<p>Cuantitativas</p>	<p>Razón</p>	<p>Positivo para P-ANCA: Positivo para C-ANCA:</p>
<p>Edad</p>	<p>Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento de la encuesta.</p>	<p>Edad en años indicado en la boleta de laboratorio o en el informe de biopsia de patología.</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Razón</p>	<p>Número de años.</p>
<p>Sexo</p>	<p>Conciencia de pertenecer a un sexo u otro, es decir, ser varón o mujer.</p>	<p>Sexo indicado por la boleta de laboratorio o en el informe de biopsia de patología.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Casilla de llenado: MAS/FEM</p>

SITIO ANATÓMICO DE MANIFESTACIÓN	Lugar de presentación de los síntomas.	Sistema nervioso central Piel Riñón Vías respiratorias superiores Pulmón.	cualitativa	Nominal	Casilla de llenado SI / NO
Características Histopatológicas.	es la alteración inflamatoria con daño de la pared vascular, arterial, venosa o capilar	NECROSIS. FORMACION DE GRANULOMAS TIPO LEUCOCITARIO.	Cualitativa	Nominal	Casilla de llenado SI / NO

V. RESULTADOS

A continuación, se caracterizó a 153 pacientes con vasculitis autoinmunes primarias, diagnosticados por clínica, histología y serología en el Hospital Roosevelt durante el periodo comprendido de enero 2000 a diciembre 2011, donde se revisaron un total de 79750 biopsia del departamento de Patología y 27 expedientes clínicos de la Unidad de Reumatología.

Tabla 1.

Sexo de los pacientes con Vasculitis Primarias según Expediente Clínico y Resultados de Biopsia en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 153)

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	94	61.4
Masculino	59	38.6
Total	153	100.0

La razón de feminidad fue de 1.36.

Gráfica 1.

Sexo de los pacientes con Vasculitis Primarias según Expediente Clínico y Resultados de Biopsia en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 153)

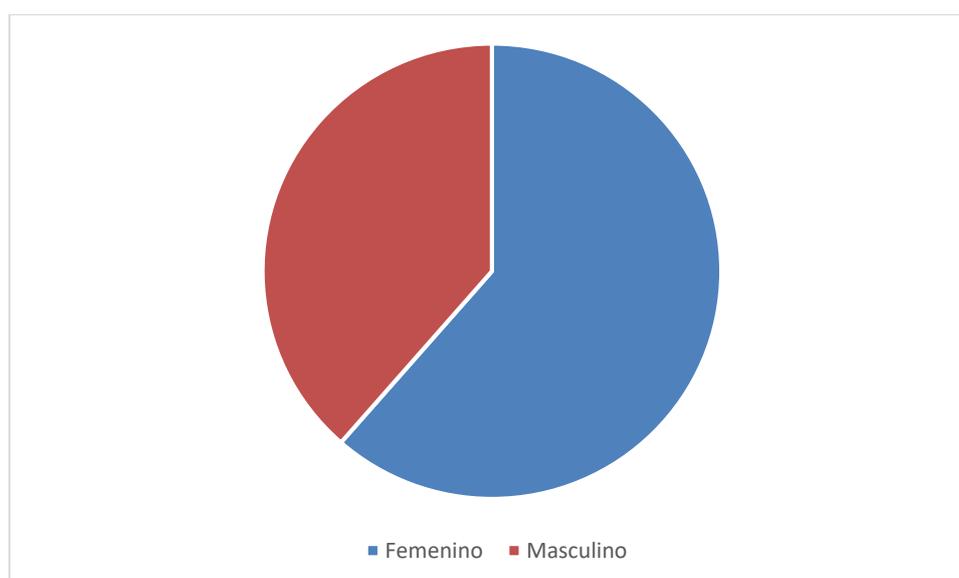


Tabla 2.

Edad de los pacientes con vasculitis primarias según Expediente clínico y resultado de biopsias en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 153)

Edad	Frecuencia	Porcentaje válido
Menos de 18 años	32	20.9
18 a 35 años	63	41.2
36 a 64 años	45	29.4
65 años o más	13	8.5
Total	153	100.0

El rango de edad más frecuente fue el correspondiente a los pacientes entre 18 a 35 años (adultos jóvenes).

Grafica No. 2

Edad de los pacientes con vasculitis primarias según Expediente clínico y resultado de biopsias en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 153)

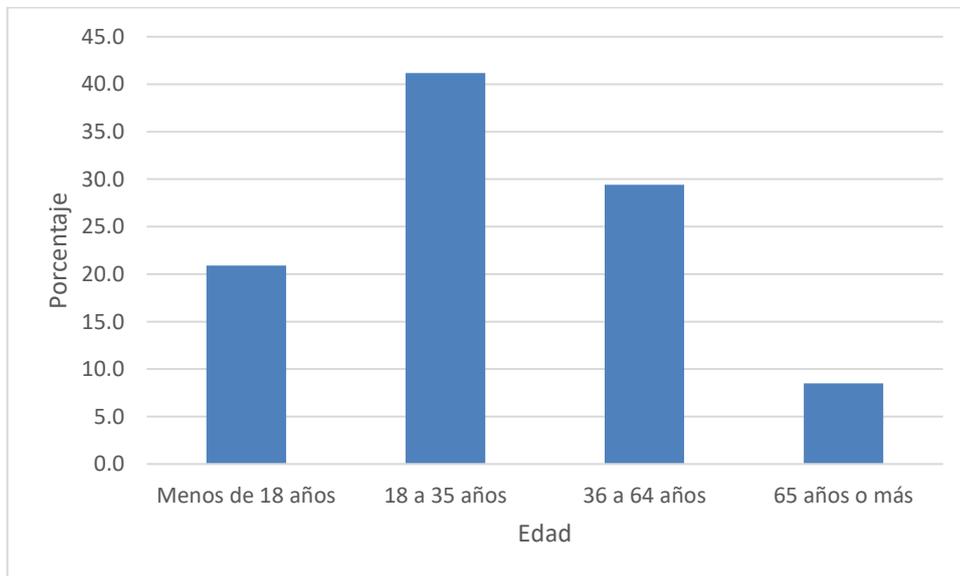


Tabla 3.

Procedencia de los pacientes con vasculitis primarias según Expedientes clínicos en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 27)

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje válido
GUATEMALA	10	37.0
CHIMALTENANGO	2	7.4
ESCUINTLA	2	7.4
HUEHUETENANGO	2	7.4
SAN MARCOS	2	7.4
SOLOLA	2	7.4
CHIQUMULA	1	3.7
EL SALVADOR	1	3.7
IZABAL	1	3.7
QUICHE	1	3.7
RETALHULEU	1	3.7
SANTA ROSA	1	3.7
ZACAPA	1	3.7
Total	27	100.0

Guatemala fue el departamento de donde se registró una mayor frecuencia de pacientes, correspondiendo a un 37%. En los siguientes departamentos, la frecuencia fue menor al 10%. Sin embargo, esta información proviene solamente de 27 pacientes.

Gráfica 3.

Procedencia de los pacientes con vasculitis primarias según biopsias en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 153)

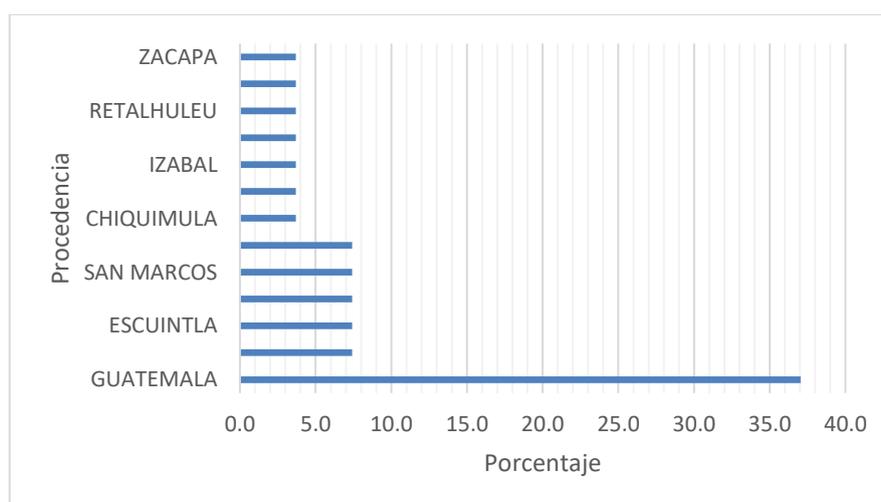


Tabla 4.

Diagnóstico de los pacientes con vasculitis primarias según Expedientes clínicos y resultado de Biopsias en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 153)

Diagnósticos	Frecuencia	Porcentaje
Vasculitis Leucocitoclástica	71	46.4
Vasculitis Linfocítica Inespecífica	44	28.8
Purpura de Schönlein- Henoch	8	5.2
Eritema Elevado Diutino	6	3.9
Granulomatosis de Wegener	5	3.3
Arteritis de Takayasu	4	2.6
Enfermedad de Buerger	4	2.6
Poliangeitis Microscópica	3	2.0
Poliarteritis Nudosa	3	2.0
Vasculitis de mediano vaso	3	2.0
Arteritis de Células Gigantes	1	0.7
Síndrome de Cogan	1	0.7
Total	153	100.0

La vasculitis Leucocitoclástica fue el diagnóstico más frecuente (46.4%), seguido de la vasculitis linfocítica inespecífica (28.8%).

Gráfica 4.

Diagnóstico de los pacientes con vasculitis primarias según Expedientes Clínicos y Resultado de Biopsias en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011

(n = 153)

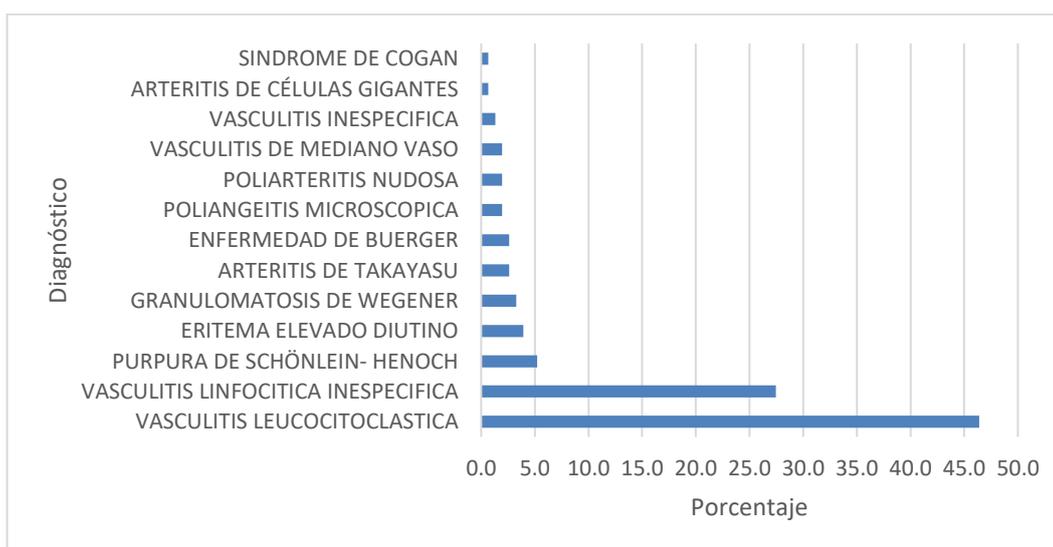


Tabla 5.

Clasificación de Chapel Hill de los pacientes con vasculitis primarias según Expedientes Clínicos y Resultados de Biopsias en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 153)

Clasificación de las vasculitis	Frecuencia	Porcentaje válido
Pequeño vaso	139	90.8
Mediano vaso	9	5.9
Gran vaso	5	3.3
Total	153	100.0

Según la clasificación de las vasculitis, las más frecuentes fueron las de pequeño vaso, estando presente en el 90.8% de los pacientes.

Gráfica 5.

Clasificación de Chapel Hill de los pacientes con vasculitis primarias según Expedientes Clínicos y Resultados de Biopsias en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 153)

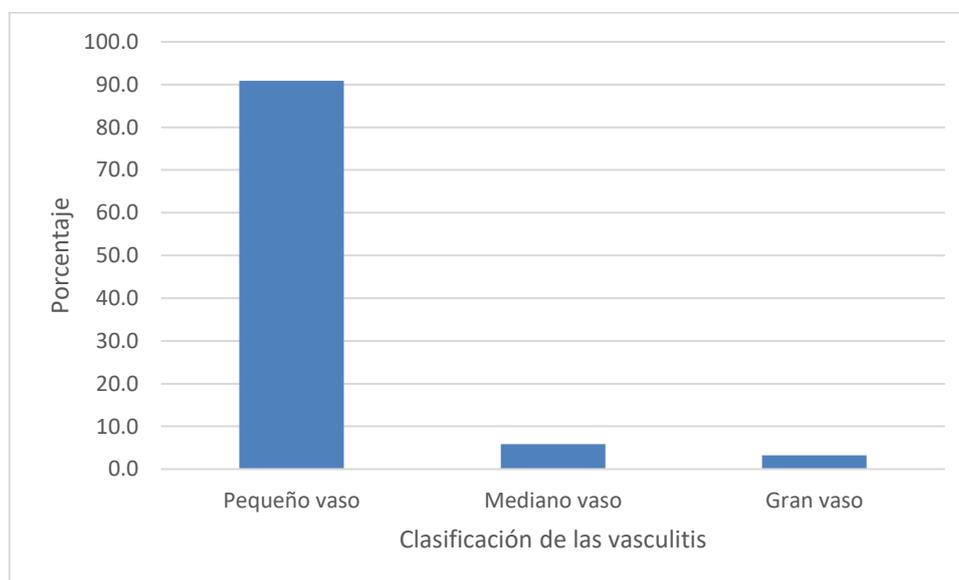


Tabla 6.

Tipo de biopsia en pacientes con vasculitis primarias según expediente clínico en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 27)

Biopsia	Frecuencia	Porcentaje
Diferida	19	70.4
Infiltrado linfocítico	7	25.9
Infiltrado granulocito	1	3.7
Total	27	100.0

En los pacientes de los que se tiene información sobre el tipo de biopsia tomada, la mayoría (70.9%) era de tipo diferida.

Gráfica 6.

Tipo de biopsia en pacientes con vasculitis primarias según expediente clínico en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 27)

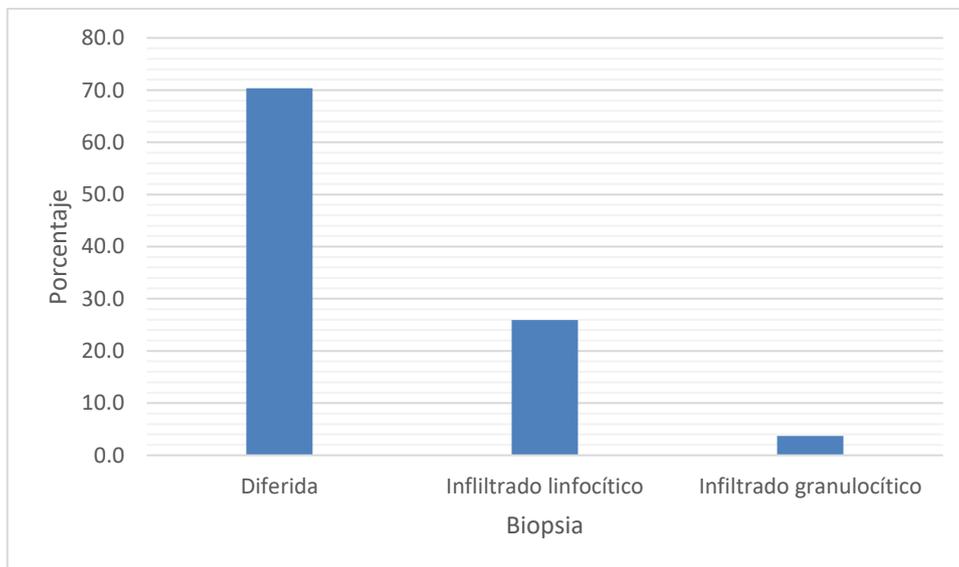


Tabla 7.

Anticuerpos C -ANCA en pacientes con vasculitis primarias según Expediente Clínico en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 22)

C-ANCA	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	17	77.3
Positivo	5	22.7
Total	22	100

En los 22 pacientes a los que se les realizó la prueba de C-ANCA, un 22.7% presentó un resultado positivo.

Gráfica 7

Anticuerpos C -ANCA en pacientes con vasculitis primarias según Expediente Clínico en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 22)

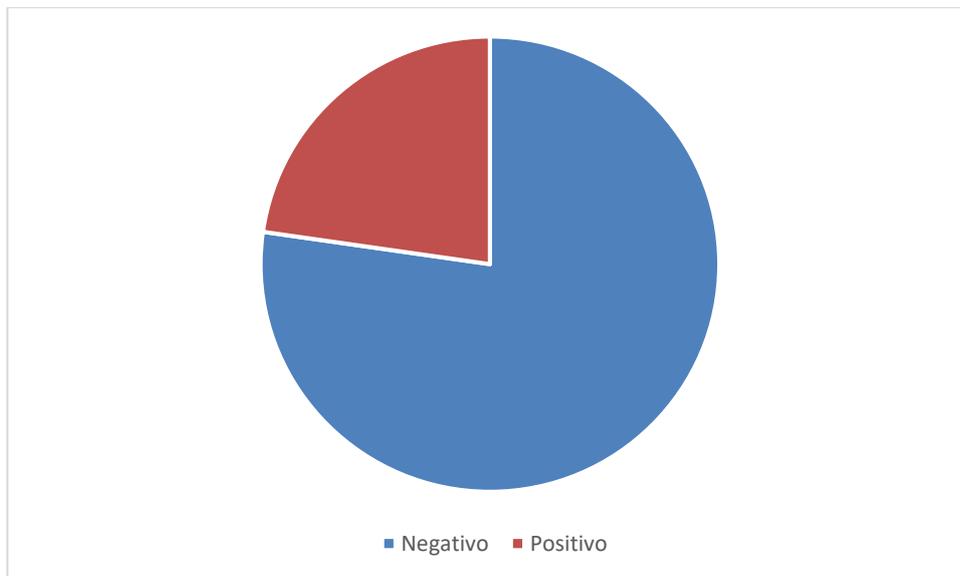


Tabla 8.

Anticuerpos P -ANCA en pacientes con vasculitis primarias según Expedientes Clínico en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 22)

P-ANCA	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	16	72.7
Positivo	6	27.3
Total	22	100

En los 22 pacientes a los que se les realizó la prueba de P-ANCA, un 27.3% presentó un resultado positivo.

Gráfica 8.

Anticuerpos P -ANCA en pacientes con vasculitis primarias según Expedientes Clínicos en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 22)

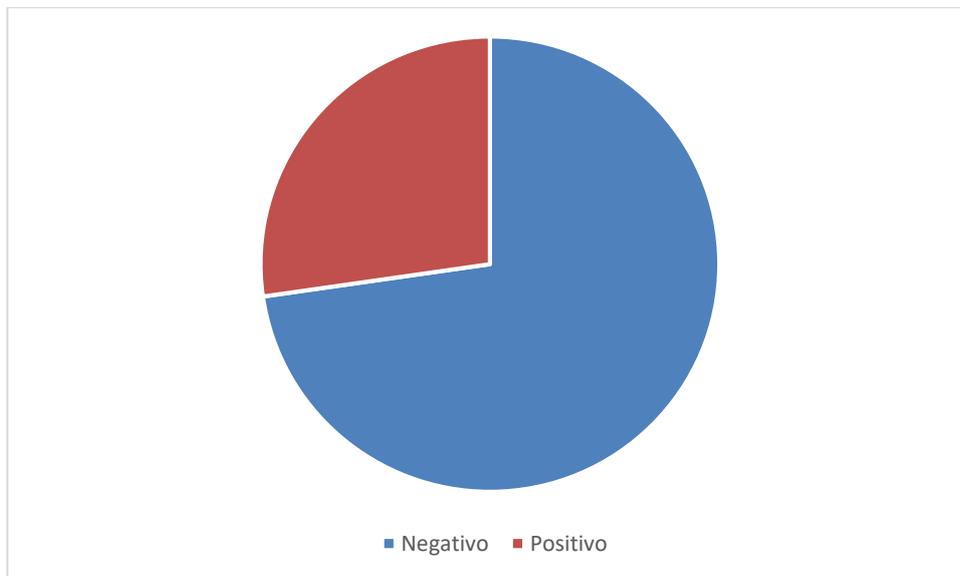


Tabla 9

Anticuerpos FANA en pacientes con vasculitis primarias según Expedientes Clínicos en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 21)

FANA	Frecuencia	Porcentaje válido
Negativo	20	95.2
Positivo	1	4.8
Total	21	100

En los 22 pacientes a los que se les realizó la prueba de FANA, solo un 4.8% presentó un resultado positivo.

Tabla 9.

Anticuerpos FANA en pacientes con vasculitis primarias según Expedientes Clínicos en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 21)

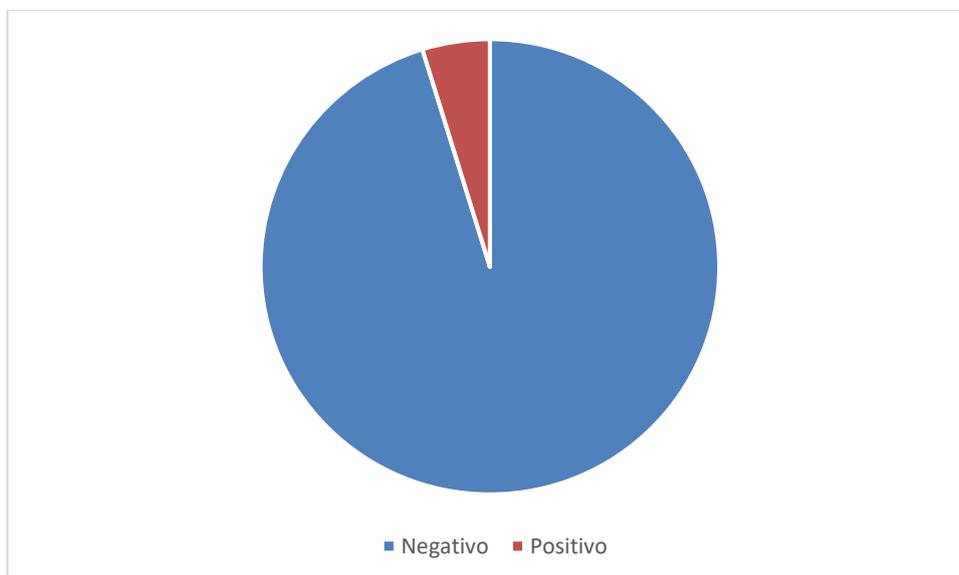


Tabla 10.

Manifestación clínica de las vasculitis primarias según Expediente Clínicos en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 27)

Manifestación clínica	Frecuencia	Porcentaje
Lesión dérmica	10	37.0
Uveítis	3	11.1
Falla renal	2	7.4
Hipertensión arterial	2	7.4
Síncope	2	7.4
Sinusitis crónica	2	7.4
Úlceras cutáneas	2	7.4
ECV isquémico	1	3.7
Estrechez glótica	1	3.7
Mono neuritis	1	3.7
Trombosis	1	3.7
Total	27	100.0

La manifestación clínica más frecuente fueron las lesiones dérmicas, presente en el 37% de los pacientes en los que se tuvo disponible esta información.

Gráfica 10.

Manifestación clínica de las vasculitis primarias según Expediente Clínicos en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 27)

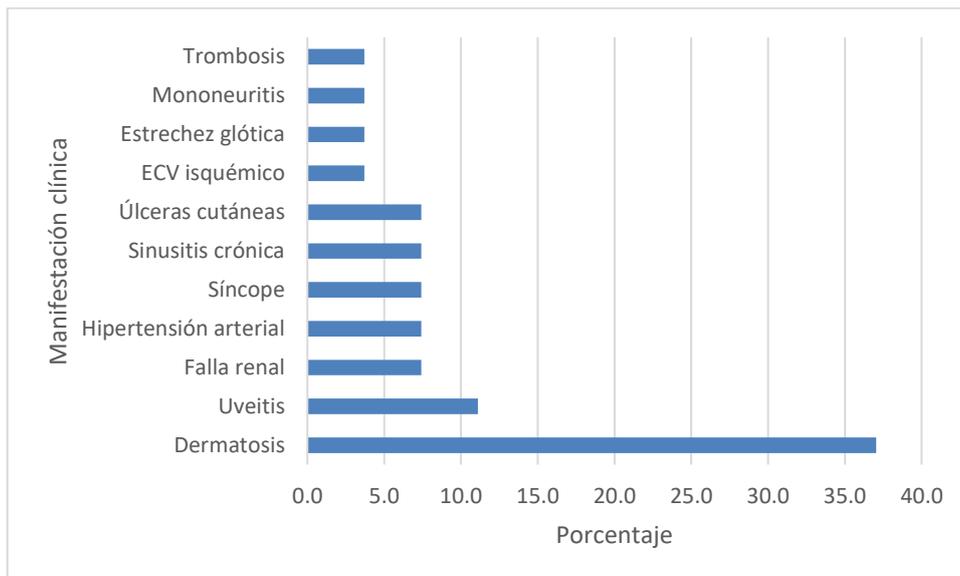


Tabla 11.

Sexo y clasificación de vasculitis según la clasificación de Chapell Hill pacientes con vasculitis primarias según Expedientes Clínicos y Resultados de Biopsias en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 153)

Sexo	Clasificación Chapell Hill			Total
	Pequeño vaso	Mediano vaso	Gran vaso	
Femenino	87	3	4	94
	92.6%	3.2%	4.3%	100.0%
Masculino	52	6	1	59
	88.1%	10.2%	1.7%	100.0%
Total	139	9	5	153
	90.8%	5.9%	3.3%	100.0%

Valor p, prueba de ji cuadrado = 0.149

La distribución del tipo de vasculitis por sexo fue similar.

Tabla 12.

Edad y clasificación de vasculitis según la clasificación de Chapell Hill pacientes con vasculitis primarias según expedientes Clínicos y Resultados de Biopsias en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 153).

Edad	Clasificación Chapell Hill			Total
	Pequeño vaso	Mediano vaso	Gran vaso	
Menos de 18 años	31	0	1	32
	96.9%	0.0%	3.1%	100.0%
18 a 35 años	59	2	2	63
	93.7%	3.2%	3.2%	100.0%
36 a 64 años	39	5	1	45
	86.7%	11.1%	2.2%	100.0%
65 años o más	10	2	1	13
	76.9%	15.4%	7.7%	100.0%
Total	139	9	5	153
	90.8%	5.9%	3.3%	100.0%

Valor p, prueba de ji cuadrado = 0.221

La distribución del tipo de vasculitis por edad fue similar.

Tabla 13.

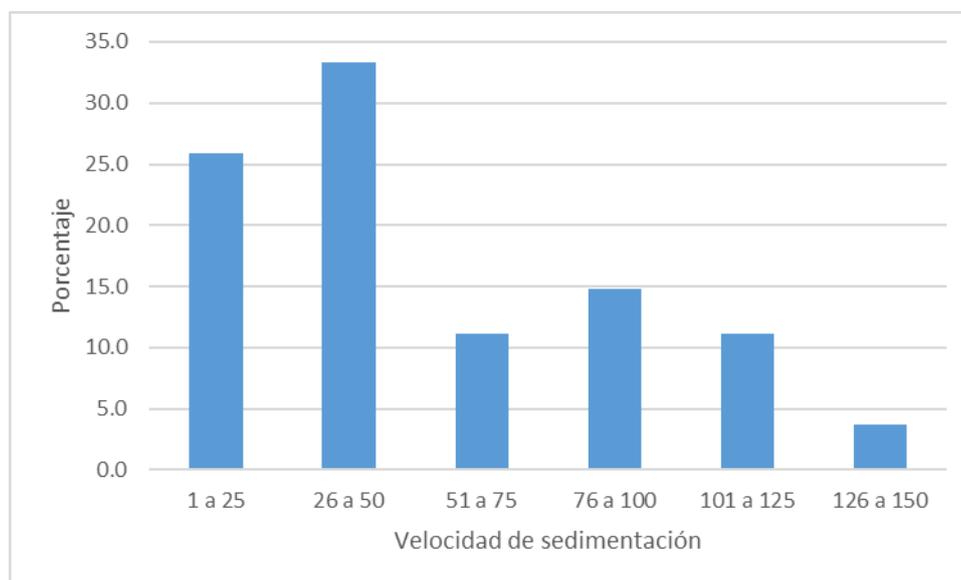
Velocidad de Sedimentación según los expedientes clínicos en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 27).

Velocidad de sedimentación	Frecuencia	Porcentaje
1 a 25	7	25.9
26 a 50	9	33.3
51 a 75	3	11.1
76 a 100	4	14.8
101 a 125	3	11.1
126 a 150	1	3.7
Total	27	100.0

Media = 55.04 ± 39.23

Grafica No. 11

Velocidad de Sedimentación según los expedientes clínicos en Hospital Roosevelt, enero 2000 a diciembre 2011 (n = 27).



VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

Se documentó un total de 126 vasculitis primarias autoinmune según el resultado de biopsia proporcionado por el departamento de Patología, y un total de 27 pacientes que se logró recuperar el expediente clínico del departamento de Reumatología del Hospital Roosevelt.

Se ha tenido dificultad para la clasificación de las vasculitis por lo que en 1994 se lleva el primer consenso de CHAPEL HILL, debido a los avances de la comprensión de las vasculitis se realizó un nuevo consenso en el 2012 para mejorar la nomenclatura, cambiar los nombres y añadir categorías importantes de vasculitis que no se incluyeron en 1994.⁽²⁸⁾ En el presente estudio la Vasculitis Leucocitoclástica representa el diagnóstico más frecuente con el 46.6% de todos los casos, principalmente biopsias.

En la nueva clasificación es una vasculitis de un solo órgano o *single-organ vasculitis (SOV)*⁽²⁸⁾ por sus siglas en inglés, seguidas de una Vasculitis inespecífica o llamada a finales del siglo XX leucomonocítica⁽¹⁸⁾ con un 28.8% de igual manera fueron principalmente de biopsias. Hay que tomar en cuenta que en los últimos años ha mejorado las técnicas y el equipo de análisis de biopsias por lo que el porcentaje de Purpura de Schonlein-Henoch, vasculitis leucocitoclásticas podría ser mayor.

Con respecto a las manifestaciones clínicas la principal fue la dermatosis en un 37 % de los pacientes a quienes se recuperó el expediente y el 100% de las biopsias de piel, por lo que sigue siendo las afecciones de la piel la principal sospecha de una vasculitis. Con respecto a las pruebas de Gabinete llama la atención que la Velocidad de Eritrosedimentación es positiva en más del 50% de los pacientes mientras del FANA solo fue positivo en 4.5% del total de expediente clínicos. Mientras tanto el P-ANCA Y C- ANCA fueron menos del 25% positivos. Siendo con alta especificidad para las vasculitis asociadas a ANCAS.

Estos datos no difieren de los reportes internacionales, donde las vasculitis de pequeño vaso son las principales vasculitis autoinmunes, no importando la etiopatogenia ya sea por formación de anticuerpos anti-neutrófilos o formación de inmunocomplejos. Con respecto a las vasculitis de grandes vasos es muy similar a lo encontrado en México, Colombia y Brasil ya que esta ocupó el segundo lugar en el estudio. Se debe tomar con cautela el resultado de las biopsias ya que muchas vasculitis de pequeño vaso histológicamente se manifiestan con leucocitoclasia.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La Vasculitis de pequeños vasos (antigua clasificación), fue la principal vasculitis primaria autoinmune en los expedientes clínicos y resultados de Biopsias.
- 6.1.2 La vasculitis Leucocitoclástica es la vasculitis primaria autoinmune más frecuente en el resultado de biopsia de piel.
- 6.1.3 La razón de feminidad fue de 1.36.
- 6.1.4 El rango de edad más frecuente fue el correspondiente a los pacientes entre 18 a 35 años (adultos jóvenes).
- 6.1.5 La velocidad de Sedimentación Glomerular sigue siendo un marcador valioso tanto para el diagnóstico y seguimiento.
- 6.1.6 La lesión dérmica fue la principal manifestación clínica de los pacientes con Vasculitis.
- 6.1.7 Muchas vasculitis primarias autoinmunes el diagnóstico es clínico y es respaldado por la pruebas serológicas y estudios de imágenes, siendo la biopsia un método invasivo que se debe tomar con cautela.
- La relación de sexo y edad con la clasificación de vasculitis no fue estadísticamente significativa.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Crear protocolos para el manejo de casos sospechosos y confirmados de Vasculitis.
- 6.2.2 Mejor manejo del expediente clínico a modo que esté disponible como una memoria de trabajo con los datos más relevantes.
- 6.2.3 Establecer una hoja de recolección de datos en patología que incluya más datos sobre el paciente.
- 6.2.4 Tener un mejor archivo de expedientes clínicos para la consulta de futuras investigaciones.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michael C. Sneller, Carol A. Langford, Anthony S Fauci. Síndrome de las Vasculitis. En: Harrison. Principios de medicina interna. 16 ed. México: McGraw-Hill; 2006: V.2 P. 2203 a 2214.
2. Jonh H. Stone. En: Cecil. Tratado de medicina interna. 23 ed. España: Elsevier; 2009: V2. P. 2049 a 2059.
3. Jonh H. Stone. Clasificación y epidemiología de las vasculitis sistémicas. En Kelley Tratado de Reumatología. 7 ed. España: Elsevier; 2006: V2 P 1350.
4. Alfredo Sanchez. Epidemiología de las Vasculitis Sistémicas Primarias en una Población Latinoamericana. Servicio de Reumatología. Hosp Nac Guillermo Almenara Irigoyen. Red Asistencial Almenara. Lima Perú 2005 [accesado el 6 de abril 2010] 2007 111: 361-366. Disponible en: www.scielo.org.com.
5. Savage C, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. Seminar. The Lancet 1997; 349: 553-58.
6. Richard Watts. Classification and epidemiology of the vasculitides. Barlliere Clinical Rheumatology UK 1997 11 (2). accesado el 1 de mayo de www.hinari.com.
7. Jonh Stone. Classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. Best practice & Research Clinical Rheumatology EEUU 2005 19(2) P 209-221.
8. R. Watts. Epidemiology of Vasculitis in Europe. Ann Rheum Dis 2001. BMJ. Accesado el 16 de abril 2010 en www.bmj.com.
9. David B. Hellman y Gene G. Hunder John. Arteritis de Células Gigantes y Polimialgia Reumática. En Kelley Tratado de Reumatología. 7 ed. España: Elsevier; 2006: V2 P 1357.
10. Iglesias Gamarra A, Coral P, Quintana G, et al. Historia de las vasculitis primarias en Latinoamérica. Revista Colombiana de Reumatología 2007 14(4) P 261-286.
11. Gonzales M, Garcia C. Systemic Vasculitides. Best practice & Research Clinical Rheumatology EEUU 2002 16(5) P 833-845.

12. Leonard H. Calabrese y George. Vasculitis asociadas con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos. En Kelley Tratado de Reumatología. 7 ed. España: Elsevier; 2006: V2 P 1371.
13. Pacheco R Daniel, Alvarez C María E. Avances en el diagnóstico de las vasculitis sistémicas. Rev. méd. Chile [revista en la Internet]. 1999 Oct [citado 2010 Jul 27]; 127(10): 1255-1263. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php>
14. John S.Sergent. Poliarteritis y procesos relacionados. En Kelley Tratado de Reumatología. 7 ed. España: Elsevier; 2006: V2 P 1393.
15. Keith T Rott, Emilio B. Gonzáles y Doyt L. Conn. Vasculitis de vasos pequeños cutáneos. En Kelley Tratado de Reumatología. 7 ed. España: Elsevier; 2006: V2 P 1420.
16. Richard A. Watt. Epidemiology of the vasculitides. Curr Opin Rheumatol. [revista en la Internet]. 2003 [citado 2010 jul 27]; 12(1): disponible en: www.hinari.com.
17. V. Jovaní Casano, C Fernández Carbadillo, VASCULITIS LEUCOCITOCLASTICA En: Enfermedades Reumáticas, Actualización SVR, edición 2013. Disponible en www.svreumatologia.com
18. E. EGEA, G. GARAVITO. Vasculitis Linfomonocítica, informe de casos. Acta medica Colombiana [revista en la Internet]. 1987 [citado 2016 Ago 31]; 12(5): disponible en: www.actamedicacolombiana.com
19. Ana Ruelas Villavicencio, Linda Garcia et al. Causas de vasculitis cutáneas en 59 paciente mexicanos. Experiencia de un centro de tercer nivel. Dermatología Rev Mex [revista en la Internet]. 2011 [citado 2016 Ago 31]; 55(6): disponible en: www.medigraphic.com
20. Jose Victor Corado, Ericka Julieta Morales. Tesis titulada "Determinación de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo(ANCA) en pacientes con patología tiroidea que asisten a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios" Guatemala 2011. Disponible en: www.biblioteca.usac.edu.gt.com

21. Nolle Butten. *Et al.* Anticytoplasmic autoantibodies: their immnodiagnostic value. *An Intern Med* 2000; 111: 28-40.
22. Lesavre Paul. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies antigen specificity. *Am J Kidney Dis* 1999; 18: 159-163.
23. Garcia, Onel. Et al. Enzimas generadoras de especies reactivas del oxígeno: Mieloperoxidasa. *Revisa Cubana Investigaciones Biomédicas.* 1998; 17(3):
24. Garcia, Roberto. Et al. Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo. *Acta bioquímica clínica latinoamericana.* 2005; 4(2) 561-566. Disponible en www.biodiagnostics.com.mx
25. Kokiuna E. Los ANCAS en las vasculitis ANCAS positivas. Generalidades y teorías de la acción patogénica de los ANCAS. *Rev Cub Med* 2003; 42(6). Disponible: www.geocities.com
26. Henry John. *El Laboratorio en el diagnóstico clínico.* 20 edición. Madrid, España 2005 (p. 991-998)
27. Sneller MC, et al. Pathogenesis of vasculitis síndromes. *Med Clin North am* 2003; 81: 221-226.
28. J.C Jennette, R.J Falk et al, 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *ARTHRITIS Y RHEUMATISM* vol. 65, No. 1 January 2013 pp 1-11 2013.

VIII. ANEXOS

8.1 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

PARA RESULTADOS DE BIOPSIA:

No. DE REGISTRO: _____ EDAD: _____ SEXO: _____

PROCEDENCIA: _____

VASCULITIS	SI	NO
Arteritis de takayasu		
Arteritis temporal		
Poliarteritis Nudosa		
Enfermedad de Kawasaki		
Vasculitis Leucocitoclástica		
Granulomatosis de Wegener		
Polivascularitis microscópica		
Síndrome de Churg-Straus		

PARA EXPEDIENTE CLINICO

VASCULITIS	SI	NO
Arteritis de takayasu		
Arteritis temporal		
Poliarteritis Nudosa		
Enfermedad de Kawasaki		
Vasculitis Leucocitoclástica		
Granulomatosis de Wegener		
Polivascularitis microscópica		
Síndrome de Churg-Straus		

VS: _____ FANA _____ P-ANCA: _____ C-ANCA: _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "Vasculitis Autoinmunes Primarias" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.