

VASCULITIS. UNA REVISIÓN

Hugo Andrés Miranda*, Jaime Alberto Nates**,
Martha Isabel Rentería***

RESUMEN

La entidad nosológica catalogada como vasculitis abarca una gran cantidad de síndromes clínicos con diversas etiologías y diversas manifestaciones clínicas y esto representa un verdadero reto para el clínico. Del conocimiento que tengamos de estas entidades, sus manifestaciones clínicas y el posible origen fisiopatológico depende el manejo que se haga de ellas.

Este tipo de entidades cursa con una serie de repercusiones a diferentes niveles, con un compromiso orgánico que afecta notablemente la calidad de vida del paciente.

La revisión que se presenta pretende mostrar los aspectos generales de este grupo de enfermedades desde un punto de vista clínico - patológico que nos permita orientar su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: vasculitis, reumatología, inmunología, inflamación, vasos sanguíneos, antígeno, anticuerpo

DEFINICIÓN

La vasculitis se define como la lesión inflamatoria vascular, que puede acompañarse o no de necrosis de la pared de los vasos sanguíneos, con repercusiones a diferentes niveles dependiendo de los vasos afectados y de su grado de compromiso. Este proceso puede afectar a cualquier vaso independiente de su calibre y localización, y ser la expresión de una enfermedad sistémica o al contrario, la causa de otras enfermedades. Puede estar limitado a un solo órgano o afectar a varios de manera simultánea.

ETIOLOGÍA

La etiología de estos síndromes es incierta. Se han planteado muchas teorías, pero en la mayoría se atribuye a fenómenos inmunitarios que generan un tipo de respuesta que hace que el organismo responda contra sí mismo. Esto permite incluir a la vasculitis dentro de las enfermedades por complejos inmunes.

El siguiente cuadro relaciona algunos de los posibles agentes etiológicos que se han postulado.

* Estudiante de Medicina Interna IV, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

** Médico Internista, Reumatólogo. Docente Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

*** Médica Patóloga. Docente Departamento de Patología, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

Posible agente etiológico *	Proceso en el que se ha implicado
Antígeno de la Hepatitis B	Poliarteritis nodosa
Antígeno de la Hepatitis C	Crioglobulinemia mixta esencial
Parvovirus B 19	Granulomatosis de Wegener Poliarteritis nodosa Enfermedad de Kawasaki

* Se ha encontrado el antígeno formando parte de los complejos inmunes circulantes.

PATOGENIA

Como se dijo antes, una de las teorías más fuertes apunta a la mediación de complejos inmunes con su depósito en las paredes de los vasos.

Los complejos inmunes no necesariamente se depositan en los vasos sanguíneos y producen vasculitis, así muchos pacientes con vasculitis activa no tienen demostración de complejos inmunes circulantes.

POSIBLES MECANISMOS PATOGENICOS DE LA LESIÓN VASCULAR EN LOS SÍNDROMES VASCULITICOS

Mecanismos inmunitarios

- Formación in situ o depósito de inmunocomplejos en las paredes de los vasos sanguíneos que dan lugar a las reacciones clásicas tipo Arthus e involucran lesiones directas mediadas por anticuerpos dirigidos contra las células endoteliales y otros componentes de los tejidos. El depósito de complejos antígeno-anticuerpo produce la activación del complemento por la vía clásica y la alterna con migración y activación de leucocitos y células endoteliales. Figura 1.
- Citotoxicidad dependiente de anticuerpos dirigida contra los vasos sanguíneos.
- Linfocitos T citotóxicos dirigidos contra componentes de los vasos sanguíneos.
- Mecanismos inducidos por las citocinas (IL-1 y FNT α): expresión por las células endoteliales de moléculas de adherencia para los leucocitos; inducción de la secreción de citocinas por las células endoteliales; efectos procoagulantes; neutrófilos estimulados a la degranulación inducida por los ANCA.

- Lesión provocada por los productos de activación del complemento en ausencia de complejos inmunes. Estos productos interactúan con las células endoteliales activadas por citoquinas como IL-1 o el TN α a por medio de productos de la cascada del complemento, C1q y C5b-9, o a través de anticardiolipinas o anticuerpos de células endoteliales como en la reacción tipificada en la lesión Shwartzman que produce leucotrombosis por agregación de neutrófilos mediada por las moléculas de adhesión.
- Lesión de los vasos sanguíneos mediada por los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA).
- Formación de granulomas en la pared vascular o en las inmediaciones de los vasos sanguíneos.

Mecanismos no inmunitarios

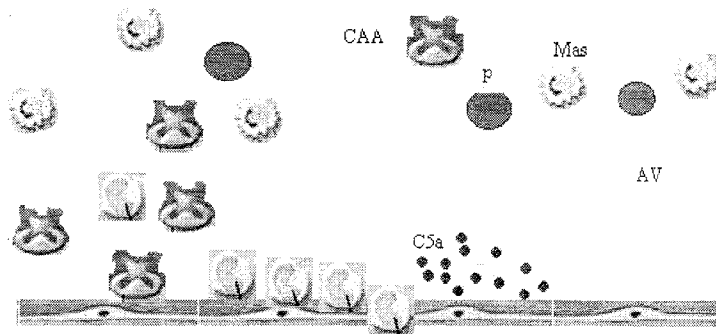
- Infiltración de la pared vascular o del tejido circundante por agentes microbianos.
- Invasión directa de los vasos sanguíneos por células neoplásicas.
- Mecanismos desconocidos.

ASPECTOS PATOGENICOS DE RELEVANCIA

Anticuerpos Anticitoplasma de los Neutrófilos (ANCA)

Son anticuerpos dirigidos contra ciertas proteínas del citoplasma de los neutrófilos. Están en un elevado porcentaje en los pacientes con vasculitis generalizadas, especialmente en la granulomatosis de Wegener, en los pacientes con glomerulonefritis necrosante y con formación de medias lunas.

Los ANCA se pueden dividir de acuerdo con la diana de los anticuerpos en:



Se forman complejos antígeno anticuerpo(CAA)que se depositan en los vasos. La permeabilidad de los vasos aumenta por acción de las aminas vasoactivas(AV)liberadas por las plaquetas (p) o los mastocitos (Mas)consecutivamente a mecanismos desencadenados por la IgE. El depósito de los complejos produce activación de los factores del complemento, especialmente CSa con un efecto quimiotáctico intenso para los neutrófilos. Seguidamente, estas células infiltran las paredes de los vasos, fagocitan los complejos inmunes, y liberan enzimas intracitoplasmáticas que lesionan la pared vascular. Cuando este proceso se vuelve subagudo o crónico, las células mononucleares infiltran las paredes de los vasos.

Figura 1. Aspectos fisiopatológicos en la vasculitis. El resultado de este proceso es la disminución de la luz de los vasos seguida de lesiones isquémicas en los tejidos.

CLASIFICACION DE ACUERDO CON LOS VASOS COMPROMETIDOS

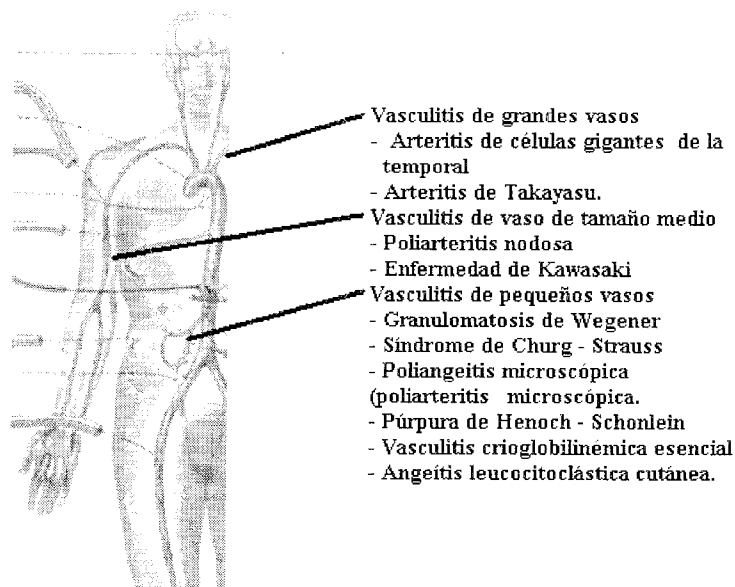


Figura 2.

- ANCA (c) citoplásmico. El principal antígeno es la proteinasa-3 que es una proteinasa de serina neutra de 29-kDa que se encuentra en las granulaciones azurófilas de los neutrófilos. Más del 90% de los pacientes con granulomatosis de Wegener y con glomerulonefritis en actividad tienen ANCA C positivo.
- ANCA (p) perinuclear. La diana es la enzima mieloperoxidasa y raras veces la elastasa. Se ha detectado en porcentajes variables en pacientes con panarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de sobreposición, glomerulonefritis con formación de medias lunas y síndrome de Goodpasture, así como en algunos pacientes con granulomatosis de Wegener.

En el estudio de un paciente con vasculitis, la determinación de los títulos de ANCA puede ser útil, pero el diagnóstico definitivo lo hace la biopsia del tejido afectado, con la evidencia de daño vascular

Productos de degradación del complemento

Existe una vía de lesión vascular independiente del depósito de inmunocomplejos y que ofrece dificultades al clínico ya que estos pacientes están clínica y serológicamente estables pero tiene la enfermedad latente. Puede darse el caso que después de la terapia con esteroides se normalicen C3 y C4, pero permanezcan elevados los niveles de C3a, C5a, C5b-9 y factores Ba y Bb de la vía alterna que pueden causar lesión tisular por varios mecanismos:

- C3a activa mastocitos, basófilos y plaquetas (quimiotaxis).
- C5a Activa neutrófilos y monocitos(quimiotaxis).
- C5b-9 es un complejo de membrana que puede causar lisis celular completa o promover activación endotelial y producción de moléculas de adhesión en ausencia de lisis.
- MC5b-0 causa lisis celular y activación de células endoteliales.

Papel de la infección

Como se mencionó anteriormente, se han encontrado títulos de anticuerpos circulantes en el estudio de pacientes con estas afecciones. Se presume que este tipo de agentes puedan contribuir en la génesis de la enfermedad generando procesos de autoinmunidad, inmunidad cruzada, o reacciones de hipersensibilidad o por la acumulación de anticuerpos per se.

PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Es una inflamación de las arterias de mediano y gran calibre. Se ha llamado también arteritis temporal o arteritis craneal y afecta de forma característica a una o más ramas de la carótida, especialmente a la temporal. Sin embargo, esta enfermedad es generalizada y puede afectar a otras arterias situadas en muchos lugares.

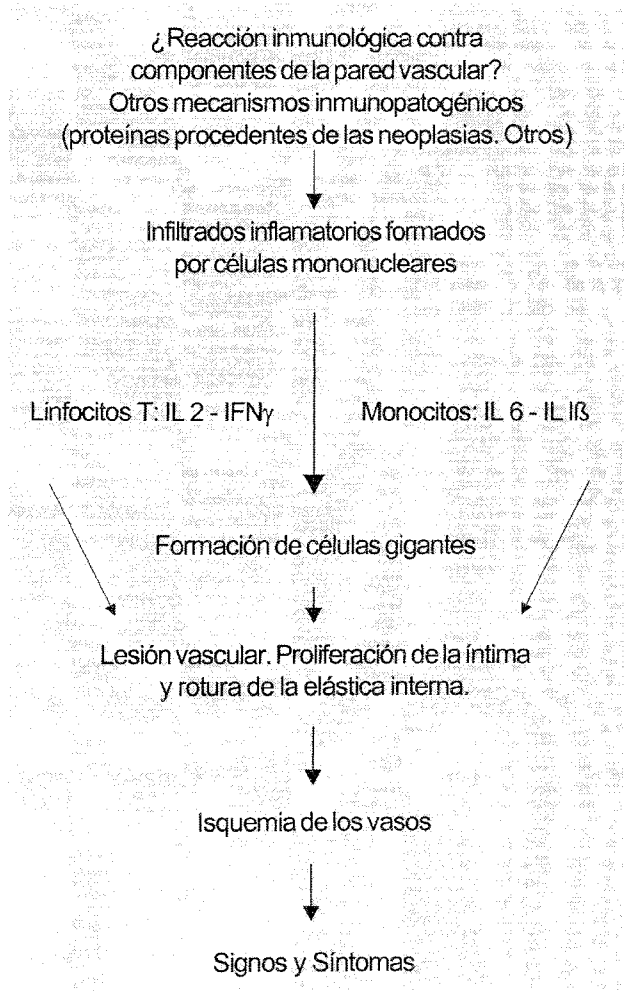
Epidemiología

Incidencia: Elevada en países escandinavos y en las regiones de Estados Unidos donde abunda la población procedente de estos países. La menor incidencia está en el sur de Europa. La incidencia anual en individuos de 50 o más años de edad oscila entre 0.49 y 23.3 casos por 100. 000 habitantes.

Aparece casi exclusivamente en mayores de 55 años, aunque se conocen casos de personas de 40 años o menos. Es más frecuente en mujeres que en hombres y en personas de raza blanca, raro en la raza negra. En nuestro medio con el mestizaje, también podemos ver arteritis de la temporal.

Se ha descrito acumulación de casos en una misma familia asociados al HLA - DR4. Los estudios genéticos han demostrado que se asocia a los alelos del locus HLA - DRB1, especialmente a las variedades del HLA - DRB1*04.

Patogenia



Morfología

- Lesiones granulomatosas repletas de células gigantes. A menudo se relacionan con porciones de una membrana elástica interna afectada.
- Infiltración leucocitaria inespecífica (linfocitos y eosinófilos) a lo largo de la pared arterial.
- Fibrosis de la íntima, habitualmente sin rotura morfológicamente evidente de la lámina elástica interna.
- Las células gigantes están presentes en sólo dos tercias partes de los casos de arteritis de la temporal y puede que sea necesario examinar muchas secciones histológicas antes de detectar una.
- En los vasos afectados es común la formación de trombos, pudiendo ir seguida de obliteración de la luz u organización y recanalización.
- En las fases de curación la arteria sufre un proceso de cicatrización que puede ser difícil de diferenciar de los cambios del envejecimiento, y puede constituir una cuerda fibrosa con la luz obliterada.

Manifestaciones clínicas

Complejo fiebre, anemia, VSG elevada y cefalea en un paciente anciano. Otras manifestaciones frecuentes son malestar, anorexia, pérdida de peso, sudores y artralgias.

Síndrome de polimialgia reumática: Rigidez, dolores sordos y mialgias en el cuello, hombros, región lumbar, caderas y muslos.

Si se afecta la arteria temporal, el síntoma más importante es la cefalea, que puede asociarse a una arteria engrosada, con nódulos palpables y dolorosa al contacto y la presión, que conserva las pulsaciones al comienzo del proceso, pero que finalmente terminan ocluyéndose. También dolor en la piel cabelluda y claudicación de la mandíbula y la lengua. Es importante la afectación ocular con neuritis óptica capaz de producir síntomas visuales e incluso una ceguera de aparición brusca en algunos casos e irreversible.

Se ha descrito claudicación de los miembros, ictus apopléticos, infarto de miocardio, aneurismas y disección aórtica y afección de diversas vísceras.

La arteritis de células gigantes se ha visto comprometiendo arterias pulmonares y otros vasos viscerales en ausencia de compromiso de la arteria temporal.

Laboratorio

- VSG elevada.
- Anemia normocrómica o ligeramente hipocrómica
- Alteraciones de la función hepática - Fosfatasa alcalina elevada
- Aumento de la Ig G y complemento.
- Las enzimas que indican lesión muscular, como la creatinina, no se elevan.

Diagnóstico

Cuadro clínico típico: Fiebre, anemia, VSG elevada con o sin síntomas de polimialgia reumática en un paciente anciano.

Diagnóstico confirmatorio: Biopsia de la arteria temporal. La afectación puede ser segmentaria y por este motivo la biopsia debe ser selectiva y se deben hacer cortes seriados de la muestra. Debe practicarse lo antes posible cuando haya síntomas oculares y el tratamiento debe ser inmediato, aun antes de tener el resultado de la biopsia.

La biopsia de la arteria temporal es un procedimiento sumamente bien tolerado por los pacientes. En algunos casos puede quedar una pequeña cicatriz después de la biopsia. Las complicaciones son escasas. Figura 3.

Tratamiento

- Prednisona 1mg/Kg. diarios durante un mes aproximadamente, seguido de un descenso paulatino hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 7.5 a 10 mg diarios.
- Para evitar los efectos secundarios se puede ensayar glucocorticoides interdiarios, pero solamente después de la remisión con la dosificación diaria.

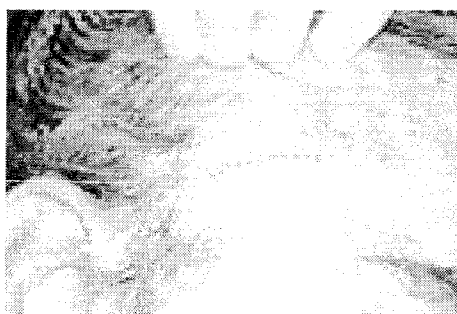


Figura 3. Lugar de la biopsia de la arteria temporal.

- Síntomas oculares: tratamiento agresivo para prevenir las complicaciones.
- Para evitar recaídas el tratamiento debe ser por 1 ó 2 años
- La VSG indica la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Pronóstico: Es bueno y la mayoría de pacientes logra una remisión completa que a veces se mantiene después de suspender el tratamiento.

POLIARTERITIS NODOSA

Es una vasculitis necrosante generalizada de las arterias musculares de tamaño mediano y pequeño que se caracteriza por afectar las arterias renales y viscerales. Existen las siguientes variedades:

- Poliarteritis nodosa clásica (forma macroscópica): Hay una inflamación necrotizante de las arterias de tamaño pequeño o mediano que afecta de forma típica a los

vasos renales viscerales. No afecta a las arterias pulmonares, aunque los vasos bronquiales pueden estar lesionados; no hay granulomas, eosinofilia importante ni diátesis alérgica.

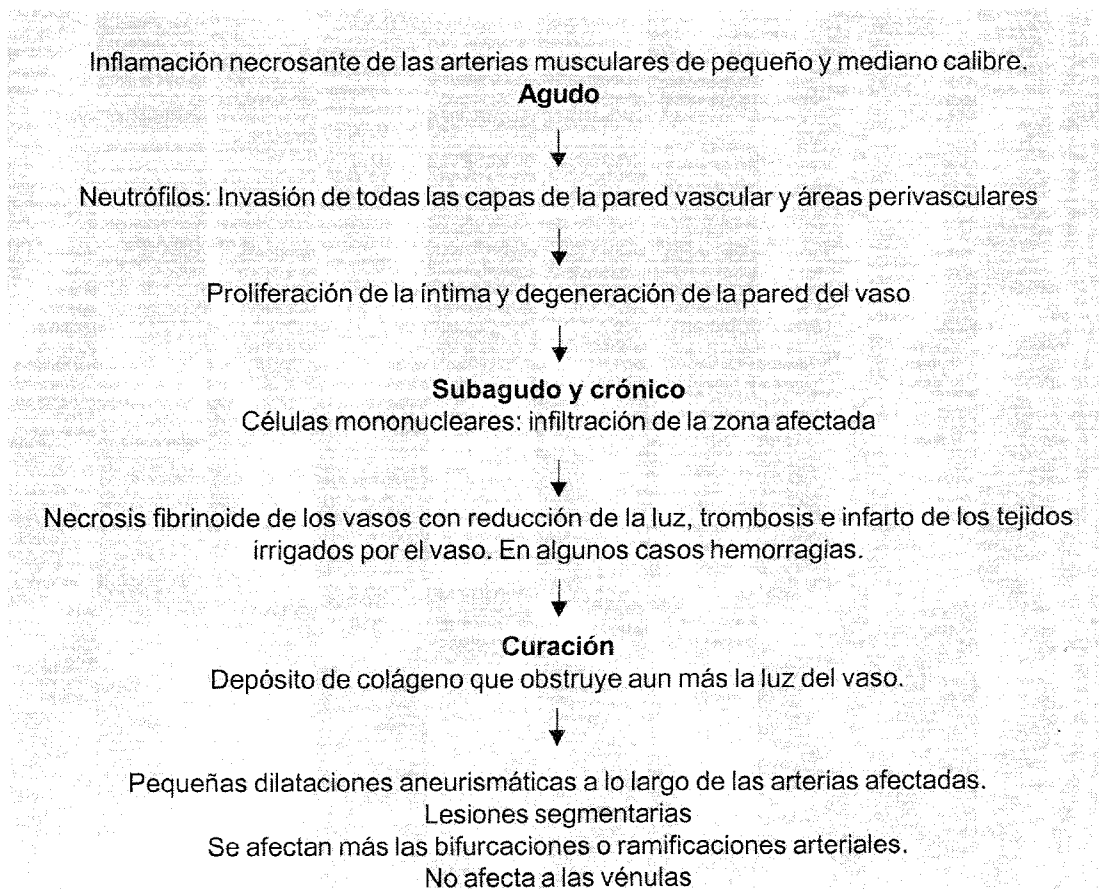
- Poliangiitis microscópica: Cursa con pocos complejos inmunes y afecta a pequeños vasos. A diferencia de la PAN clásica es muy frecuente la glomerulonefritis y a veces aparece capilaritis pulmonar.

Epidemiología

La incidencia y prevalencia se describen juntas y con otras vasculitis por lo cual es difícil precisar la epidemiología de la PAN clásica.

Estas dos enfermedades son poco frecuentes. La PAN clásica es menos frecuente que la poliangeítis microscópica, su edad de inicio es a los 48 años y la proporción hombre - mujer es de 1.6 : 1.

Patogenia



PAN clásica

Se han propuesto muchos modelos tratando de dilucidar el origen de esta patología y se ha encontrado que:

- 20% - 30% tienen antígenos de la hepatitis B y se pueden aislar complejos inmunes circulantes formados por Ig y antígeno de la hepatitis B.
- Por inmunofluorescencia puede demostrarse la existencia de HVB Ig M y complemento en las paredes de los vasos.
- 5% de los pacientes con PAN pueden tener VHC.
- Se asocia con la leucemia de células peludas.

Morfología

- Se afectan las arterias viscerales principales (renal 85%, coronaria 75%, hepática 65%, mesentérica 50%).
- Las lesiones afectan a segmentos muy localizados de los vasos con predilección por los puntos de ramificación y las bifurcaciones.
- Con frecuencia hay trombosis intravascular en el cuadro agudo.
- La erosión segmentaria con debilitamiento de la pared arterial debido al proceso inflamatorio puede causar una dilatación aneurismática o una rotura aneurismática que, clínicamente se percibe como un nódulo palpable y puede demostrarse por arteriografía.
- El deterioro de la perfusión da origen a ulceraciones, infartos, atrofia isquémica o hemorragias en las áreas irrigadas por estos vasos. Eso puede demostrar la patología.
- Los cambios microscópicos en los vasos pueden dividirse en:
 - Agudo: Necrosis fibrinoide que puede extenderse para afectar a todo el grosor de la pared arterial, especialmente en arterias pequeñas. La necrosis se caracteriza, por lo general, en afectar sólo una parte de la circunferencia. En la pared vascular y alrededor de ella, pueden existir numerosos leucocitos incluyendo neutrófilos, eosinófilos y células mononucleares.
 - De curación: Las lesiones de curación se caracterizan por la formación de cicatrices transmurales que coexisten con el proceso necrotizante. El infiltrado leucocitario contiene grandes cantidades de macrófagos y células plasmáticas, la trombosis se hace localizada y la fibrosis puede extenderse hasta la adventicia circundante.
 - Curado: Las lesiones muestran un engrosamiento fibrótico intenso de la pared arterial afectada. Las tinciones del tejido elástico muestran a menudo una pérdida o fragmentación de la elástica interna y su sustitución por tejido fibroso. Todos los estadios pueden coexistir dentro del mismo vaso o en vasos diferentes. Figura 4.

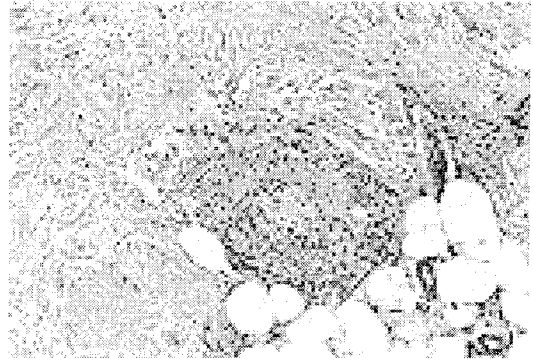


Figura 4. Vista de alto poder de una arteria vasculítica localizada en la unión entre la dermis y el tejido celular subcutáneo.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas pueden dividirse en:

- Síntomas y signos inespecíficos.
- 50% fiebre, pérdida de peso y malestar.
- Síntomas vagos: debilidad, malestar, cefalea, dolores abdominales y mialgias principalmente en las piernas.
- Molestias específicas relacionadas con la afectación vascular de un determinado órgano.

La afectación específica de los diferentes órganos o sistemas y la patología originada en ese proceso se resumen en la tabla 1.

Laboratorio

- No hay pruebas serológicas.
- 75% de los pacientes cursan con leucocitosis y neutrofilia.
- Eosinofilia raras veces. Cuando hay cifras elevadas sugiere el diagnóstico de granulomatosis y angieítis alérgica.
- Anemia (propia de las enfermedades crónicas), con VSG elevada.
- Alteraciones de laboratorio específicas de la lesión de un órgano determinado.
- Hipergammaglobulinemia.
- Antígenos de HVB o HVC positivos.
- ANCA positivos, especialmente ANCA - p.
- Arteriografía: Aneurismas de arterias musculares de pequeño y mediano calibre en riñones y vísceras abdominales.

TABLA 1.

Órgano o sistema	Manifestaciones clínicas
Riñón	Insuficiencia renal, hipertensión.
Musculoesquelético	Artritis, artralgias, mialgias.
SNC	ACV, alteración del estado mental, convulsiones.
SNP	Neuropatía periférica, Mononeuritis Múltiple
Aparato digestivo	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, hemorragias, infarto y perforación intestinal, colecistitis, infarto hepático, infarto pancreático.
Piel	Erupciones, púrpura, nódulos, infartos subcutáneos, lívido reticularis, fenómeno de Raynaud.
Corazón	Insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, pericarditis
Genitourinario	Dolor testicular, ovárico, epididimitis.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en las muestras de biopsia de los tejidos afectados. Si el lugar es de difícil acceso se demuestra el daño vascular por angiografía, en la que se puede ver aneurismas en las arterias de pequeño y mediano calibre en la circulación hepática, renal y visceral. Los aneurismas no son patognomónicos de esta afección; a veces solo se pueden evidenciar segmentos de estenosis y obliteración de los vasos.

La biopsia de los órganos que producen síntomas como las lesiones nodulares de la piel, el dolor de los testículos y de las lesiones musculares es el mejor método diagnóstico, mientras que las biopsias ciegas de órganos asintomáticos suelen ser negativas.

Si hay una vasculitis de pequeños vasos, especialmente en el contexto de una glomerulonefritis y capilaritis pulmonar, se puede distinguir la poliangeitis microscópica de la PAN clásica.

La biopsia de piel debe ser lo suficientemente amplia como para incluir la dermis profunda y así optimizar el diagnóstico. Figura 5.



Figura 5. Biopsia de piel en PAN.

Pronóstico

Sin tratamiento es ominoso, hay brotes de reactivación aguda que acaban deteriorando paulatinamente todos los órganos. La muerte puede ser por insuficiencia renal o complicaciones gastrointestinales (infarto y perforación intestinal).

La hipertensión arterial refractaria es factor de riesgo cardiovascular y agrava aun más el daño renal y del SNC.

La supervivencia a 5 años en los pacientes sin tratar es de 13% y sube a 40% con el tratamiento con glucocorticoides, esto en pacientes sin infección por el virus de la hepatitis B.

Tratamiento

- Se han reportado buenos resultados combinando prednisona 1mg/Kg./día con ciclofosfamida. Hasta 90% de remisiones a largo plazo.
- Vidarabina (agente antiviral) y recambio de plasma con o sin glucocorticoides.
- IFN a y recambio de plasma.
- Manejo de la hipertensión arterial. Previene las complicaciones a largo plazo.

ARTERITIS DE TAKAYASU

Es una enfermedad inflamatoria y estenosante de las arterias de grueso calibre que muestra gran predilección por el cayado aórtico y sus ramas. Se conoce también como el síndrome del cayado aórtico.

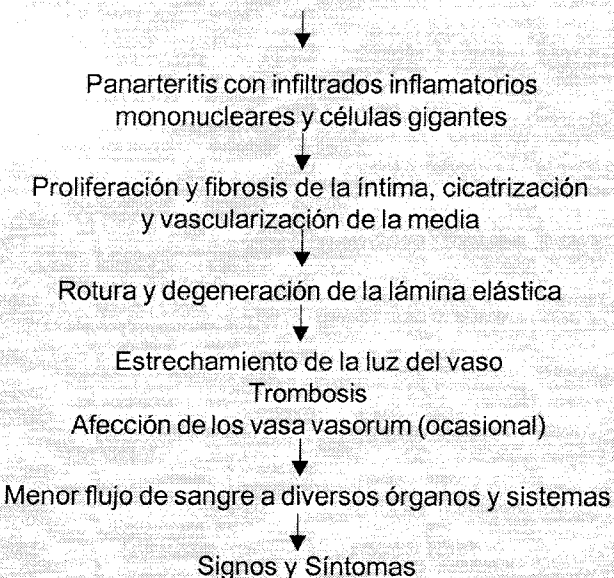
Epidemiología

Es rara, menos frecuente que la arteritis de células gigantes. Es más prevalente en las adolescentes y mujeres jóvenes. Aunque se observa más a menudo en Oriente, no respeta a ninguna raza ni región geográfica. Se ha descrito la asociación de la enfermedad con el HLA - DR2, MB1 en Japón y con el HLA - DR4, MB3 en Estados Unidos.

Patogenia

Afectación de arterias de tamaño grande, con mayor preferencia por el arco aórtico y sus ramas. También se pueden afectar las ramas de la arteria pulmonar.

Mecanismos inmunogénicos y anticuerpos circulantes



Morfología

Por lo general, esta patología afecta al arco aórtico pero en un tercio de los casos afecta al resto de la aorta y a sus ramas, y en algunos casos está limitada a la aorta torácica descendente y a la aorta abdominal.

Macroscópico

Los cambios morfológicos comprenden, en la mayor parte de los casos, un engrosamiento irregular de la pared aórtica con plegamiento de la íntima. Cuando se afecta el arco aórtico, los orificios de las arterias principales de la porción superior del cuerpo pueden estar intensamente es-

trechados o incluso obliterados por el engrosamiento de la íntima siendo responsable de la designación "enfermedad sin pulsos".

Histología

Los cambios precoces consisten en infiltrado mononuclear adventicial con revestimiento perivascular de los vasa vasorum.

Posteriormente puede haber una inflamación mononuclear intensa de la media, acompañada en algunos casos por cambios granulomatosos, repleta de células gigantes de Langhans y necrosis central.

Los cambios morfológicos pueden ser indistinguibles de los de la arteritis de células gigantes. Además, la descripción de Takayasu se basa, principalmente, en los datos clínicos, incluyendo la edad del paciente. Los estadios tardíos muestran una fibrosis extensa de la media y un intenso engrosamiento de la íntima por parte de las células musculares lisas y la matriz extracelular asociada.

Manifestaciones clínicas

Síntomas generales tempranos: Malestar, fiebre, sudoración nocturna, artralgias, anorexia, pérdida de peso. Se pueden adelantar a la lesión arterial.

Lesión arterial: Dolor procedente de los vasos afectados, claudicación en miembros superiores e inferiores.

Tardíos: Síntomas consecutivos a la isquemia. Disminución o ausencia de los pulsos especialmente a nivel de la subclavia. También puede haber hipertensión arterial. Ver tabla 2.

Laboratorio

- VSG elevada ocasionalmente.
- Anemia ligera.
- Niveles elevados de inmunoglobulinas.

Diagnóstico

Historia de mujer joven que presenta disminución o abolición del pulso arterial y soplos arteriales. La arteriografía tiene signos tales como irregularidad de las paredes arteriales, estenosis, dilataciones postestenóticas, formación de aneurismas, oclusiones y aumento de la circulación

colateral. Se debe realizar una aortografía completa, salvo que exista contraindicación por el riñón, con el fin de visualizar totalmente la distribución y severidad de las lesiones arteriales. Figuras 6 y 7.

La demostración histopatológica de los vasos inflamados es otro dato confirmatorio, sin embargo, pocas veces es fácil obtener tejido para su diagnóstico.

TABLA 2.
MANIFESTACIONES CLÍNICAS LOCALIZADAS

Arteria afectada	% alteraciones arteriográficas	Manifestaciones clínicas
Subclavia	93%	Claudicación de los brazos, fenómeno de Raynaud.
Carótida común	58%	Trastornos visuales, cefalea.
Aorta abdominal	47%	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Renales	38%	Hipertensión, insuficiencia renal
Cayado y raíz de la aorta	35%	Insuficiencia aórtica, insuficiencia cardíaca congestiva
Vertebrales	35%	Alteraciones visuales, mareos
Eje celiaco	18%	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Mesentérica superior	18%	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Iliacas	17%	Claudicación de las piernas
Pulmonares	10-40%	Dolor torácico atípico, disnea
Coronarias	<10%	Dolor torácico, infarto de miocardio.

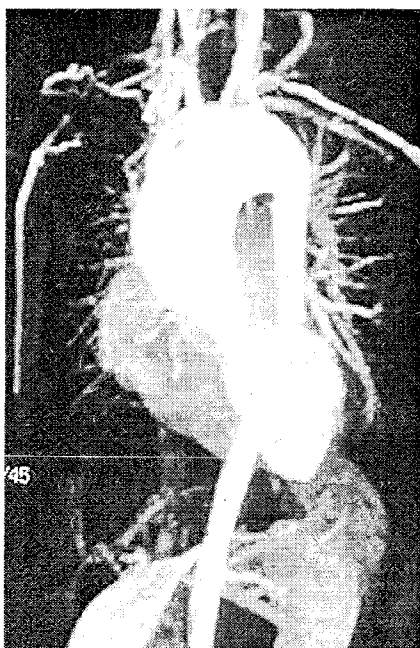


Figura 6.



Figura 7.

Tratamiento

Los glucocorticoides en dosis de 40 a 60 mg/día de prednisona alivian los síntomas, pero no está demostrado que mejoren la supervivencia.

Se mejora la morbimortalidad secundaria a los ictus apopléticos, la hipertensión por la estenosis de las arterias renales y mejorando el riego sanguíneo combinando los glucocorticoides en la fase sintomática aguda, con un tratamiento quirúrgico, más angioplastia de los vasos estenosados. Esto hace que la mortalidad baje al 10%.

En los pacientes con síntomas refractarios al tratamiento con glucocorticoides se han obtenido buenos resultados con metotrexato en dosis de hasta 25 mg por semana.

Complicaciones y pronóstico

Las complicaciones están relacionadas con la distribución de los vasos afectados. La muerte puede producirse por ICC o ACV y oscila entre 10% y 75%. Puede haber remisiones espontáneas.

SÍNDROME DE KAWASAKI

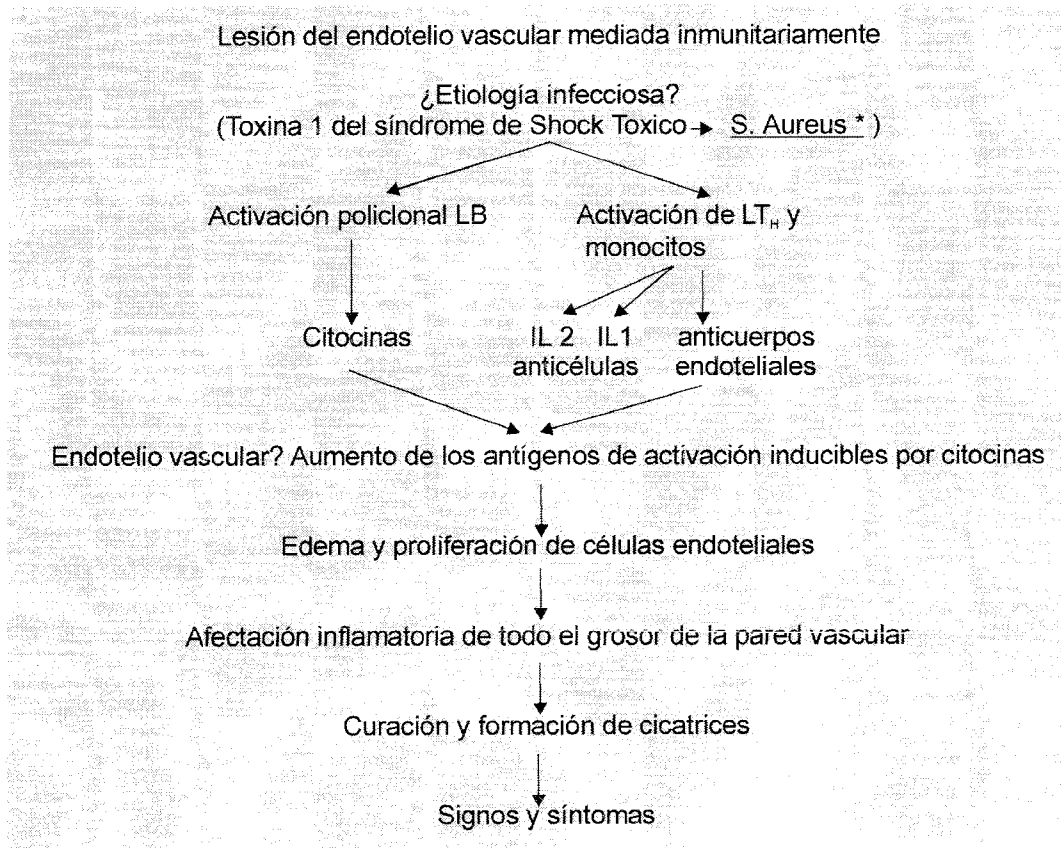
Es una enfermedad aguda y febril de los niños que afecta a muchos sistemas corporales. Se llama también síndrome ganglionar mucocutáneo. Afecta a arterias de tamaño grande, mediano y pequeño, y a menudo a las arterias coronarias.

Epidemiología

Es común en niños pequeños y lactantes (el 80% menores de 4 años). La incidencia más alta está entre los 6 y los 12 meses de edad con un índice en disminución durante la primera década de la vida.

Es epidémica en Japón y es también frecuente en niños con ancestros japoneses. Se ha encontrado en Hawai y de manera creciente en Estados Unidos. Es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños en Estados Unidos.

Patogenia



* También se han implicado la enterotoxina B estafilocócica (SEB) y C (SEC) y las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas.

Morfología

- Necrosis e inflamación intensa que afecta a todo el grosor de la pared vascular con necrosis fibrinoide leve.
- Lesión de la arteria coronaria: amplia gama que va desde destrucción de todos los componentes de la pared con necrosis segmentaria y cambios fibrinoides e infiltración de células inflamatorias hasta cambios leves que comprometen solamente a la íntima.
- Proliferación de la íntima e infiltración de los vasos por células mononucleares. A lo largo de la arteria suelen verse aneurismas arrosariados y trombosis.
- Las lesiones graves suelen dar origen al debilitamiento de la pared con trombosis, formación de aneurismas y rotura.
- Hay una predilección de las arterias intramurales de tamaño grande y medio de las arterias coronarias sobre las ramas intramiocárdicas pequeñas.
- El infiltrado inflamatorio está compuesto por células linfoides y neutrófilos, aunque pueden verse eosinófilos.
- Edema y proliferación de células endoteliales, afectación inflamatoria de todo el grosor de la pared vascular, curación y formación de cicatrices.

Manifestaciones Clínicas

Es una enfermedad aguda que cursa con fiebre y compromiso de muchos órganos y sistemas. La fiebre suele ser alta y prolongada, y sin terapia antiinflamatoria pueden persistir por una o dos semanas.

Características clínicas:

- Adenitis cervical no supurada
- Alteraciones de piel y mucosas: edema, congestión conjuntival, eritema de la cavidad oral, labios y palmas de las manos y descamación de la piel de las puntas de los dedos.
- Aproximadamente 90% de los pacientes sufren un exantema que rara vez tiene aspecto vesicular, pustuloso o buloso. La erupción respeta el tronco y las extremidades, pero se puede generalizar.
- Aparecen aneurismas de las arterias coronarias en 25% de los casos.
- Otras manifestaciones: pericarditis, miocarditis, isquemia, infarto de miocardio y cardiomegalia.

Criterios diagnósticos

Fiebre por 5 o más días sin otra explicación, más al menos cuatro de los siguientes:

- Inyección conjuntival bulbar no exudativa.
- Cambios orofaríngeos (por ejemplo labios congestionados o fisurados, faringe congestiva, lengua con aspecto de fresa).
- Cambios en las extremidades (por ejemplo eritema palmar o plantar, edema de las manos o pies, descamación periungueal)
- Exantema polimorfo.
- Linfadenopatía cervical no supurativa aguda.

Una variedad de otras infecciones y trastornos no infecciosos se puede presentar con hallazgos similares. Se deben excluir por historia, examen físico y pruebas de laboratorio adecuadas.

Se puede hacer un diagnóstico de síndrome de Kawasaki atípico con menos de cuatro de estos criterios, si están presentes aneurismas coronarios. La arteriografía coronaria puede evidenciar las lesiones grandes y que pueden en algún momento poner en peligro la vida. Los cambios patológicos por fuera del sistema vascular suelen ser de poca importancia.

Características asociadas

- Artralgia y artritis.
- Meningitis aséptica.
- Alteraciones cardiovasculares, incluyendo miocarditis, aneurismas arteriales, pericarditis, regurgitación mitral o aórtica o arritmias ventriculares.
- Diarrea, vómito y dolor abdominal.
- Disfunción hepática.
- Distensión de la vesícula.
- Gangrena periférica.
- Pérdida de audición neurosensorial.
- Uretritis con piuria estéril.
- Uveítis.

Tratamiento

Se ha usado gammaglobulina intravenosa administrada junto con aspirina que al parecer reduce la prevalencia de anomalías de la arteria coronaria a largo plazo.

Fase aguda:

- Globulina inmune intravenosa, 2g/Kg. en infusión durante 10 - 12 horas.
- Aspirina, 80 - 100 mg /Kg./ día en 4 dosis iguales hasta el día 10.

Fase convaleciente en casos no complicados:

- Aspirina 3 - 5 mg./Kg. Una vez al día por 6 -8 semanas.
- Pacientes con enfermedad coronaria:
- Aspirina 3 mg /Kg una vez al día.
- Dipyridamol, 1 mg/Kg./día en pacientes seleccionados.
- Terapia anticoagulante o fibrinolítica o ambas (según sea necesario en pacientes con trombosis arterial).

Opciones para pacientes con isquemia miocárdica crónica:

- Angioplastia coronaria transluminal.
- Revascularización coronaria (bypass)
- Trasplante cardíaco.

Pronóstico

Esta enfermedad suele ser autolimitada. Aproximadamente 20% de los pacientes desarrollan secuelas vasculares con un intervalo de gravedad desde la ectasia o formación de aneurismas asintomáticos hasta la formación de aneurismas gigantes de la arteria coronaria con rotura, trombosis, IMA o muerte súbita. La tasa de mortalidad varía entre 0.5% y 2.8%

Las complicaciones suelen aparecer hacia la tercera o cuarta semana de evolución hasta la convalecencia.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Es una enfermedad caracterizada por una vasculitis granulomatosa necrotizante de las vías respiratorias superiores e inferiores, acompañada de glomerulonefritis. Además, puede existir una vasculitis diseminada de intensidad variable que afecta a las arteriolas y vénulas de pequeño tamaño.

Epidemiología

Es una entidad poco frecuente. La mayor prevalencia se encuentra hacia el cuarto o quinto decenio de la vida, pero puede presentarse a cualquier edad. Un 15% de los pacientes tiene menos de 19 años y raras veces aparece antes de la adolescencia. Es muy rara en la raza negra y la proporción hombre - mujer es de 1:1

Patogenia

Vasculitis necrosante de arterias y venas de pequeño calibre
y Formación de Granulomas intra o extravasculares



¿Hipersensibilidad a un agente infeccioso
inhalado o endógeno?
(S. aureus en faringe)



Complejos inmunes circulantes y depositados
en la pared vascular
Formación de granulomas con abundantes
células gigantes multinucleadas
¿Hipersensibilidad retardada y/o cuerpo extraño?



ANCA con predominio ANCA-c
Líquido de lavado broncoalveolar con abundantes neutrófilos



Signos y síntomas



Figura 8. Estenosis antes de la tráquea (1) y estenosis después de la tráquea (2)

Morfología

- Afección de arteriolas y vénulas pequeñas a lo largo de todo el organismo.
- Frecuente en vías respiratorias, riñones y bazo.
- Las lesiones contienen granulomas que pueden estar dentro, adyacentes o separados de la pared vascular, las que están rodeadas por un área de proliferación fibroblástica con células gigantes e infiltrado leucocitario y pueden cavitarse semejando a un tubérculo. La principal diferenciación anatomopatológica es con la infección por micobacterias u hongos.
- Puede haber fibrosis progresiva y organización.
- Lesiones renales:
- Lesiones iniciales o leves: proliferación focal aguda y necrosis de los glomérulos con trombosis de asas capilares glomerulares aisladas (glomerulonefritis necrotizante focal).
- Lesiones avanzadas: necrosis difusa, proliferación y formación de semilunas (glomerulonefritis semilunar).
- Los pacientes con lesiones focales solo pueden presentar hematuria y proteinuria sensibles al tratamiento, mientras que los que padecen una enfermedad difusa pueden desarrollar una insuficiencia renal rápidamente progresiva.

Cuadro clínico

Vías respiratorias:

- Dolor en los senos paranasales con expulsión por la nariz de secreciones purulentas o sanguinolentas, acompañada o no de úlceras de la mucosa nasal.
- Perforación del tabique nasal que produce deformidad nasal en silla de montar.

- Otitis media serosa como consecuencia de la obstrucción de la trompa de Eustaquio.
- Estenosis subglótica por la enfermedad o por un proceso de cicatrización (16% de los pacientes). Puede causar obstrucción respiratoria intensa. Figura 8.

Pulmonar:

- Infiltrados fijos asintomáticos en aproximadamente 34% de los pacientes. Figura 9.
- Estenosis bronquial, lesiones inflamatorias sin estenosis, ulceraciones, pseudotumores y hemorragias.
- Tos, hemoptisis, disnea o dolor torácico (85% a 90% de los pacientes).
- Nódulos pulmonares.
- Pleuritis.

Ojos:

- Conjuntivitis leve.
- Dacriocistitis, escleritis, epiescleritis, esclerouveítis granulomatosa, vasculitis de los vasos ciliares.
- Lesiones retroorbitarias ocupantes de espacio que dan lugar a proptosis.
- Dolor ocular, pérdida de la visión, lesiones retinianas, lesiones corneales, iritis.

Lesiones cutáneas:

- 46% de los casos.
- Pápulas, vesículas, púrpura palpable, nódulos subcutáneos.
- La biopsia descubre lesiones de vasculitis, granulomas o ambos.

Corazón:

- 8% de los pacientes manifiesta compromiso cardiaco.
- Pericarditis, vasculitis coronaria.
- Miocardiopatía (raro).

SNC:

- 23% de los pacientes.
- Neuritis de nervios craneales, mononeuritis múltiple.
- Vasculitis o granulomas cerebrales (raro).

Riñón:

- Nefropatía en 77% de los pacientes.
- Alta mortalidad y morbilidad.
- Glomerulitis leve con proteinuria, hematuria, cilindros hemáticos.
- Insuficiencia renal progresiva.

General:

- Artralgias, artritis.
- Fiebre: indica actividad de la enfermedad o la presencia de un proceso infeccioso.
- Tos y otros síntomas respiratorios.
- Pérdida de peso (más del 10% del peso corporal).
- Hipertiroidismo (raro).



Figura 9. Rayos X de tórax que muestra infiltrados fijos bilaterales en parches, comunes en esta enfermedad por la afectación del parénquima.

Laboratorio:

- VSG elevada.
- Anemia ligera con leucocitosis. Trombocitosis como reactante de fase aguda.
- Hipergammaglobulinemia discreta (especialmente la Ig A) y títulos elevados de factor reumatoide.
- No hay hipocomplementemia pese a la existencia de complejos inmunes circulantes.
- En la enfermedad típica hay ANCA-c positivos especialmente si hay nefropatía.

Diagnóstico

- Historia clínica y examen físico.
- Demostración histopatológica de la lesión vascular por biopsia de los tejidos afectados. Ideal la biopsia de pulmón por toracotomía. La biopsia de vías respiratorias evidencia la inflamación granulomatosa y necrosis y ocasionalmente la vasculitis. La biopsia renal demuestra glomerulonefritis.
- ANCA-c Altamente específico. Son positivos aun durante años después de la remisión.
- Los hallazgos radiológicos son incidentales en 10% a 27% de los pacientes. Se ven infiltrados de varios tipos, opacidades difusas o áreas de consolidación.
- La tomografía axial computarizada corrobora los hallazgos radiológicos, revela opacidades nodulares con o sin cavitación central o broncogramas aéreos, menos frecuentemente derrames pleurales, estenosis traqueales o linfadenopatías mediastinales. Figura 10.

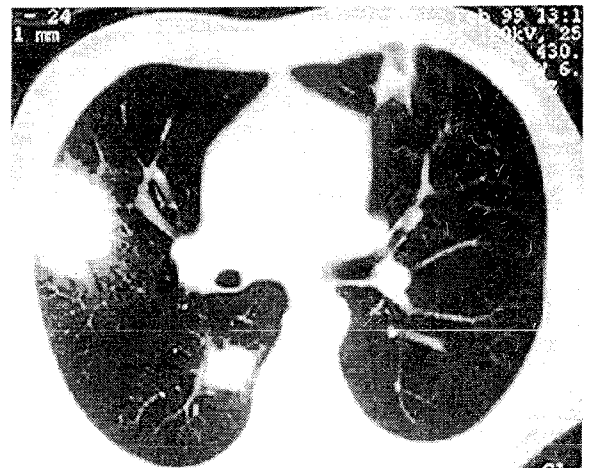


Figura 10. La Tomografía axial computarizada muestra infiltrados y cavitaciones.

Tratamiento

- De elección ciclofosfamida 2mg/kg/día VO teniendo en cuenta el recuento de leucocitos y ajustar las dosis para que las cifras de leucocitos se mantengan por encima de 3000/uL lo que da un número aproximado de neutrófilos de 1500/uL protegiendo así al paciente de infecciones. Se debe mantener durante un año después de la remisión, después de el cual se debe disminuir gradualmente.
- Junto con la ciclofosfamida se puede usar prednisona en el primer mes en dosis de 1mg/kg/día, pasando luego a un esquema de días alternos y disminución gradual de la dosis hasta interrumpir el fármaco al cabo de seis meses.
- En quienes no toleran el tratamiento por neutropenia severa se puede usar metotrexato semanal.
- Prevención de la IRC

Pronóstico

- Con el tratamiento descrito se ha conseguido mejoría en más del 90% de los pacientes y remisión completa en casi el 75%.
- Algunos pacientes han progresado a insuficiencia renal irreversible.
- Puede haber recaídas en casi el 50% de los pacientes.
- Se ha documentado morbimortalidad con el tratamiento por efectos tóxicos o secundarios como diabetes mellitus, cataratas, complicaciones infecciosas graves etc.

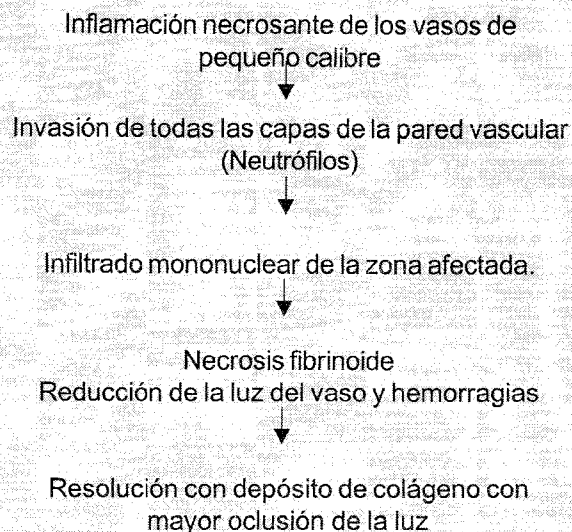
POLIANGIÍTIS MICROSCÓPICA

Es un tipo de vasculitis necrosante paucimune (que cursa con escasos o nulos complejos inmunes) y que afecta a pequeños vasos (arteriolas, capilares y vénulas) aunque también puede afectar arterias de pequeño y mediano calibre. Tiene manifestaciones similares a la poliarteritis nodosa clásica, pero en la poliangeítis microscópica hay compromiso renal con glomerulonefritis y a veces del pulmón con capilaritis pulmonar.

Epidemiología

A veces se presenta junto con la poliarteritis nodosa y otras vasculitis por lo que no se puede precisar la incidencia real de esta patología. La edad de inicio es en promedio de 48 años y la proporción hombre : mujer es de 1.6 : 1.

Patogenia



Morfología

Puede haber necrosis segmentaria de la media; en algunas lesiones el cambio se limita a infiltración con neutrófilos que puede hacerse fragmentaria a medida que avanza por la pared vascular (leucocitoclástica). El término angiítis leucocitoclástica se da a este tipo de lesiones que se localiza principalmente al nivel de las vénulas poscapilares.

Cuadro clínico

Típicamente afecta piel, mucosas, pulmones, cerebro, corazón, aparato gastrointestinal, riñones y músculos. Usualmente todas las lesiones son simultáneas.

Los hallazgos clínicos principales son hemoptisis, hematuria, proteinuria, dolor abdominal o hemorragia intestinal, dolor muscular o debilidad, púrpura palpable, aneurismas y microaneurismas cerebrales y ACV. Figura 12.

Diagnóstico

Se basa en los hallazgos característicos de las muestras de la biopsia de los tejidos afectados. Si el acceso no es fácil, es suficiente demostrar por angiografía la lesión vascular en forma de aneurismas en arterias de pequeño o mediano calibre.

Este tipo de vasculitis cursa con muy pocos anticuerpos e inmunoglobulinas y componentes del complemento, pero los P-ANCA están presentes en el 70% de los pacientes.

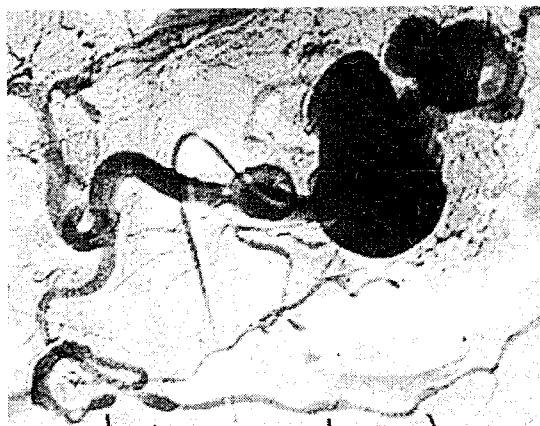


Figura 12. Angiografía que demuestra la presencia de aneurismas a nivel de una de las ramas de la carótida.

Tratamiento

Se obtiene buenos resultados combinando prednisona (1mg/Kg./día) y ciclofosfamida (2mg/Kg./día). Se puede obtener hasta un 90% de remisiones a largo plazo.

Si se demuestra la asociación con el virus de la Hepatitis B, se puede administrar Vidarabina y hacer un recambio de plasma y opcionalmente se pueden administrar glucocorticoides.

Manejando la hipertensión arterial se pueden reducir las complicaciones renales, cardíacas y de SNC.

Complicaciones y pronóstico

El pronóstico sin tratamiento es malo. La historia natural de la enfermedad termina en un deterioro fulminante o paulatino que se asocia a brotes de reactivación aguda.

La muerte puede producirse por insuficiencia renal, complicaciones gastrointestinales o cardiovasculares.

La tasa de supervivencia sin tratamiento a los 5 años es del 13% y con el tratamiento con glucocorticoides asciende al 40%.

TROMBOANGEÍTIS OBLITERANTE (ENFERMEDAD DE BUERGER)

Es una enfermedad vascular periférica y oclusiva no aterosclerótica de etiología desconocida, que afecta a arterias y venas de mediano y pequeño calibre, a las venas de las partes distales y en alguna forma los nervios de las

extremidades superiores e inferiores. El compromiso inflamatorio es segmentario. También pueden estar afectados los vasos cerebrales, viscerales y coronarios..

Epidemiología

Es más prevalente en hombres y se presenta con mayor frecuencia en menores de 40 años; predominantemente en asiáticos e individuos originarios del este de Europa. El tabaquismo, la hiperhomocisteinemia y los antígenos HLA-B5 y A9 son factores de riesgo descritos.

Patogenia

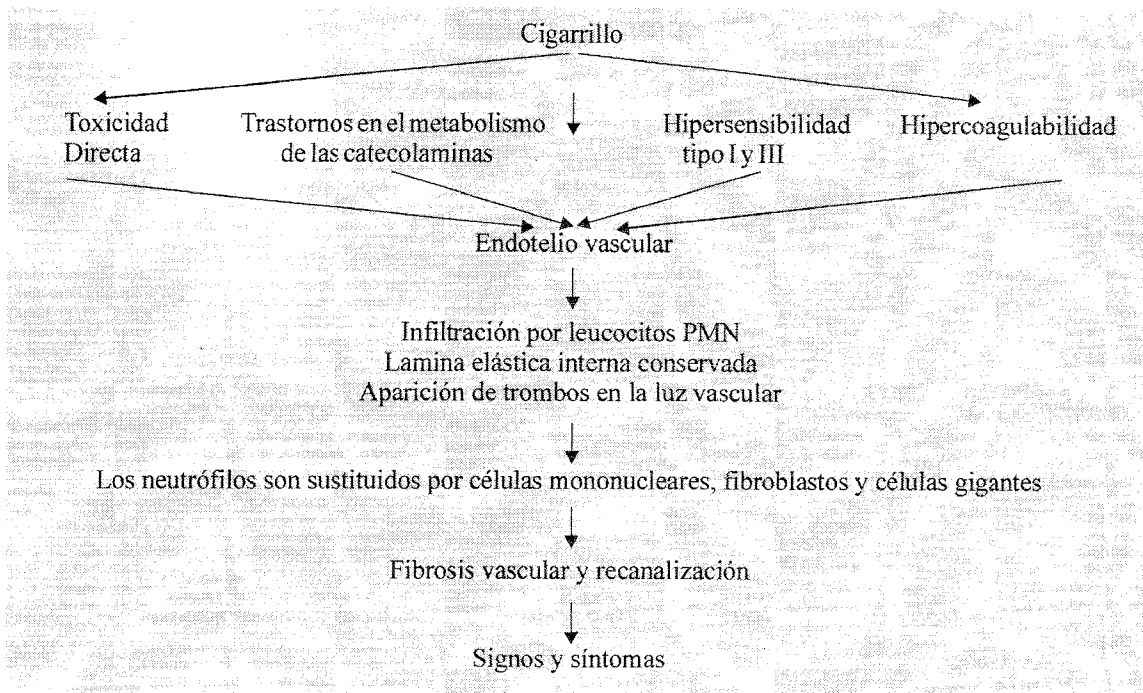
La hiperhomocisteinemia ha demostrado in vitro otra posible patogénesis que puede explicar la enfermedad en pacientes que no son fumadores. Se dice que la hiperhomocisteinemia ocasiona disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico que ocasiona vasorelajación dependiente de endotelio con el consecuente aumento del estrés oxidativo que crónicamente estimula la proliferación de las células musculares y altera las propiedades elásticas de las paredes del vaso y genera un efecto protrombótico por activación del factor V.

Morfología

Estas lesiones son claramente segmentarias y suelen comenzar en arterias de calibre pequeño y medio. Al contrario de la arteriosclerosis, la enfermedad de Buerger afecta principalmente a las arterias medianas y pequeñas de las extremidades superiores e inferiores y, solo en ocasiones, a arterias más grandes. Las venas y nervios adyacentes que acompañan a las arterias a menudo se afectan de forma secundaria, llevando a un encapsulamiento fibroso progresivo de estas estructuras.

Los hallazgos histopatológicos varían de acuerdo con la fase de la enfermedad. Frecuentemente se diagnostica en la fase aguda cuando al estudio histopatológico se encuentra un segmento del vaso con tromboflebitis superficial. Hay trombo oclusivo, con una alta celularidad a expensas de células inflamatorias y en las paredes del vaso una leve reacción inflamatoria. Puede haber leucocitos polimorfonucleares, microabscesos y células gigantes multinucleadas.

En la fase subaguda los hallazgos pueden ser subjetivos, hay una organización progresiva del trombo en los vasos pero en la fase crónica o en la final lo único que se ve es un trombo organizado y fibrosis de los vasos sanguíneos.



En los tres estadios la estructura normal del vaso, incluyendo la lámina elástica interna, generalmente aparecen intactas. Esto es lo que distingue a la tromboangiitis obliterante de la arterioesclerosis y de otros tipos de vasculitis sistémicas en las que hay interrupción de la lámina elástica interna y de la media.

La afectación aguda de cualquier arteria o vena se caracteriza por una infiltración polimorfonuclear de todas las capas de la pared vascular, junto con trombosis mural u oclusiva de la luz. Microabscesos pequeños dentro del trombo crean un patrón bastante diferente al de la trombosis de la arteriosclerosis. Estos microabscesos tienen un foco central de leucocitos polimorfonucleares rodeados por una pared de inflamación granulomatosa. Con el tiempo, el trombo experimenta organización y recanalización.

Manifestaciones clínicas

Precoces: Usualmente debuta con isquemia de las arterias y venas pequeñas y distales. También se presenta con tromboflebitis migratoria, fenómeno de Raynaud y claudicación de la extremidad afectada (pies, piernas, manos o brazos).

Tardíos: Insuficiencia vascular con dolor y gangrena de la región afectada, cambios tróficos en las uñas y úlceras dolorosas.

Recaídas y remisiones: alteraciones en la sensibilidad y de la prueba de Allen.

Diagnóstico

Historia clínica:

Una historia de tabaquismo, inicio del cuadro antes de los 50 años, oclusión arterial a nivel infrapoplíteo, flebitis migrans y ausencia de factores de riesgo para arterioesclerosis diferentes al tabaquismo. La historia de isquemia relatada como claudicación, dolor de reposo, úlceras de isquemia o gangrena.

Examen Físico

Pulsos braquiales y poplíteos normales, reducción o desaparición de los pulsos radial, cubital o tibial.

En pacientes con úlceras en las piernas en quienes se piensa en la enfermedad de Buerger, la prueba de Allen puede representar un acercamiento al estado de la circulación de las manos y dedos. Un resultado anormal en esta prueba en un hombre joven fumador con úlceras en las piernas es altamente sugestivo de tromboangiitis obliterante. Pero un resultado anormal también está presente en otros tipos de enfermedad vaso oclusiva como la escleroderma, el síndrome de CREST, el trauma repetitivo como el de las personas que trabajan con martillos neumáticos, émbolos o estados de hipercoagulabilidad y otras vasculitis.

Arteriografía: útil para el diagnóstico pero no hay hallazgos patognomónicos. Se evidencian lesiones segmentarias consistentes en afinamiento de los vasos distales y presencia de circulación colateral en las áreas de oclusión vascular. No suele haber aterosclerosis proximal.

El diagnóstico definitivo lo da el estudio anatomopatológico de las muestras de la biopsia.

Tratamiento

No existe tratamiento específico. Se aconseja la suspensión del hábito de fumar.

Se pueden realizar derivaciones de los vasos de mayor calibre, lo cual generalmente es difícil dadas las características de compromiso distal y de pequeños vasos.

Las lesiones se manejan con debridamiento y en casos extremos con amputación; los antibióticos se usan para prevenir la sobreinfección. Los anticoagulantes y los corticosteroides no han demostrado utilidad.

Actualmente se está usando un análogo de prostaglandinas (iloprost) con dosis de aspirina, lo cual ha reducido notablemente la necesidad de amputación. Esta terapia ha tenido buenos resultados en Europa pero no está disponible en Estados Unidos. El uso de sildenafil se ha propuesto como una alternativa.

La simpatectomía no está muy claramente indicada en prevención de la enfermedad, pero puede ayudar a controlar la progresión de las úlceras superficiales.

Se ha utilizado terapia trombolítica con estreptokinasa intraarterial en pacientes con lesiones gangrenosas o pregangrenosas de los dedos o de los pies y se ha documentado una disminución del nivel de amputación pero todavía no se ha determinado el papel que juega la terapia en estas lesiones.

En caso de documentarse hiperhomocisteinemia, se puede revertir con piridoxina y suplementos de ácido fólico.

ENFERMEDAD DE RAYNAUD

Se caracteriza por un proceso de isquemia episódica que afecta los dedos de las manos, los pies y algunas veces la punta de la nariz y las orejas, caracterizado por un proceso gradual de palidez, cianosis y rubor de la región afectada, tras la exposición al frío y calentamiento posterior. También puede responder a tensión emocional.

Se ha documentado vasoespasmo pulmonar (fenómeno de Raynaud pulmonar) durante el cateterismo del corazón derecho en algunos pacientes con colagenopatías, sobre todo en aquellos pacientes que padecen un típico fenómeno de Raynaud periférico.

Epidemiología:

Es común en mujeres jóvenes, por lo demás sanas. Se relaciona con angina variante y migraña y es posible que haya causas comunes al vasoespasmo.

Patogenia

No hay cambios orgánicos en las paredes arteriales excepto en etapas tardías en que puede haber proliferación de la íntima. Se evidencia una respuesta exagerada a las órdenes vasomotoras centrales y locales normales que aparecen en respuesta al frío o a emociones.

Diagnóstico

Examen físico:

A menudo es normal, los pulsos son normales. Los dedos suelen estar fríos entre las crisis y sudar excesivamente.

Pronóstico

El curso de la enfermedad suele ser benigno, aunque los casos crónicos de larga duración pueden padecer atrofia de la piel, tejidos subcutáneos y músculos.

La ulceración y la gangrena isquémica son raras. Menos de 1% pierden parte de un dedo.

BIBLIOGRAFÍA

1. HARRISON Principles of Internal Medicine 14 Edition. Ed Mc Graw -Hill
2. COTRAN, Ramse y otros. ROBBINS Patología Estructural y Funcional Quinta Edición Editorial Mc Graw -Hill España 1997
3. SHOEMAKER Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva Editorial médica Panamericana 1996
4. **Olin JW.** Tromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *New England Journal Of Medicine* 2000;343:864-9.
5. **Diehm Curt** Tromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *New England Journal Of Medicine* 2000;344:230.
6. **Abramson Steven B** LES: Mecanismos de lesión Vascular. *Hospital Practice* 1999;3,2:44-58.
7. *Angiología* Vol 28 No 23 Julio-Septiembre 2000 p 79-82.
8. *Angiología* Vol 28 No 23 Julio-Septiembre 2000 p 76-80.
9. **Sullivan Eugene** Pulmonary Vasculitis. *Clinics in Chest Medicine* 1998;19;4:759-776

Correspondencia

Hugo Andrés Miranda

Departamento de Medicina Interna,

Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

Carrera 6 No. 14N-02