

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Historia de las vasculitis primarias en Latinoamérica

Antonio Iglesias-Gamarra<sup>1</sup>, Paola Coral<sup>2</sup>, Gerardo Quintana<sup>3</sup>, Carlos E. Toro<sup>2</sup>, Fausto Álvarez<sup>2</sup>, Jorge Castillo<sup>4</sup>, Mario Quintana<sup>5</sup>, Federico Rondón<sup>6</sup>, Pedro Reyes<sup>7</sup>, Luis Felipe Flórez<sup>8</sup>, Eric Matteson<sup>9</sup>, Juan Angulo<sup>10</sup>, José Félix Restrepo<sup>1</sup>

## Resumen

En este artículo se hace una revisión extensa sobre las vasculitis primarias y se recopila la información latinoamericana que aparece referenciada en las más importantes bases de datos mundiales en inglés, español y portugués, desde el año 1945 hasta septiembre del año 2007. Igualmente se establecieron varios contactos con reumatólogos o médicos interesados en este tópico. Se realizaron búsquedas secundarias de los estudios que aparecieran citados en los artículos seleccionados y se revisaron manualmente *abstracts* de congresos.

**Palabras clave:** vasculitis primaria, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa (PAN), enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, tromboangiitis obliterans, púrpura de Henoch-Schönlein, poliangeítis microscópica.

## Summary

In this paper an extensive review about primary vasculitis and Latino American information that appears referenced in the most important world wide data bases in English, Spanish and Portuguese from 1945 to september 2007, is compiled.

Several contacts with rheumatologist or physician interested in this topic were made. Also secondary searches of the studies that appeared mentioned in selected articles were made and the abstracts of congresses were reviewed manually.

**Key words:** primary vasculitis, Churg-Strauss's syndrome, Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa, Kawasaki's disease, Takayasu's arteritis, thromboangiitis obliterans, Henoch-Schönlein purpura, microscopic polyangeitis.

## Introducción

Escribir la historia de las vasculitis primarias en Latinoamérica es una tarea difícil, pero nuestra idea es tratar de organizar una información dispersa a través de la literatura médica nacional y regional de cada país, donde las dificultades priman sobre la facilidad de obtener una información coherente, ya que existen pocas publicaciones indexadas en Latino-

1 Profesor Titular, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia.  
2 Residente de Reumatología Universidad Nacional de Colombia.  
3 Profesor Ocasional Universidad Nacional de Colombia.  
4 Nefrólogo Clínica San Rafael y Hospital del Tunal, Bogotá.  
5 Residente de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia.  
6 Profesor Asociado, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia.  
7 Director de Investigaciones. Instituto Nacional de Cardiología.  
8 Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.  
9 División de Reumatología, Mayo Clinic.  
10 Presidente PANLAR.

Recibido para publicación: septiembre 19/2007  
Aceptado en forma revisada: noviembre 27/2007

américa que nos sirvan de guía para que se pueda orientar la información. Existen más o menos 700 publicaciones sobre vasculitis primarias en abstractos de congresos nacionales e internacionales, y de publicaciones regionales, nacionales e internacionales, lo que nos permite informar que estas entidades son conocidas en los diferentes países; pero lo que tratamos de establecer es cómo se inició este conocimiento y cómo se ha difundido y cómo se debe utilizar. Además son los casos visibles los que nos permitirá analizar cuáles son las vasculitis predominantes en cada país y establecer la heterogeneidad geográfica y racial. A diferencia de Europa, la unión americana y Japón, donde la historia del conocimiento de las vasculitis primarias se conoce muy bien, ya que al parecer las primeras descripciones de las vasculitis no primarias fueron de origen infeccioso como la aortitis luética descrita en Montpellier por Antoine Sporta o mal gálico que arrasó a Europa en el siglo XVI<sup>1</sup> y la descripción del fenómeno de Lucio en 1841, por el ilustre Jalapeño Rafael Lucio y Alvarado quien describió la vasculitis que acompaña a la lepra lepromatosa; esta descripción pasó a la historia solo 100 años después, cuando Martínez Báez en 1941 y Agustín Chávez en 1948 estudiaron los aspectos patológicos y confirmaron la vasculitis<sup>2</sup>. Solo hasta el siglo XIX, con el desarrollo de la patología, el registro de las vasculitis como una entidad nosológica se empezó a conocer. En 1801, William Heberden<sup>3</sup> vislumbra la púrpura vascular aguda que se confirmaría en 1837 por Schönlein<sup>4</sup> y por Eduard Henoch<sup>5</sup> en 1874. El concepto de vasculitis se establece en Viena con Rokitansky en 1852<sup>6</sup>, pero se consolida en Friburgo cuando el patólogo Rudolf Maier y el clínico Adolf Kussmaul<sup>7</sup> describe dos casos, uno de autopsia y otro vivo, que además aceptó dejarse tomar una biopsia de piel en la pierna, la cual tardó tres meses en sanar; así de esta manera, Landolin Fast pasó a la historia y lo mismo su enfermedad, como poliarteritis nodosa. De esta forma, en Europa se describen la mayoría de las vasculitis primarias y en el Japón, Mikito Takayasu tiene ese honor inmerecido.

## Latinoamérica

### Descripciones generales

En Latinoamérica existe una gran carencia de datos estadísticos; por ello es muy difícil conocer

con exactitud la prevalencia y la incidencia de las vasculitis primarias; sólo podemos conocer cuáles son las vasculitis más frecuentes de cada uno de los países, de acuerdo a las diferentes publicaciones regionales, nacionales o internacionales. Los estudios epidemiológicos sobre las vasculitis primarias son escasos y los pocos que se han realizado generalmente son estudios en poblaciones específicas en EUA y Europa; en algunos de estos estudios se sugiere que existe un incremento de estas patologías en la última década; posiblemente existe un mejor conocimiento y difusión de estas enfermedades, y mejores métodos diagnósticos y terapéuticos.

Por lo menos conocemos que las vasculitis primarias son diagnosticadas en los hospitales de cuidados terciarios o universitarios y por ello existe alguna información que hemos venido clasificando, pero lo más difícil ha sido la evolución histórica de este conocimiento. En esta revisión sobre la historia de la vasculitis primaria pretendemos analizar la heterogeneidad geográfica y étnica de las vasculitis en Latinoamérica. En esta historia ofrecemos disculpas por la omisión de alguna información no citada, pero lo que sí queremos establecer en nuestra área geográfica son las publicaciones de las que disponemos sobre vasculitis primarias. Según el ministerio de salud del Japón, se estiman en más de 5000 los casos identificados de arteritis de Takayasu (AT), por lo cual se considera la vasculitis más frecuente en ese país, así como también en Corea, China, India, Brasil, México y Colombia. La arteritis de células gigantes se considera la vasculitis primaria más frecuente en EUA, en Canadá y en algunos países europeos<sup>8</sup>. En Latinoamérica no se observa y es muy rara, y son pocas las instituciones donde se tienen datos de la incidencia de las vasculitis primarias, tales como en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de México donde se estima en siete casos nuevos por 1000<sup>9</sup>, y en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, donde tenemos registros de autopsias con vasculitis y los datos sobre vasculitis primaria en Colombia<sup>10,11</sup>.

En Latinoamérica ha sido difícil conocer exactamente la primera descripción de las vasculitis primarias, ya que en 1945 E Galán<sup>12</sup> al parecer describe en el boletín de la Sociedad Cubana de Pediatría el primer caso de poliarteritis nodosa en un niño; posi-

blemente sea el primer caso de vasculitis primaria que se logró documentar. Estas enfermedades eran desconocidas en nuestros países y la confusión con otras enfermedades, especialmente las infecciosas eran muy frecuentes. En ese mismo año, en Colombia, en la revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional se publica el primer caso, no comprobado, en el número de febrero de 1945<sup>13</sup>. Luego aparece una publicación de vasculitis idiopática, que corresponde a una tromboangeítis del tronco celiaco (Burger abdominal) en marzo de 1948<sup>14</sup> y otro caso de panarteritis nodosa que se publica en el número de diciembre de 1948<sup>15</sup>. En 1946 Magín Puig<sup>2,16</sup>, oftalmólogo, reconoció por primera vez en México, como lo hizo Mikito Takayasu en 1908, la guirnalda, como llama Pedro Reyes a las comunicaciones arteriovenosas alrededor de la papila en el estudio del fondo de ojo, de un caso de arteritis de Takayasu (AT), pero de acuerdo a la historiografía de Pedro Reyes<sup>2</sup> sobre las vasculitis en México, no lo informó. Sin embargo, diez años después, observó un nuevo caso en Monterrey, que entonces sí publica en conjunto con el anterior<sup>16</sup>. Chile es el segundo país donde se describe la AT. En 1958, Motlis y Alessandri publican dos casos<sup>17</sup>. Al parecer la vasculitis que se reconoce mejor en Latinoamérica es la arteritis de Takayasu (AT) y especialmente en el Instituto Nacional de Cardiología fundado por el maestro Ignacio Chávez que, al inaugurar el servicio de cardiología del Hospital General el 16 de julio de 1927, estableció el ideario de este instituto, al citar lo siguiente: “y en cuanto a nosotros, estoy íntimamente convencido de que nuestra única redención posible en el terreno científico es producir. Mientras sigamos siendo un reflejo de las escuelas extranjeras; mientras nos concretemos a seguir, y no siempre de cerca, el movimiento científico mundial; mientras nuestros autores no sean leídos y discutidos en el extranjero, este país nuestro (le agregamos Latinoamérica) no existirá en el mundo de los sabios”<sup>2</sup>.

Los latinoamericanos debemos evitar el concepto que expresó el premio Nobel de la Paz, el germano-americano Henry Kissinger: “la historia universal transcurre al norte del Ecuador”<sup>2</sup>.

Retomando las primeras descripciones de las vasculitis primarias, al revisar el libro de Luiz

Verztman y Domingos de Paola<sup>18</sup>, titulado *Colagenosis*, publicado en 1981, en uno de los primeros capítulos sobre vasculitis, de las 314 referencias solo encontramos tres: dos de Alarcón-Segovia y Brown en 1964<sup>19</sup> y 1977<sup>20</sup> sobre las clasificaciones de las vasculitis y otra de Fraga y colaboradores<sup>21</sup> en 1972 sobre 22 pacientes con AT. Este es un ejemplo de lo que ha ocurrido en Latinoamérica: es la falta de citación de los artículos publicados por los mismos latinoamericanos; esto nos impide clarificar el origen mismo de nuestras publicaciones. Queremos informar acerca de los artículos publicados sobre las vasculitis primarias en los diferentes países e iniciaremos por orden alfabético.

El objetivo de este trabajo fue conducir una revisión estructurada de la literatura para identificar la evolución histórica de las vasculitis primarias en Latinoamérica, con el ánimo de establecer pautas para estudios de prevalencia y/o incidencia de este grupo de enfermedades.

## Materiales y métodos

### Búsqueda de la bibliografía

Se realizó una búsqueda estructurada de la literatura usando las bases de datos científicas de la literatura: Fepafem, Bireme, LiLacs, Scielo Colombia, Scielo Internacional, antiguo MedLine, Pubmed, BVS Colombia, y búsqueda manual en los sistemas de bibliotecas de las principales universidades de Latinoamérica. Se revisaron los artículos relacionados con vasculitis primaria, desde las primeras publicaciones sobre vasculitis en 1945. Esta información incluyó país, población, tiempo de evaluación, diseño, resultados y conclusiones establecidas por los autores. Se establecieron varios contactos con reumatólogos o médicos interesados en este tópico. Se incluyeron publicaciones hechas hasta septiembre de 2007 en los idiomas inglés, portugués o español. Fueron incluidas diferentes combinaciones de los siguientes términos de búsqueda: vasculitis primaria, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa (PAN), enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, tromboangeítis obliterans, púrpura de Schönlein-Henoch, poliangeítis microscópica. También se realizaron búsquedas secundarias de los estudios que aparecieran citados en

los artículos seleccionados y que revisaran manualmente *resúmenes* de congresos.

### Selección de los estudios

Se pidió a los evaluadores que analizaran el tipo de estudio que más se ajustase para analizar la evolución histórica de las vasculitis en Latinoamérica. Esta búsqueda inicial produjo 852 resúmenes. Posteriormente se procedió a compilar la lista de resúmenes y manualmente fueron evaluados por uno de los revisores usando los criterios de inclusión y exclusión que son presentados en la Tabla 1.

La extracción de datos fue confrontada independientemente. En total se revisan 753 artículos, desde 1985 hasta 2007, de acuerdo con la búsqueda electrónica de las diferentes bases de datos. Se incluyen 657 artículos, de los cuales 193 en total eran informes de casos, 48 series de casos y 49 eran reportes de informes de las bibliotecas nacionales y de los congresos nacionales. Se excluyeron 420 publicaciones debido a que incluían casos de vasculitis secundarias, artículos de revisión y pocos estudios sobre vasculitis en animales.

A continuación se realiza un análisis de los diferentes países latinoamericanos.

## Argentina

Nos llaman la atención las pocas publicaciones sobre vasculitis primaria en Argentina, pero una de las mejores series estudiadas sobre vasculitis primaria en niños, la realizó Rubén Cuttica en cuatro centros hospitalarios de Buenos Aires y la Plata, entre los años de 1976 y 1994<sup>22</sup>.

Estudiaron 238 casos de Enfermedad de Kawasaki (EK) 63% de los casos fueron niños y el promedio de edad fue de dos años y medio (rango desde

un mes hasta los quince años), tres pacientes fueron de origen japonés. El compromiso cardiaco se observó en el 39% de los pacientes; aneurismas y dilatación de las arterias coronarias se observaron en el 24% de los casos y 8% de los pacientes tenían compromiso a nivel de las arterias periféricas<sup>22</sup>.

El mismo autor publica un artículo de revisión sobre enfermedad de Kawasaki y pseudovasculitis en el Current Opinion en 1997<sup>23</sup>. Es curioso que mientras se habían publicado brotes de Kawasaki en 1979, 1982 y 1986, en Latinoamérica no se haya descrito uno solo de dichos brotes. Silvia Krasoveci y colaboradores<sup>24</sup>, del hospital de niños Ricardo Gutiérrez, analizaron los aspectos inmunológicos de la enfermedad de Kawasaki, en los estadios agudos, subagudos y en la convalecencia en 26 con EK observaron un incremento de las células CD25 y en dos pacientes encontraron una elevación de TNF alfa y de la IL-1b en neonatos; durante la etapa de la convalecencia, en estos pacientes se observó un compromiso de las arterias coronarias y en doce pacientes los niveles por Elisa del TNF alfa fueron bajos. Se observó una heterogeneidad en los hallazgos y no se encontró ningún factor de laboratorio en la etapa aguda que sea predictivo de compromiso cardiovascular.

Una serie publicada sobre síndrome de Henoch-Schönlein en diez pacientes fue realizada por Achenbach, Palacios y Schroh en la Revista Argentina de Dermatología<sup>25</sup>. Seis casos eran de sexo femenino y cuatro de sexo masculino, cuyas edades oscilaron entre cinco y 69 años. En siete de los pacientes hubo antecedentes de infección de vías áreas superiores y medicamentos, y tres solo tenían antecedentes de medicamentos; ocho iniciaron su patología en invierno y dos casos tenían episodios previos. Las lesiones dermatológicas fueron púrpura

**Tabla 1.** Criterios de inclusión y exclusión para la revisión.

Inclusión	Exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasculitis primaria.</li> <li>• Los subtipos PAN, GW, SCS, etc.</li> <li>• Diseño del estudio: evaluación de la evolución histórica de las vasculitis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasculitis secundaria, infecciosa.</li> <li>• Lenguajes diferentes al español, portugués o inglés.</li> <li>• Publicación hasta septiembre 2007.</li> </ul>

palpable (ocho casos), máculas eritematosas (dos casos), lesiones ampollares hemorrágicas (un caso), púrpura palpable y necrosis central (un caso). La localización de las lesiones fue en miembros inferiores (seis casos) con extensión a glúteos y abdomen (cuatro casos), dolor abdominal (cuatro casos), renal (cinco casos), osteoarticulares (tres casos). En todos se demostró una vasculitis leucocitoclástica. Se hospitalizaron tres pacientes y en cuatro se utilizaron glucocorticoides como terapia.

Se informan tres casos muy interesantes sobre vasculitis primarias: dos casos de granulomatosis de Wegener (GW): un caso en una niña de 14 años que presentó compromiso a nivel de línea media, pulmón y glomerulonefritis, se le documentó proptosis, querato-conjuntivitis, dacrioadenitis, retinitis miliar, otitis, cefalea, neuritis, artralgias y mialgias, y otro paciente adulto con GW y lesiones extensas necrosantes en pene, y es el segundo caso publicado en la literatura con estas características<sup>26,27</sup>; el tercer paciente tenía 56 años y había consultado por un síndrome febril prolongado y vasculitis compatible con PAN a nivel del páncreas<sup>28</sup>.

En un estudio sobre anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo en pacientes con granulomatosis de Wegener, enfermedades autoinmunes, y pacientes sometidos a hemodiálisis, los autores informan sobre 17 casos de granulomatosis de Wegener, 16 de los cuales tenían ANCAS (+), 14 de ellos con c-ANCA y dos pacientes con p-ANCA. Uno de los pacientes informados tenía estenosis subglótica como la única manifestación clínica asociada a c-ANCA. Este estudio fue realizado por el grupo de CEMIC en Buenos Aires, conformado por R. Arana, O. Hübscher, A. Eimon, Marta Casanova, R. Fonseca y M. Turin, publicado en la revista *Medicina*, de Buenos Aires en 1993<sup>29</sup>.

## Brasil

Unos de los pocos autores que han intentado describir la información sobre vasculitis cutánea en Latinoamérica son Marcia Ramos, E. Silva y Sueli C.S. Carneiro<sup>30</sup>, dermatólogos de la escuela de medicina de la Universidad Federal de Rio de Janeiro. Pero realmente describen en forma general las publicaciones brasileras y algunas de Argentina, Colombia y Chile.

Emilia Sato y colaboradores<sup>31</sup>, en una revista nacional de Brasil, informan sobre 94 pacientes con vasculitis, de los cuales el 36% presentaban arteritis de Takayasu (AT), 16% tromboangiítis obliterante, 7% vasculitis asociadas a enfermedades del colágeno, 6% poliarteritis nodosa y 18% vasculitis indiferenciada. Esta es una de las pocas series en Brasil en donde se informa sobre las diferentes vasculitis primarias; la mayoría de los informes son series de casos. La GW en Brasil ha sido poco informada a través de series de casos como los realizados por Correa y colaboradores en 1985<sup>32</sup>, Rojas en 1988<sup>33</sup>, Pedrino y colaboradores en 1988<sup>34</sup>, Fernández y Samara<sup>35</sup> quienes informan sobre diez pacientes que tienen compromiso pulmonar, renal y nasal. Informan que tres pacientes tenían compromiso neurológico y cutáneo, que además se observó en la histopatología vasculitis granulomatosa de pequeños vasos y capilaritis; tales pacientes fueron tratados con bolos de esteroides y ciclofosfamida. Santiago y colaboradores<sup>36</sup> en 1990 estudiaron la frecuencia de ANCA con la técnica de Elisa y de inmunofluorescencia indirecta (IFI) en 103 pacientes con vasculitis primaria y/o secundaria. Por IFI se encontró positivo en siete de 17 pacientes con GW y en cuatro de 24 pacientes con PAN, un caso de poliangeítis microscópica y un caso de vasculitis no clasificada. Concluyen que el valor de la detección de ANCA ayuda a la confirmación de vasculitis, especialmente en la GW en una población brasileras. Pocos casos se han publicado de granulomatosis de Wegener "localizada" en Latinoamérica y los pocos informados son los de Fernández y colaboradores<sup>37</sup>, pero realmente estos casos son muy atípicos para una GW.

El primer caso de síndrome de Churg-Strauss fue informado por Ramos-e Silva<sup>38</sup> en el Boletín de la Academia Nacional de Medicina en 1975. Se trata de un paciente de Río de Janeiro, con una lesión atípica a nivel del centro de la cara con eosinofilia en sangre y a nivel tisular, con un compromiso severo a nivel visceral que le ocasionó la muerte. Sauaya y colaboradores<sup>39</sup> en 1993 informan sobre otros tres casos de Churg-Strauss en el Hospital de la Universidad Federal de Río de Janeiro. Son tres pacientes masculinos con historia de asma bronquial, compromiso renal, púrpura palpable y vasculitis leucocitoclástica; uno de estos pacientes falleció.

Sobre la poliarteritis nodosa (PAN), la mayoría de las publicaciones en Brasil están relacionadas con PAN estrictamente cutánea y son series con pocos pacientes como los de Pernambuco y colaboradores<sup>40</sup> en 1984, Rubinstein y colaboradores en 1985<sup>41</sup>, Gianelli<sup>42</sup> en 1985 y Fernández y colaboradores<sup>43</sup> en 1997. En esta última publicación, de la zona central de Brasil, de la Universidad de Campinas, divulgada en la Revista Brasileira de Reumatología en 1997, informaron 20 pacientes con PAN, 12 hombres y 8 mujeres. Dieciséis de los pacientes con PAN sistémica y cuatro con PAN estrictamente cutánea. Los pacientes con PAN sistémica se caracterizaron por tener hipertensión arterial y síntomas musculoesqueléticos. Se describen las lesiones cutáneas como lesiones purpúricas, nodulares, ulceradas, fenómeno de Raynaud (FR) y necrosis digital. La edad de los pacientes osciló entre los 19 y los 70 años y el promedio de evolución de la enfermedad fue de 1,87 años; cinco pacientes (cuatro hombres y una mujer) murieron debido a su compromiso renal, cardiaco y por la septicemia. El antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) fue positivo en dos de ocho casos.

Kiss y colaboradores<sup>44</sup> en la Revista Brasileira de Dermatología describen once casos de PAN cutánea relacionada con el *estreptococo B hemolítico* del grupo A, siendo esta descripción una de las series más grande de la literatura, sobre esta asociación.

Sobre arteritis de Takayasu en Brasil, Emilia Sato y colaboradores<sup>45</sup> en 1998 en la región del Centro-Sur de Brasil, en un periodo comprendido entre 1993 y 1997, estudiaron 34 pacientes, 28 de ellos mujeres. De éstas, 20 son de raza blanca, con un promedio de edad de 27,7 años y el tiempo de evolución de la enfermedad osciló entre dos y 360 meses, promedio cuatro meses. Las manifestaciones clínicas al tiempo del diagnóstico fueron claudicación en miembros superiores en el 32%, claudicación en miembros inferiores en el 23%, pérdida de peso en el 15%, fiebre en el 15%, insuficiencia cardiaca congestiva en el 9%, cefalea en el 6%, hipotensión arterial en el 6% y dolor precordial en el 6%. Durante el seguimiento, el 60,7% de los pacientes presentaron disminución o ausencia de los pulsos en miembros superiores; en el 56% de los pacientes se observó una diferencia de la presión arterial de 10 mm en los brazos, 53% tenían murmullo arterial y 29% soplos

cardiacos. A 28 pacientes se les practicó pan-angiografía, con la cual 21,4% de los pacientes se clasificaron de acuerdo a la clasificación de Fujio Numano en tipo I; 3,6% en el tipo IIa; 3,6% en el tipo III; 14,3% en el tipo IV; y 57,1% en el tipo V. Ninguno de los pacientes se ubicaron en el grupo IIB. De acuerdo a esta clasificación los pacientes de origen brasilero tienen los mismos tipos clasificatorios que los pacientes con AT de Colombia y Japón. Se observaron tres familias con dos casos. Se trataron 33 pacientes con esteroides y 11 pacientes recibieron además metotrexate, cuyas dosis oscilaron entre 7,5 y 15 mg semanal. A nueve pacientes se les practicó tratamiento quirúrgico. Dos casos atípicos de AT por la asociación con lesión cutánea de aspecto pelagroide en uno y con una morfea el otro, se han informado en Brasil<sup>30,46</sup>.

Emilia Sato, Hatta, Levy-Neto y Fernández<sup>47</sup> realizaron en 1998 un estudio sobre 73 pacientes con AT en tres centros hospitalarios universitarios. Treinta y cuatro pacientes eran de la Universidad Federal de Sao Paulo, 22 pacientes de la Universidad de Sao Paulo y 17 de la Universidad Estadual de Campinas; todos los pacientes eran de raza blanca, solo cuatro pacientes tenían ascendencia oriental. Las características clínicas de estos pacientes fueron: promedio de edad de 27 años, seguimiento hasta cinco años, ausencia o disminución de los pulsos en miembros superiores en el 85%, soplo arterial en el 64,5%, claudicación en miembros superiores en el 57%, cefalea en el 45% hipertensión en el 35,5%, vértigo en el 29%, soplo cardiaco en el 29%, pérdida de peso en el 27,5%, artralgias y/o artritis en el 26%, fiebre en el 24,5% y claudicación en miembros inferiores en el 20,5%.

De acuerdo a la clasificación de Numano, que está relacionada con los hallazgos angiográficos, los tipos observados fueron: tipo I (21%) es decir el arco aórtico, tipo IIa en el 4%, el IIB no se observó, tipo III en el 4%, tipo IV en el 14% y el tipo V en el 57%. Es decir, los tipos más frecuentes fueron el I y el V, tal como lo observado en Japón, Corea y Colombia. En el año 2000 Emilia Sato, Lima, Espirito Santo y Hatta<sup>48</sup> publican un artículo sobre pronóstico y tratamiento en 30 pacientes, de las cuales 24 eran mujeres, 22 pacientes blancas. Promedio de edad 27 años, el intervalo entre el comienzo de los síntomas

atribuidos a la AT y el diagnóstico osciló entre los dos y los 348 meses, con un promedio de 24 meses. En cuatro pacientes el diagnóstico se realizó diez años después. El 90% de los pacientes recibió esteroides, 12 pacientes recibieron esteroides con metotrexate, con una buena respuesta en el 58%. Procedimiento quirúrgico se les practicó a diez pacientes. Todos los pacientes se estudiaron en el centro hospitalario de la Universidad Federal de Sao Paulo entre 1993 y 1998.

Por invitación del profesor Fujio Numano, a Kurizawa, al norte del Japón, en noviembre de 1997, Emilia Sato, Pedro Reyes, Julio Granados y Antonio Iglesias-Gamarra informaron los estudios de AT de Brasil, México y Colombia. En México, 1996, Pedro Reyes presidió la V conferencia internacional sobre AT. El profesor Numano organizó once conferencias internacionales sobre AT en el Japón y en otros países del mundo como Singapur y México.

Pocas series sobre AT en niños, se han descrito en Latinoamérica. De las series informadas se encuentra la de Zapata Castellanos<sup>49</sup> en el Instituto de la Criança en Sao Paulo. Al revisar en forma retrospectiva los pacientes con esta enfermedad desde enero de 1990 a enero de 2001, se estudiaron ocho pacientes: dos masculinos y seis femeninos. La edad de inicio del proceso fue de cinco años y cinco meses. Las manifestaciones más importantes fueron la disminución de los pulsos periféricos, hipertensión arterial en siete pacientes, insuficiencia cardiaca, soplos, claudicación e insuficiencia aórtica. El tipo de compromiso arterial fue el siguiente:

Tipo I (un paciente).

Tipo IIB (un paciente).

Tipo IV (tres pacientes).

Tipo V (tres pacientes).

En los niños de esta serie, los tipos más frecuentes son el IV y el V. Tanto en la serie chilena como en la brasilera, la hipertensión arterial en los niños es una de las características de la AT, por ello el Consenso de Eular<sup>48</sup> para la vasculitis en los niños incluye la hipertensión como uno de los criterios. En un estudio durante diez años de la Universidad Federal de Río de Janeiro, sobre vasculitis, el eritema elevatum diutinum solo se demostró en un caso, lo

que demuestra que este tipo de vasculitis es poco frecuente en Latinoamérica<sup>50</sup>. Se han publicado otros 50 informes de casos donde se describen todas las vasculitis primarias pero no se describe un detalle diferente a lo publicado en la literatura internacional. En un trabajo presentado en el 8th Annual European Congress of Rheumatology (Eular) 2007, en Barcelona, BA Cruz, MLMT Hybner y ALV de Melo del Departamento de Reumatología (ABO470) informan por primera vez la asociación de fibrosis pulmonar y poliangeítis microscópica.

## Centroamérica

Muy pocas publicaciones se han realizado en Centroamérica sobre vasculitis primaria; entre las pocas series publicadas está la de M. Alegría<sup>51</sup> en el Congreso Panamericano de Reumatología en Lima (Perú), en agosto de 2006. Se estudiaron 40 pacientes con enfermedad de Kawasaki del Hospital Benjamín Bloom, de San Salvador. Los pacientes tenían una procedencia urbana. Fueron 22 hombres y 18 mujeres. Promedio de edad: 2,3 años (5 meses a 12 años). Los datos clínicos más frecuente fueron: fiebre (100%), rash (95%), conjuntivitis en el 90%, adenomegalias cervicales 85%, alteración de la mucosa 80%, cambios de descamación en las falanges distales en el 100%, líneas de Beau en el 85%, meningitis aséptica en el 2%. Veinticuatro pacientes tenían anormalidades cardiacas como taquicardia, alteraciones electrocardiográficas, vasculitis, miocarditis, ectasia de las coronarias y en dos casos, aneurismas de las arterias coronarias. El tratamiento que se les practico fue aspirina y gammaglobulina intravenosa en 30 (75%) de los pacientes.

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.

Un informe de caso muy interesante es el descrito por Castresaña Isla, Gisella Herrera-Martínez y José Vega-Molina<sup>52</sup>, quienes describen una mujer de 29 años, quien recibió tres dosis de 20 mg de una vacuna contra la hepatitis B derivada del plasma,

que le generó un cuadro clínico caracterizado por eritema nodoso, hepatitis granulomatosa y una arteritis de Takayasu que comprometía la arteria subclavia izquierda y la arteria axilar izquierda. Es el primer caso informado en la literatura. Esta vacuna se implementó en Costa Rica en 1985, auspiciada por la Fundación Hope. Hay algunos informes de caso, como los de Achura y colaboradores<sup>53</sup> en Panamá sobre un paciente de GW, algunos casos de vasculitis por hipersensibilidad por Flores y Arturo<sup>54</sup> de Guatemala, un caso atípico de EK con aneurisma sacular gigante de la arteria descendente anterior por Mas Romero y Bouzid Jiménez<sup>55</sup> de Costa Rica, y un caso de una paciente de 18 años con púrpura de Henoch-Schönlein en Costa Rica<sup>56</sup>. Nos llaman la atención las pocas publicaciones de los países centroamericanos en este tema; creemos que los casos de vasculitis no se están informando.

## Chile

La revista médica de Chile es una institución como revista para Latinoamérica ya que desde su fundación, en el siglo XIX, no ha tenido interrupción, lo que nos permite poder analizar la historia de las enfermedades en este país. La primera publicación sobre vasculitis primaria corresponde a dos casos de AT, realizada por Motlis y Alessandri en 1958<sup>17</sup>. En 1961, Correa y colaboradores<sup>57</sup> publican una observación anatómo-patológica, en 1966 Noguera y colaboradores<sup>58</sup> introducen la angiografía para el estudio de la AT y estudian 13 pacientes con el síndrome del arco aórtico. Dos años después, Bianchi y colaboradores<sup>59</sup> informan sobre 13 pacientes. Este mismo autor del Hospital El Salvador, para ingresar como miembro de número de la sociedad chilena, en la sesión del 15 de abril de 1969 informa sobre 23 pacientes entre los años de 1960 y 1968. A 20 pacientes se les practicó cateterismo arterial, cinco braquial y quince a través de la arteria femoral. Chile es uno de los primeros países en practicar la biopsia arterial. Esta se realizó en cuatro pacientes: dos en la porción extra-escalénica de la subclavia, uno en la arteria pedia y el otro en la porción lateral de la femoral. La edad de los pacientes oscilaba entre los 15 y 52 años, promedio 31 años, 21 del sexo femenino y dos del masculino. Los síntomas isquémicos se observaron así: cuatro cerebrales, dos oculares, 21 en miembros su-

periores y cuatro en miembros inferiores. Escudriñando estas publicaciones para analizar el tipo de AT, de acuerdo a la clasificación de Fujio Numano, en el estudio de Cristian Bianchi<sup>59</sup> el compromiso arterial de estos pacientes fue:

1. Arco aórtico: en 20 pacientes
  - a. Carótidas 6, bilateral 3.
  - b. Subclavia: 20, bilateral 7.
  - c. Tronco Braquio-cefálico 5.
  - d. Vertebral: 6, bilateral 2.
  - c. Aorta ascendente: 5.
2. Aorta torácica y abdominal: 10
3. Aorta descendente y abdominal: 8
4. Tronco celiaco: 2
5. Mesentérica superior: 1
6. Renal 4, bilateral: 1
7. Iliaca 3, bilateral 3
8. Aorta abdominal 50% de los 20 pacientes estudiados.

De acuerdo a esta distribución, la AT en Chile son los tipos I y V de acuerdo a la clasificación de Fujio Numano. Héctor Gatica y colaboradores<sup>60</sup> en 1987 informan otros 11 pacientes de la sección de reumatología del Hospital clínico de la Universidad de Chile. La edad promedio de los pacientes fue de 25 años, cuyo rango oscilaba entre los 9 y los 31 años, 10 pacientes mujeres y un niño de 9 años. Este es uno de los primeros informes sobre AT en un niño. Casi simultáneamente con este informe, existe el de Saiech y colaboradores en Chile, donde se informan 10 niños con hipertensión renovascular, evaluados entre 1976 y 1986, cuatro de los cuales tenían AT.

En el informe de Gatica y colaboradores<sup>59</sup>, utilizaron la clasificación de Ueno, modificada por Lupi<sup>61</sup> en cuatro tipos. De los once pacientes estudiados, el compromiso de acuerdo al tipo fue el siguiente:

- |          |                 |
|----------|-----------------|
| Tipo I   | 5/11 pacientes. |
| Tipo II  | 1/11 pacientes. |
| Tipo III | 4/11 pacientes. |
| Tipo IV  | 1/11 pacientes. |

El tipo III o mixto combina arco aórtico con la aorta abdominal y las arterias renales, es decir, tipo I y V de Fujio Numano.

Las arterias más comprometidas fueron:

Subclavia izquierda	10/11
Carótida izquierda	8/11
Carótida derecha	4/11
Vertebral izquierda	4/11
Aorta abdominal	4/11

Pero Gatica y colaboradores<sup>60</sup> informan además los casos de vasculitis sistémicas primarias del Hospital clínico de la Universidad de Chile en el periodo de 1973 a 1983; en total estudiaron 56 pacientes: Veinticinco pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein, ocho con granulomatosis de Wegener, nueve con poliarteritis nodosa, dos con angeítis de Churg-Strauss, once con AT y un caso de vasculitis de pequeños vasos no clasificable. En este artículo solo se analizó la AT.

Juan Alberto Fierro, Raquel Cuchacovic, Ma. Rodríguez, María Adriana Parra Blanco y María Cristina Soto<sup>62</sup> informan sobre cinco pacientes con glomerulonefritis proliferativa e inflamación granulomatosa y necrosis fibrinoide de los pequeños vasos a nivel de los pulmones y mucosa nasal, a los cuales se les practicó un estudio clínico-patológico. A estos pacientes les encontraron títulos altos de C-ANCA. Estos cinco pacientes corresponden a una granulomatosis de Wegener generalizada.

Uno de los estudios chilenos importantes sobre vasculitis primaria lo realizan Marcela Cisterna, Lilian Soto, Sergio Jacobelli, María Angélica Marinovic, Alex Vargas, Elizabeth Sobarzo, Jorge Saavedra, Karina Chavan, Gabriela Meléndez, Carolina Foster, Daniel Pacheco y Eduardo Wainstein<sup>63</sup> del grupo de estudio de las vasculitis de la Sociedad Chilena, de Reumatología, quienes estudiaron 173 pacientes con diagnóstico de vasculitis sistémica primaria en las diferentes instituciones hospitalarias de Chile. Excluyeron 50 pacientes por no reunir los criterios y solo informan sobre 123 pacientes, 50 pacientes con GW y 65 con PAM. Estas vasculitis comprometen a hombres como a mujeres en edad media de la vida. El promedio de edad de los pa-

cientes con GW es de 50,9 +/- 14,03 años, y en los pacientes con PAM de 58,7 +/- 15,54 años. En estos últimos encontraron un discreto predominio en las mujeres sobre los hombres. Sobre las pruebas de laboratorio, el 76% de PAM tenían P-ANCA (+) 3% C-ANCA (+) y 21% ANCA (-).

En la GW, 79% tenían C-ANCA (+), 17% tenían P-ANCA (+) y 4% eran ANCA (-). La tasa de mortalidad de ambas vasculitis es elevada: 17% en GW y 18% en la PAM. El promedio de seguimiento es bajo, ya que en la GW la mediana de seguimiento fue de 20 meses y para la PAM de 15 meses. Entre los pacientes, que presentaron el síndrome de pulmón-riñón, la mitad fallecieron de un total de 24 pacientes. Los pacientes con PAM que tenían una elevación de la creatinina o un sedimento con hematuria dismórfica y cilindruria, asociada a una hemoptisis y con mononeuritis múltiple, fueron los casos con mal pronóstico, al igual que los pacientes con GW con creatinina de más de 2 mg/dl también tenían mal pronóstico. En conclusión, el diagnóstico oportuno de estos pacientes y la instauración de una terapia adecuada es lo más importante para reducir la morbimortalidad de estas dos vasculitis. Este trabajo fue una iniciativa de la Sociedad Chilena, de reumatología, durante la presidencia del doctor Daniel Pacheco en el año 2001. Pensamos que las sociedades reumatológicas de Latinoamérica deberían tener estos retos para poder establecer la prevalencia e incidencia de estas enfermedades. Raúl Barria, K Abarca, Helen Stegmaier, F Heusser, P Céspedes y E Talesnik<sup>64</sup>, de la Pontificia Universidad Católica de Chile en Santiago, analizan 57 pacientes con enfermedades de Kawasaki, (E.K), desde 1987 hasta el 2002. Veinte (34%) fueron menores de un año, 33 (56%), de uno a cinco años, y 6 (10%) mayores de cinco años. La relación hombre : mujer fue de 1,14:1. No encontraron variación estacional. Cincuenta (85%) corresponden a casos típicos de EK y nueve (15%) a la forma incompleta, especialmente en los menores de un año. Quince (25%) presentaron anomalía desde las arterias coronarias, de los cuales, siete eran menores de edad. Doce (20%) tenían dilatación de las coronarias y tres (5%) aneurismas de las arterias coronarias. El 77 % de los pacientes recibieron tratamiento con gammaglobulina intravenosa. La mortalidad fue de 1,7%, es decir 1/59. Esta infor-

mación se publicó en el Congreso Panamericano de Lima (Perú) en agosto de 2006.

Sobre vasculitis primaria en niños, Saiech y colaboradores<sup>65</sup> estudiaron diez infantes con hipertensión renovascular (cuatro niños y seis niñas) cuyas edades oscilaron entre los dos meses y los doce años. Este estudio se llevó a cabo entre los años de 1976 y 1986; cuatro de estos niños tenían arteritis de Takayasu.

Existen algunos informes de casos sobre hemorragia pulmonar secundaria a una reactivación tardía de un síndrome de Churg-Strauss en un paciente en hemodiálisis crónica<sup>66</sup>, un caso de arteritis de células gigantes, en un paciente de 77 años<sup>67</sup>, cinco casos de pacientes con GW, todos con C-ANCA positivos de Fierro y colaboradores<sup>68</sup>, una paciente con PAM de 48 años de edad<sup>69</sup>, un caso con una insuficiencia renal rápidamente progresiva<sup>69</sup> y una paciente de 18 años con GW<sup>70</sup>.

Tres publicaciones sobre vasculitis de pequeños vasos: una del servicio de Dermatología del Hospital Barros Luco, entre los años de 1988 y 1996 por López de Maturana y colaboradores<sup>71</sup>, otra publicación realizada por Chuagui y colaboradores<sup>72</sup> en donde se estudian 23 pacientes y otra publicación de 24 pacientes del Hospital Roberto del Río por Tordecilla y Colaboradores<sup>73</sup>. En estas tres publicaciones la mayoría de los pacientes consultaron por una púrpura palpable. Otra serie importante es la de Deluchi y colaboradores donde informan sobre 47 pacientes con síndrome de Henoch-Schönlein del servicio de pediatría del Hospital Sotero del Río entre los años de 1980 y 1985. No informa nada nuevo con respecto a la literatura internacional.

En 1988 el motivo de la tesis fue sobre la vida y obra de Leo Buerger. Como anécdota histórica, Oscar Neira y Daniel Pacheco realizaron uno de los primeros simposios sobre vasculitis, pero coincidió con la destrucción de las torres gemelas en New York el 11 de septiembre de 2001, y sólo logró asistir Paul Bacon, de Inglaterra.

## Colombia

El primer caso publicado en Colombia sobre vasculitis primaria fue realizado por Miguel Mariño

Zuleta<sup>13</sup>, sobre un paciente con panarteritis nodosa, a quien se le realizó el estudio de patología en Duke University, el paciente había fallecido el 6 de agosto de 1940. Pero el primer caso comprobado en Colombia fue presentado por Andrés Rosselli Quijano en la sesión de la Academia Nacional de Medicina del 23 de octubre de 1948 y publicado en la revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, en el número de diciembre de 1948<sup>14</sup>. Los doctores Rosselli y Villaquiran (médicos internos) analizaron la evolución de un paciente de 36 años, con un cuadro clínico que fue desde sus prodromos, caprichoso en sus síntomas, polimorfo y accidentado en su evolución, por lo que los internos mencionados consultaron al profesor Alfonso Uribe Uribe, por esa época considerado el internista más prestigioso de Colombia, para analizar el cuadro clínico caracterizado por fiebre, con un curso crónico tan poliformo, asociado a problemas renales y a una polineuropatía. Con estas manifestaciones clínicas, Uribe planteó el diagnóstico de periarteritis nodosa, documentado en el estudio de la biopsia del músculo pectoral mayor realizada por el doctor Egon Litchemberger, alumno del profesor Paul Klemperer del Hospital Monte Sinaí de Nueva York. Solo hasta 1959, William Rojas<sup>75</sup>, en la revista Antioquia Médica, informa dos casos: un obrero de 24 años (edad no usual para diagnóstico) y una paciente de 50 años.

En 1977, Reina, Lechter y Chamorro Mera<sup>76</sup> publican un artículo en la Revista Acta Médica del Valle en el que describen la arteritis de Takayasu en cuatro niños; al parecer este es el primer artículo sobre arteritis de Takayasu (AT) en niños que se publica en Latinoamérica. Posteriormente, Moreno y Acosta<sup>77</sup> en la Revista Colombia Médica informan otros 25 casos de AT (entre los años de 1970 y 1986). Los hallazgos angiográficos fueron: arteria subclavia 60%; aorta abdominal 52%, arco aórtico y aorta ascendente 44%; arterias renales 44%; arterias carótidas 40%; troncoinnominado y arterias vertebrales 12%.

En 1998, Carlos Cañas, Jiménez, Ramírez, Uribe, Tobón, Torrenegra, Cortina, Muñoz, Gutiérrez, Restrepo, Peña e Iglesias-Gamarra<sup>78</sup> informan en un artículo en el International Journal of Cardiology sobre 35 casos de AT (26 mujeres y 9 hombres) documentados en los 15 años previos a la publicación,

procedentes de varias regiones de Colombia. En esta información se demuestra que de acuerdo a la clasificación de Fujio Numano, la AT en Colombia fueron las del tipo I (ramas del arco aórtico, en el 34,5%) y la V (compromiso del arco aórtico, aorta torácica y abdominal); no encontramos ningún caso de tipo III (aorta descendente y abdominal). La AT en Colombia es parecida a la que se observa en el Japón. Dos años después en el *International Journal of Cardiology*, Salazar, Varela, Ramírez, Vásquez, Egea, Yunis e Iglesias-Gamarra<sup>79</sup> demuestran que la AT se asocia al HLA-DRBI 1602 y DRBI 1001. El alelo HLA-DRBI 1602 es un marcador amerindio, lo cual está relacionado con un ancestro de origen asiático, y el alelo HLA-DRBI 1001 también es un alelo de origen asiático. No encontramos asociación con la presencia del HLA B\*52 que se observa en Japón y Corea, ni con el B5 que se observa en la India. En cambio en México, la AT se asoció a una gran heterogeneidad de los alelos B\*39; B\*15 y B\*40; estos subtipos son de aparente aparición en la generación reciente de México, probablemente por eventos de recombinación a nivel del Intron 2.

En 1999, Chamorro-Mera y Llanos<sup>80</sup> informan en la *Revista Colombiana Médica* el caso de una mujer de 23 años, con aneurisma aórtico y estenosis de carótida común y subclavia izquierda, tipo II de Numano. Sanabria y colaboradores<sup>81</sup>, en el 2002, en los resúmenes del XVII Congreso Colombiano de Medicina Interna, informan el caso de una mujer adolescente de 15 años con AT, tipo V de acuerdo a la clasificación de Numano.

En 2004, Hamdan y colaboradores<sup>82</sup> informan en la *Revista Colombiana de Cardiología* un caso de una paciente de 42 años con AT de la arteria carótida común bilateral, grupo I de la clasificación de Numano, a quien se le practicó una angioplastia percutánea e implante de stent; Aguirre y Restrepo<sup>83</sup> informan otro caso, en una paciente de 15 años, de evolución acelerada, tipo V de Numano.

En 1995, Alonso Cortina y Padilla de la clínica Enrique de la Vega en Cartagena, informan tres casos de vasculitis de células gigantes de localización poco usual en el V Congreso de Reumatología<sup>84</sup>.

Las vasculitis de mediano calibre que fueron las que se describieron históricamente como las más

conocidas, como la panarteritis nodosa, en Colombia se describieron en la década de 1940, pero solo hasta el año de 1992, José Félix Restrepo y colaboradores<sup>85</sup> de la Universidad Nacional informan otros dos casos de polineuropatía simétrica de las extremidades secundaria a una PAN, como una presentación poco usual. En el año de 1996, Gutiérrez y colaboradores<sup>10</sup>, al estudiar 12.683 protocolos de autopsias del Hospital San Juan de Dios, solo se documentaron 34 casos de vasculitis primaria y de estos casos diez casos de PAN nodosa. En 2003 y 2004, Jorge Cantillo y colaboradores<sup>86,87</sup> del Hospital San Rafael de Bogotá describen otros dos casos de PAN. Sobre la enfermedad de Kawasaki, que son de las vasculitis primarias que se observan más frecuentemente en los niños, García y colaboradores en 1987<sup>88</sup> y Chalem y colaboradores<sup>89</sup> en 1995 informan dos pacientes: una mujer de 27 años y un adolescente de 15 años con EK, pero a la mujer, de 27 años, se le diagnóstico la enfermedad a los tres años. Existen otras publicaciones como las de Trujillo y Mejía<sup>90</sup> en el año 2003, Murcia<sup>91</sup> y Jaramillo y Aguirre<sup>92</sup>, en las que se informan ocho pacientes. Clara Malagón informa ocho casos de EK en la infancia<sup>93</sup>.

Sobre las vasculitis primarias de pequeños vasos, la granulomatosis de Wegener es de las que más se ha informado. Al parecer, los primeros dos casos de esta patología fueron los informados por Gabriel Toro, Méndez, Alvarado, Lichtenberger y Cantillo<sup>94</sup>, patólogos del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, en la revista de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Colombia en el artículo "Angeítis necrotizante sistémica no supurativa", en donde se describen dos autopsias: una de un hombre de 36 años del Instituto Nacional de Cancerología y otra de una mujer de 58 años (del Hospital San Juan de Dios) con criterios de granulomatosis de Wegener.

En 1976, Bedoya e Hidrón<sup>95</sup>, en Antioquia médica, informan el primer caso de una GW localizada; posteriormente se han realizado varios informes de casos, como los realizados por Iglesias-Gamarra<sup>96</sup>, en la revista *Salud Uninorte*, Gutiérrez y colaboradores en 1996<sup>10</sup>, Villamizar y Sandoval en el 2000<sup>97</sup>, Pedoroza y colaboradores<sup>98</sup> en 2001, Vallejo y colaboradores<sup>99</sup> en 2005 y Cantillo y colaboradores<sup>100</sup> en el 2006.

## Cuba

Posiblemente uno de los primeros casos de vasculitis primaria descritos en Latinoamérica fue realizado por E. Galan, en el boletín de la Sociedad Cubana de Pediatría en un niño<sup>12</sup>.

En Cuba, existen pocos informes sobre serie de casos de pacientes con vasculitis primaria; uno de ellos es el publicado por Sandalio Durán Álvarez y colaboradores<sup>101</sup>, en la revista Cubana de pediatría, en 1985, en el que se estudiaron 52 pacientes con síndrome de Schönlein-Henoch. La frecuencia entre los dos sexos es similar, pero se encontró un incremento en los meses invernales. Las manifestaciones clínicas y de laboratorio fueron: lesiones cutáneas en el 100% de los casos, artralgias en el 31,5%, dolor abdominal en el 44%, artritis en el 32,7%, fiebre de más de 38°C en el 21,1%, hematuria microscópica en el 17,3%, proteinuria en el 15,4% enterorragia en el 11,5%, melena en el 3,8% e hipertensión arterial en el 1,9%. Se documentó compromiso renal en el 35% de los pacientes y se aisló estreptococo beta hemolítico en el 46% en el exudado faríngeo y en el 77% de los casos el ASTO se encontraba elevado. El 29% de los pacientes tuvieron una recaída.

Dos estudios, publicado uno en la revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia en el año 2002 por Ana María Guerreiro Hernández y colaboradores<sup>102</sup> y el otro artículo por Elena Kokuina y colaboradores<sup>103</sup> en la Revista Cubana de Medicina en el 2003, tenían como objetivo implementar las técnicas del C-ANCA y el P-ANCA para el diagnóstico de las vasculitis primarias. Los pacientes estaban adscritos al hospital clinicoquirúrgico de los hermanos. Se describen 19 pacientes con vasculitis de pequeños vasos asociadas a ANCA, distribuidas de la siguiente forma: seis casos de PAM, cuatro pacientes con GW, siete con glomerulonefritis pauciforme posiblemente PAM, dos pacientes con síndrome de Churg-Strauss; once de los pacientes eran hombres y ocho mujeres con un promedio de edad de 44 años. También informan 45 pacientes con vasculitis no precisada, de los cuales 12 tenían C-ANCA (+).

Entre los casos de vasculitis no asociada a ANCA, se informan 59 pacientes (29 hombres, 30 mujeres):

ocho casos de púrpura de Schönlein-Henoch, nueve casos de crioglobulinemia esencial mixta, 13 de vasculitis leucocitoclástica y 29 no clasificadas. Los pacientes tenían un promedio de edad de 34 años. Informan además un caso de PAN y tres pacientes con vasculitis granulomatosa por enfermedad de Behçet.

## México

En 1848 Rafael Lucio<sup>2</sup> describe el fenómeno de Lucio. Posterior a este hecho, en el campo de las vasculitis han sido muy importantes los aportes del ilustre reumatólogo mexicano Donato Alarcón Segovia, fellow de Medicina Interna, y de Arnold Brown<sup>19</sup>, patólogo de la clínica Mayo en Rochester, quienes realizaron la segunda clasificación de las vasculitis doce años después de la primera, hecha por la Dra. Pearl Zeek<sup>104</sup>. Se considera que la clasificación de Alarcón Segovia y Brown<sup>19</sup> fue un hito en 1964, ya que según Pedro Reyes “expandió los conceptos de Zeek, enriqueciendo la discusión de un tema en revisión”, que aún lo continúa siendo<sup>2</sup>.

En el prólogo del libro sobre vasculitis necrotizantes y síndromes asociados de los profesores Iglesias, Méndez, Valle y Osorio, de Colombia editorial Salvat de 1982<sup>105</sup>, se describe lo escrito por el maestro Alarcón Segovia sobre la historia de la clasificación de las vasculitis primarias. Así lo describe: “Era el primero de los cinco inviernos que habría de pasar en Rochester, Minnesota, la costumbre de que cada uno de los residentes en Medicina Interna presentaran un seminario en una sesión general que se llevaba a cabo los martes en la noche, en el edificio de investigación. Los temas de los seminarios se escogían de una lista, por orden de llegada a la oficina de enseñanza, por lo que, enterado de eso, estuve pendiente de la notificación correspondiente para correr a esa oficina y escoger mi tema. Llegué de segundo. El temario era de la mayor actualidad: la Medicina Interna en 1962. Empero, no vacilé, ya pensaba dedicarme a la Reumatología y a la Inmunología Clínica. Firme junto al tema Vasculitis con necrosis”.

“Mi arrepentimiento al iniciar el estudio de la literatura duró hasta que encontré los trabajos de clasificación de la doctora Pearl Zeek<sup>104</sup>. Si no hubiera

sido ella, el tema seguiría siendo incomprensible y un ejemplo más de la necedad, miopía e inflexibilidad humanas. Mediante sus escritos pude darme cuenta de lo que había sucedido a partir de la descripción de la periarteritis nodosa por Kussmaul y Maier<sup>7</sup>. A pesar de que su descripción era precisa y clara, pronto predominó la sola noción de que había inflamación y necrosis de la pared vascular y a todas las vasculitis se les confundió con la periarteritis nodosa. Esto se acentuó cuando se incluyeron casos con compromiso pulmonar y llegó al colmo, todavía después de las publicaciones sobre clasificación de la doctora Zeek<sup>104</sup>, cuando Rose y Spencer<sup>106</sup> publicaron un estudio sobre poliarteritis nodosa a la que dividían en dos grandes grupos, con compromiso pulmonar y sin él. Era un monumento a la mezcla de peras con manzanas<sup>105</sup>.

“En el ínterin entre las publicaciones de Zeek y mi seminario, se describieron muchas vasculitis nuevas y, para situarlas, hube de reclasificar las vasculitis siguiendo los lineamientos de Zeek. Esto requirió de un estudio detenido y, en algunos casos, correspondencia con los autores y revisión de fotografías. La explosión de los conocimientos en inmunología en general y acerca de los mecanismos de daño inmunológico en particular tuvo como consecuencia que la clasificación publicada por mí con Brown<sup>19</sup>, en 1964, requiriera revisión y que esta nueva clasificación incluyera ya los mecanismos patogénicos. Empero, en solo tres años, esta clasificación ha requerido una nueva revisión (1980)<sup>107</sup>, la que ya se antoja necesitada de una revisión periódica, tal vez anual<sup>105</sup>.”

“Ha dicho Octavio Paz que ‘el latinoamericano es un ser que vive en los suburbios de occidente... en las afueras de la historia’. Si vamos también a estar en las afueras de la ciencia, en la penumbra de la medicina, más valdría que nos conquistaran. Pero, si hemos de seguir siendo libres, indómitos, orgullosos, requerimos de nuestros propios medios, nuestras propias aportaciones a la ciencia, nuestros propios libros”.

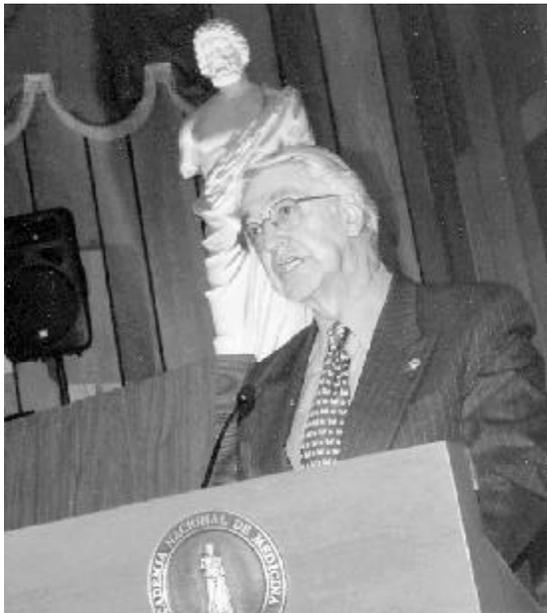
Posteriormente en 1977<sup>20</sup> y en 1980<sup>107</sup> presenté nuevas versiones actualizadas de sus ideas de clasificación de las vasculitis primarias, incorporando lo más avanzado del conocimiento en ese momento y, con matices menores, son base de clasificaciones

presentadas por otros autores. La idea central, de acuerdo a la observación de Reyes, es analizar a las vasculitis como un espectro continuo de cambios tisulares desde la angeítis pura hasta el granuloma puro. De acuerdo a las observaciones de Luis Felipe Flores, en un homenaje al profesor Alarcón-Segovia, analiza las clasificaciones de 1977 y 1980. “En 1977, Alarcón-Segovia amplió dicha primera clasificación a la luz del conocimiento de los distintos mecanismos patogénicos conocidos. En su ampliación, hizo hincapié en que esta nueva propuesta estaba sujeta a renovación o cambios totales, de acuerdo con la adquisición de nuevos conocimientos. Dividió a las vasculitis en tres grupos: el de la poliarteritis, el de las mediadas inmunológicamente y la de las células gigantes. Refinando la publicación de 13 años antes, amplió el segundo grupo para incorporar a la vasculitis crioglobulinémica y las distintas expresiones vasculíticas de alergia; separó definitivamente a estas formas de la poliarteritis, la enfermedad de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss e incluso, el de Cogan y las vasculitis retiniana; y, por vez primera, incluyó en una clasificación la arteritis de Takayasu junto con la arteritis temporal”.

“Tres años después, cambió los términos de ‘inmunológicamente mediados’ por los de ‘vasculitis de pequeños vasos’ para diferenciarlas de las de vasos medianos (en las cuales incluyó a la enfermedad de Kawasaki y la de vasos grandes); el grupo de pequeños vasos fue el más amplio y en él incluyó enfermedades del tejido conectivo que se acompañan de vasculitis, enfermedades infecciosas que causan vasculitis y las formas idiopáticas primarias”.

Estas tres clasificaciones de Alarcón-Segovia fueron el derrotero para diseñar la clasificación de la ACR y Chapel Hilli, él fue el pionero en orientar las clasificaciones y fue el único latinoamericano en participar en la clasificación de la ACR. También en 1980 con Efraín Díaz Jouanen realizó una revisión de los criterios diagnósticos y terapéuticos en el paciente con vasculitis<sup>108</sup>. (Figura 1).

En 1990 con Jorge Sánchez Guerrero, Gutiérrez Ureña, Villader, Reyes e Iglesias<sup>109</sup> informaron 11 casos sobre vasculitis asociadas a neoplasias hematológicas o tumores sólidos y se indicó la importancia del valor de las vasculitis como un dato inicial de un tumor en ciertos pacientes.



**Figura 1.** Profesor Donato Alarcón-Segovia.

Además del Instituto Nacional de Cardiología (Ignacio Chávez) y de las instituciones en el mundo en donde se ha estudiado la AT, descrita por Mikito Takayasu en 1908<sup>110</sup>, a continuación describiremos cómo ha observado el doctor Pedro Reyes la historia de la arteritis de Takayasu en México. “La historia de la arteritis de Takayasu en México es ilustrativa de errores que causan retrasos en el saber médico por timidez o desidia en la comunicación de observaciones afortunadas”<sup>2</sup>.

En 1946 en el entonces flamante Instituto de Cardiología fundado el 18 de abril de 1944, un gran oftalmólogo, Magin Puig Solanes<sup>2,16</sup>, observó la guirnalda peripapilar de comunicaciones arteriovenosas en el fondo de ojo de dos mujeres jóvenes, la típica imagen descrita por Takayasu en 1908<sup>110</sup>; sin embargo, no comunicó esas observaciones. Diez años después un cirujano cardiovascular, ¿Sánchez Botello?, publicó un caso que había estudiado en el Hospital Universitario de Monterrey y tuvo la primicia en la identificación de la arteritis de Takayasu en México<sup>111</sup>. Poco después los casos de Puig Solanes vieron la luz en una revista de su especialidad, pero no fueron los primeros<sup>2,16</sup>.

“Pronto los médicos del Instituto Nacional de Cardiología contribuyeron con más casos, Paolo

Ginefra publicó una pequeña serie y a esta siguieron descripciones clínicas que ejemplificaban la variabilidad de la arteritis de Takayasu y consolidaban la impresión de que esta vasculitis primaria era una enfermedad relativamente común en México, un país con población mestiza y con una proporción grande de indígenas, datos que, en aquellos tiempos no fueron apreciados en su importancia”<sup>2</sup>.

Estas primeras épocas fueron casi un coto exclusivo de cardiólogos y cirujanos cardiovasculares como observadores interesados en la enfermedad; además de la contribución del Instituto es de destacar una serie de casos en niños, publicada en el Boletín Médico del Hospital Infantil, tal vez pionera en la literatura pediátrica en el campo particular de las vasculitis primarias<sup>2,112-115</sup>.

“En esos primeros años hay que acreditar el desarrollo de técnicas panaortográficas que fueron el método diagnóstico con rango de estándar de oro hasta hace muy poco tiempo”<sup>2</sup>.

A fines de la década de los 60 ya había un número no despreciable de observaciones clínicas, casos aislados, series de casos que reiteraban la primacía de la arteritis de Takayasu como una vasculitis primaria relevante por su incidencia y prevalencia en México<sup>116-124</sup>. Al inicio de la década siguiente hay una contribución seminal de reumatólogos y un notable cirujano cardiovascular que trabajaban en el Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, vecinos al Instituto de Cardiología: Mintz, Fraga, Valle, reumatólogos y Gilberto Flores Izquierdo<sup>21</sup> comunicaron el efecto de los glucocorticoides en la arteritis de Takayasu e iniciaron el estudio terapéutico en esta enfermedad, hasta ese entonces víctima del nihilismo terapéutico que ha tenido en ocasiones seguidores escépticos ante una enfermedad en donde es difícil valorar actividad clínica y tiende naturalmente a estabilizarse a través del desarrollo lento pero seguro de circulación colateral supletoria que reduce paulatinamente la isquemia regional. Los glucocorticoides fueron el remedio para las manifestaciones sistémicas y dieron la evidencia inicial de que la intervención médica podía ser de valor en el manejo de esta vasculitis<sup>2</sup>.

En la década de los 70 dominan las observaciones de patólogos y clínicos, centradas en la hipóte-

sis de que habría una relación entre una infección particular, una forma de micobacteriosis diferente a la tuberculosis pulmonar y el desarrollo de la arteritis de Takayasu<sup>125-128</sup>. La similitud de lesiones examinadas un tanto superficialmente y la ocurrencia, rara, pero magnificada de lesiones cutáneas de tipo eritema nodoso, y la muy rara del eritema indurado de Bazin en unos pocos casos de arteritis de Takayasu, así como la peculiar reactividad del enfermo con arteritis de Takayasu a la intradermorreacción de Mantoux dio base a especulaciones patogénicas con mucho entusiasmo, pero escasa evidencia, y un estudio donde se practicaron reacciones de Mantoux con derivados proteicos de distintas micobacterias, sin un control apropiado, fue interpretado con sesgo para prestar solidez a una hipótesis seductora que no fue sometida a prueba con métodos científicos estrictos<sup>129</sup>. En esta época se sostuvo, a veces apasionadamente, la relación entre micobacteriosis, linfadenitis principalmente y arteritis de Takayasu, y se involucró con timidez la observación tan poco sólida de Nakao en relación con la presencia de anticuerpos antiaorta en la patogenia de la vasculitis. Hay que recordar que en esos tiempos la inmunopatogenia era casi dogma de fe para muchas enfermedades de origen y patogenia oscuras, y con facilidad una observación no confirmada se mencionaba como evidencia definida en revistas y libros reiterando equívocos<sup>126-128</sup>.

Es más rescatable a fines de los 70 la primera gran serie de casos, 107 casos colectados a lo largo de 20 años en el Instituto Nacional de Cardiología, donde se señala con precisión el cuadro clínico de la enfermedad, se hace énfasis en sus aspectos cardiológicos y en su trascendencia en la historia natural de la enfermedad, con impacto en morbilidad y mortalidad y se propone una clasificación de las lesiones arteriales en la circulación mayor y en la circulación menor<sup>130,131</sup>. Cabe señalar que el compromiso de las arterias pulmonares ya había sido reconocido desde la primera autopsia publicada en 1940 por Oohta<sup>132</sup>.

La patogenia de la enfermedad se abordó con nuevos bríos y técnicas desde fines de los 70 en el Instituto Nacional de Cardiología, se buscó la presencia de anticuerpos a antígenos de *Micobacteria tuberculosis* empleando contra-inmunolectroforesis,

los resultados fueron negativos<sup>133-135</sup>, se buscó y encontró un antígeno HLA clase I, el B5<sup>136</sup> en un pequeño grupo de enfermos, usando técnicas serológicas muy limitadas, pero se corroboró la observación inicial de Isohisa hecha poco antes en Japón, y en estudios colaborativos con el Instituto Nacional de Nutrición se estudió el papel de linfocitos circulantes en la patogenia de la enfermedad y el efecto del suero de pacientes en algunas funciones linfocitarias sin resultados concluyentes<sup>2,134,135</sup>.

En la misma década de los 80 se retomó el estudio de la relación entre micobacteriosis y vasculitis; se buscó, sin éxito, la presencia de diferencias en la glicosilación de la molécula de IgG y factores reumatoides en sujetos con arteritis de Takayasu<sup>137</sup>.

Los estudios inmunogenéticos, con técnicas mejores confirmaron que ciertos aloantígenos HLA presentes en los mestizos mexicanos enfermos eran similares a los que se encontraban una y otra vez en el Japón, y el estudio de haplotipos corroboró esa cercanía que se intentó explicar sobre la migración de pueblos asiáticos hacia América en la glaciación, cuando existía un puente firme en lo que hoy es el Estrecho de Behring<sup>2,138-141</sup>. La concordancia no era perfecta y fue necesario buscar y encontrar una característica molecular compartida. Así se encontró que en la posición 63 y 67 de la zona donde se espera se localice el sitio de presentación del antígeno, hay con regularidad aminoácidos específicos y esto ocurre en poblaciones asiáticas y en mestizos mexicanos<sup>142</sup>. Aunque hay muchos asuntos por definir, esta observación sugiere que una estructura común existe en el alelo de clase I más relacionada a la arteritis de Takayasu.

Por supuesto, la historia no está terminada, son necesarios estudios más profundos en la zona del Complejo principal de histocompatibilidad donde se codifican alelos B, en los microsátelites cercanos y tal vez en regiones de clase II DR y DQ. En este sentido estudios de familias pueden acelerar el descubrimiento de detalles seminales<sup>138-142</sup>.

Otros estudios sobre polimorfismo de moléculas que participan en comunicación celular, inflamación e inmunidad, como son el TNF $\alpha$ , por ejemplo, han conservado la preeminencia de la arteritis de Takayasu como una vasculitis de gran interés en México<sup>2</sup>.

En ese sentido es de destacar que el trabajo reciente de Iglesias que describe la prevalencia de las vasculitis primarias en nuestros países, lo que Darío decía “reza a Jesucristo y habla en español”, hace claro que la vasculitis primaria dominante en México es, sin duda, la arteritis de Takayasu<sup>2</sup>. Esta característica se encuentra, con variaciones explicables en otros países de la región donde hay una proporción importante de población indígena y mestizaje. Tal vez tenemos una oportunidad única y tenemos el deber de estudiar con entrega esta enfermedad que la naturaleza puso ante nosotros. Seguro que sabremos responder con gallardía a este reto<sup>72</sup>.

Otros estudios realizados en México, especialmente en cardiología, no han encontrado anticuerpos órgano-específicos, ni otros como ANCA, antinucleares, anticardiolipinas, anti beta-2 GPI, alteraciones en la coagulación o fibrinólisis, excepto la hiperfibrinogemia, por lo que aun la contribución de marcador biológico de actividad en la AT es aún limitado<sup>143-147</sup> (Figura 2). Otras publicaciones sobre AT en la década de 1980 y 1990 han sido lideradas por Pedro Rey del Instituto Nacional de Cardiología de la ciudad de México, así como en la década de 1970 fueron lideradas por Lupi<sup>130,131</sup> también en el I.N.C.



**Figura 2.** Profesor Pedro Reyes

Entre las publicaciones realizadas se encuentran la de Robles y Reyes en 1994<sup>148</sup> y Orea Tejada y colaboradores<sup>149</sup> sobre daño cardiaco en 125 pacientes. La alta incidencia informada por los autores de daño cardiaco se relaciona con hipertensión arterial secundaria o hipertensión arterial secundaria a una obstrucción renovascular y a la coartación de la aorta. Otro estudio interesante es el realizado por Dabague y Reyes<sup>150</sup>, donde se realiza una recopilación de la AT desde el primer caso que se observa en 1946, pero se publicó en 1957, hasta 1994.

En total se estudian 237 pacientes adultos con AT, 206 mujeres y 31 hombres; la mayoría de los pacientes son mestizos mexicanos; además se informaron 55 niños con AT. Los autores dividen esta recopilación en tres periodos: el primero comprende los años de 1956 a 1972, en las cuales se presentan informes de casos y series con pequeños números de casos. Se documentaron 86 pacientes adultos. Otra serie, la de Lupi, se recopila entre 1957 y 1974 y se informan 107 pacientes, y entre 1977 y 1991 otros 44 pacientes. Estas series se informan en el Instituto Nacional de Cardiología. Al parecer la tasa de nuevos casos en I.N.C es de tres a cinco casos por año. En el XIII Congreso Internacional de Vasculitis celebrado en Cancún en abril de 2007, Soto, Espínola Zabaleta y Reyes<sup>151</sup> informan 30 pacientes con AT con alteración de tipo endotelial. Otra serie presentada en este Congreso fue la realizada por Vera Castro y colaboradores<sup>152</sup> del Centro Médico Nacional La Raza, donde se estudió de forma retrospectiva entre 1980 y 2006 a 50 pacientes: 48 mujeres y dos hombres. La clasificación arteriográfica de acuerdo a Fujio-Numano fue la siguiente: tipo 1, 5 pacientes; IIa, 5 pacientes; 2b, 10 pacientes; tipo 3, 10 pacientes; tipo 4, 5 pacientes y tipo 5, 15 pacientes; es decir, el tipo más frecuente es el 5. A treinta pacientes se les realizó el HLA, y el más frecuente es el HLA B5.

Durante casi tres décadas, la literatura mexicana sobre vasculitis primaria estuvo ligada a la AT, excepto las clasificaciones de las vasculitis por Donato Alarcón-Segovia en la década los sesenta, setenta y ochenta. En la década de 1990, se conoce otro tipo de vasculitis, como el artículo de Callis y colaboradores<sup>153</sup> en donde se informa sobre 55 niños con nefropatía secundaria a una púrpura de Schönlein-

Henoch. Clasifican la lesión renal en cinco grupos: 1. Hematuria y proteinuria, 2. Hematuria y síndrome nefrótico, 3. Hematuria, 4. Hematuria, síndrome nefrótico e insuficiencia renal y 5. Proteinuria. Observaron que la presencia de semilunas en la patología renal superior al 75% de los glomérulos es de mal pronóstico. En igual sentido otro trabajo de Olberg Ivan Desinor-Mompoint y colaboradores<sup>154</sup> del servicio de nefrología del Instituto Nacional de Pediatría, de ciudad de México, estudiaron 101 pacientes con púrpura vascular entre 1979 y 1988. Las manifestaciones clínicas extrarrenales fueron: petequias en el 98%, dolor abdominal en 78%, artralgias en el 45%, melinas en 39% y artritis en el 19% de los casos. Cuarenta y nueve pacientes tuvieron nefropatía de grado y evolución variable, 32 tuvieron hematuria con o sin proteinuria de rango nefrótico, siete tuvieron síndrome nefrótico, uno síndrome nefrótico y nueve presentaron combinaciones de dos o tres síndromes (nefrítico / nefrótico / insuficiencia renal), correspondiendo a estos últimos una evolución desfavorable con progresión hacia la insuficiencia renal terminal en 8; en cambio, no se observó esta progresión en el resto de los pacientes. Se efectuaron 13 biopsias renales en los pacientes más graves, encontrando en la mayoría de ellos proliferación mesangial o proliferación endo y extracapilar. Estos hallazgos definen el pronóstico. Una de las series más grandes en Latinoamérica sobre poliarteritis nodosa en diez niños es la de Díaz Cisterna y colaboradores<sup>155</sup>, publicada en la revista *Acta Pediátrica de México*. Los hallazgos más sobresalientes fueron la presentación polimórfica como el compromiso renal, cardiovascular y el aparato digestivo. Se trataron con esteroides e inmunosupresores. Cuatro de los pacientes fallecieron: uno por complicaciones infecciosas por la inmunosupresión, otro por rotura de un aneurisma renal y dos por insuficiencia renal; seis de los pacientes han sobrevivido por más de 10 años.

Dos publicaciones sobre Enfermedad de Kawasaki, una de Vizcaíno-Alarcón y colaboradores<sup>156</sup> del Hospital Infantil Federico Gómez, donde informan acerca de 16 pacientes con EK y no encuentran nada diferente a lo informado en la literatura y otra de Manuel González-Galnares y colaboradores<sup>157</sup> donde informan sobre 13 pacientes con esta patología; pero lo llamativo de esta serie es que en el 70% de

los pacientes se presentaron aneurismas, comparadas con otras series en donde es del 20 al 65%.

Luis Carbajal Rodríguez y colaboradores<sup>158</sup> estudiaron 108 niños con púrpura de Henoch-Schönlein, haciendo hincapié en la vasculitis testicular y edema escrotal en seis niños, cuyas edades variaron entre los cinco y seis años; estos síntomas aparecieron entre el segundo y sexto día después de haber iniciado el cuadro clínico.

En otra publicación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, sobre 58 pacientes con vasculitis leucocitoclástica, realizada por Ernesto Macotelo Ruiz y María Guadalupe Corona-Rodríguez<sup>159</sup>, se informa sobre diferentes patologías con vasculitis leucocitoclástica, pero muy pocos casos con vasculitis primaria.

Entre las pocas series sobre vasculitis primaria del sistema nervioso central está la de Carlos Abud-Mendoza y colaboradores<sup>160</sup> en la Universidad de San Luis Potosí, en la que se informa sobre cuatro pacientes, con cuadros radiológicos sugestivos y con manifestaciones neurológicas difusas. Ninguno presentó sintomatología sistémica y mejoraron con ciclofosfamida y prednisona.

Gamboa-Ávila y colaboradores<sup>161</sup> del grupo del Instituto Nacional de Cardiología analizaron el efecto del PON1-192 (paraoxonasa) que es una lipoproteína de alta densidad que protege las lipoproteínas de las modificaciones oxidativas por disminuir la acumulación de los productos de la peroxidación de los productos y la arteritis de Takayasu. Los resultados demostraron en 48 pacientes que el genotipo PON1-192RR se asocia con AT, principalmente en aquellos pacientes con hipertensión arterial en la población mexicana. El mismo grupo estudió el perfil de las citoquinas en 38 pacientes mexicanos con hipertensión arterial y AT y observaron que el genotipo IL-1b TT estaba en los 38 pacientes<sup>162</sup>.

Luis Felipe Flores a finales de la década de los años noventa regresó al alma máter, el Instituto Nacional de la Nutrición (I.N.S.), después de realizar una maestría en vasculitis en Alemania, específicamente en Lubeck con el grupo de Wolfgang Gross. Luis Felipe Flores tuvo la influencia del gran maestro Donato Alarcón-Segovia y por ello el entusiasmo que tiene por desarrollar esta temática. A su

regreso, se dedicó a organizar la casuística del I.N.S., especialmente a finales de los 90 y comienzos del siglo XX. Así como Lupi fue el mexicano que estudió la AT en la década de los setenta y Pedro Reyes en la década de los ochenta y noventa, Luis Felipe Flores se ha dedicado al estudio de las vasculitis primarias en las últimas décadas. Uno de los tópicos que ha impulsado son los factores ocupacionales y ambientales como factores de riesgo para el desarrollo de vasculitis. Entre estos factores observó la relación de la ganadería como ocupación y las vasculitis no asociadas a ANCA y la exposición a solventes y al sílice a las vasculitis asociadas a ANCA<sup>163</sup>.

Tiene una de las series más grandes a nivel Institucional de Granulomatosis de Wegener. Estudiaron 65 pacientes, 29 mujeres y 36 hombres desde 1978 hasta el 2006 y analizaron 710 variables. Analizaron los factores que influyen la sobrevida renal y concluyen que estos son principalmente las complicaciones cardiovasculares y las infecciones al inicio de la enfermedad, al igual que la anemia y el compromiso generalizado de la enfermedad<sup>164</sup>. En otro artículo demuestran que el promedio de edad de los pacientes es de 47,6+/-13,8 promedio de seguimiento 101+/-75 y la mediana es de 88 meses, con un promedio de sobrevida a cinco años del 90%, a diez años 84%, y a veinte años 63%. Los factores más relacionados con la mortalidad fueron las infecciones, pero especialmente el índice de daño durante el curso de la enfermedad<sup>165,166</sup>. En otro artículo analizan el compromiso ocular en 56 pacientes, con un promedio de edad de 43 años, 35 hombres y 21 mujeres con un promedio de seguimiento de un año. Catorce pacientes tuvieron compromiso ocular y compromiso extraocular en 22 pacientes; los síntomas más frecuentes fueron: ojo rojo en el 63%, escleromalacia en el 48%, escleritis necrosantes y queratitis periférica ulcerativa en el 41%, escleritis difusa en el 33% de los pacientes y uveítis en el 30% de los casos. La conclusión es que la esclera es la parte del ojo más comprometida en la G.W, mientras la órbita es poco afectada<sup>167</sup>. En otro artículo relacionado con escleritis asociado a ANCA, los autores estudian cuatro casos. El promedio de seguimiento fue de 16 meses, sin evidencia de enfermedad sistémica. Concluyen los autores que las escleritis asociadas a ANCA podrían ser una entidad defini-

da que necesita mayor caracterización y requiere un tratamiento con inmunosupresores. Esto es una gran observación del grupo que lidera Luis Felipe Flores<sup>168</sup>.

Correa-Gómez y colaboradores analizan el polimorfismo del PTPN22 R620W en una población mexicana con vasculitis asociada a ANCA. Para ello estudiaron 78 pacientes. Sesenta y dos con GW, 15 con PAM y un caso no clasificado. Concluyen que el polimorfismo R620W se asoció con vasculitis asociada a ANCA en este grupo de pacientes, pero los autores concluyen que requieren ampliar más la muestra para sacar mejores conclusiones<sup>169</sup>. En otro artículo del mismo grupo, Beltran y colaboradores<sup>170</sup> utilizan una evaluación endoscópica nasal, y revisan la apariencia de la lesión nasal. En los 20 pacientes estudiados con GW, en quienes observaron dilatación vascular después de la vaso constricción, con edema, eritema, ulceración y costras mostraban una lesión activa.

Luis Felipe Flores y colaboradores analizan el polimorfismo del promotor de la proteína quemoattractante -1 del monocito (MCM-1) en 55 pacientes con GW y 13 pacientes con PAM. Los autores concluyen que en los pacientes con GW y granulomas el genotipo AG se encuentra incrementado en contraposición de aquellos pacientes que no tienen granulomas<sup>171</sup>.

Luis Felipe Flores y colaboradores<sup>172</sup> estudian 18 pacientes con PAM, 5 hombres y 13 mujeres promedio de edad 51,6+/-5,2, mediana 55,5<sup>27-76</sup> años. El promedio de órganos comprometidos fue de 3,8, mediana de 4. Todos tenían compromiso renal; la mayoría de las manifestaciones clínicas fueron: hematuria (18 casos), proteinuria (14 casos), depuración de creatinina < 25/min en 10 pacientes, artralgias / artritis en 10 pacientes, polineuropatía en nueve casos, mononeuritis múltiple en dos, púrpura en ocho, hemorragia alveolar en cinco y cuatro pacientes con compromiso pulmonar. El perfil de ANCA, fue el siguiente: PR3-ANCA en tres pacientes y MPO-ANCA en 12 pacientes. Comparada con la serie chilena de Cisternas y colaboradores<sup>63</sup> difieren un poco y solo en el patrón de ANCA y el género. Diez pacientes presentaron enfermedad renal grave porque consultaron tardíamente al grupo del INS.

En otro trabajo Luis Felipe Flores trata a cuatro pacientes con GW refractaria<sup>173</sup> con Rituximab con una buena respuesta al tratamiento, especialmente los que tenían enfermedad granulomatosa.

Finalmente Luis Felipe Flórez, con la colaboración de la Dra. Graciela Ibáñez Laudin y el apoyo de las directivas del INS realizaron un extraordinario congreso, en el XIII Simposio Internacional en Cancún en abril 26 al 29 de 2007.

En un artículo reciente Luis Felipe Flores y Antonio R. Villa en la revista Ann. N.Y. Acad Science sobre la gama de manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener (G.W.) en la población mexicana, discuten en la introducción la incidencia y prevalencia de la GW y consideran que es más frecuente en los países del hemisferio Norte, como en Noruega donde la prevalencia oscila entre el 30,4 y el 90,5 de casos por millón y esto depende del periodo que se ha analizado, y con una incidencia de nuevos casos de 14,4 por millón. La prevalencia es más baja en los países localizados más hacia el sur, como en España, donde esta oscila entre tres casos por millón de habitantes y previamente era de 4,8 por millón de habitantes. Estas diferencias se explican por factores ambientales y genéticos. En Latinoamérica al parecer la prevalencia y la incidencia de la GW no es frecuente, posiblemente por los factores étnicos y ambientales que ya se han analizado previamente. Una de las pocas series sobre GW es la chilena, sobre 58 pacientes, que se analizó profundamente (vide supra).

Sobre la casuística mexicana, los autores analizan 80 pacientes con este diagnóstico desde 1978, pero el análisis lo realizaron sobre 65 pacientes, que se resumen a continuación en lo siguiente:

29 mujeres (44,6%), 36 mujeres (55,4%) Género. Relación F: M 1: 1,24.

Promedio de edad, en el último seguimiento 47,5+/- 13,8 años. Edad: Mujeres: 50+/- 13,8 años; hombres: 45,6+/-13,8; 45 pacientes con enfermedad generalizada (69%); 20 pacientes con enfermedad localizada (31%); promedio de órganos afectados: 4<sup>1-8</sup>. Promedio de duración de la enfermedad: 106+/-70 meses.

Las manifestaciones clínicas y de laboratorio son similares a las series publicadas en Europa, Estados

Unidos o Nueva Zelanda con respecto a la edad, la distribución por sexo, tipo de enfermedad (generalizada o localizada), PR3-ANCA (+), revisión, recidiva, mortalidad y causa de muerte. En algunos casos, la mortalidad está relacionada con la enfermedad *per se*, pero en la mayoría de los casos los factores que más contribuyeron con la mortalidad están relacionados con la terapia inmunosupresora que la indujo en los pacientes con complicaciones hematológicas como la trombocitopenia e infecciones. Llama la atención que un 17% de los pacientes tenía leucopenia. Los autores concluyen que la GW no es tan infrecuente en México<sup>176</sup>.

## Perú

Antes de la década de 1980, no encontramos información sobre vasculitis en el Perú. Mencionaremos el papel de la doctora Raquel M. Hicks quien hizo parte del equipo de trabajo que describió el brote de síndrome de Kawasaki (S.K) en Hawai. Este equipo conformado por Dean, Melish, Hicks y Palumbo describe en la primera mitad de 1978 el brote de S.K en 27 de 33 casos que se estudiaron<sup>174</sup>. Informan que estos pacientes tienen ancestros japoneses, un estatus económico alto y tenían previamente una infección respiratoria en el 44% de los casos. Además la doctora Hick escribió otros dos artículos sobre S.K.<sup>175,177</sup>.

Rafael Grau describe los daños vasculares y la gama clínica de los síndromes pseudo-vasculíticos en el *Current Rheum Rep* en el año 2002<sup>178</sup>. Analiza los pacientes que tienen mixomas cardíacos, embolización con el colesterol y la displasia fibromuscular que pueden generar una pseudovasculitis. Describe Grau que el diagnóstico inapropiado, el retardo en el diagnóstico y el uso inadecuado de corticoides e inmunosupresores le generan más iatrogenia que beneficio a los pacientes<sup>178</sup>. Luis Espinoza y DK Ledford en el JAMA en 1987, plantean una clasificación basada en mecanismos inmutopatogenéticos en tres grupos:

1. Secundaria a inmunidad humoral. Ej: a complejos Inmunes tales como en el lupus.
2. Secundaria a inmunidad celular. Ej: arteritis a células gigantes.

3. Mixtas: participación de inmunidad humoral y celular. Ej: gran mayoría de las vasculitis primarias.

Alfredo Sánchez Torres, Eduardo Acevedo, C Sánchez, Pastor, Perich, Alfaro, Cucho y Gutiérrez del departamento de reumatología y de epidemiología del Hospital Almenara y de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, estudiaron los aspectos epidemiológicos de las vasculitis primarias<sup>179-185</sup>. Para ello, analizaron una red de nueve hospitales en Lima y revisaron los registros de pacientes con poliangeítis microscópica (PAM), granulomatosis de Wegener (GW), poliarteritis nodosa (PAN) y síndrome de Churg-Strauss (S.Ch-S) desde enero de 1990 hasta diciembre de 2004, de un total de una población de 930.306 mayores de 15 años, que son asignadas a la red del Hospital Almenara. Utilizaron la definición del Consenso de Chapel Hill para las vasculitis primaria. Se documentaron 72 pacientes con vasculitis primaria (56 con PAM, siete con G de W, siete con PAN y dos con S.Ch-S). Cuarenta y nueve pacientes fueron mujeres y 23 hombres con un promedio de edad de 56,42 +/- 13,77 y una tasa de incidencia anual de 5,16 /millón. La incidencia de PAM fue de 0,50/millón y el (S. Ch-S) de 0,14/millón. La edad más frecuente observada fue la de mayores de 50 años y el pico de mayor edad osciló entre los 65 y los 74 años. La PAM es la vasculitis más frecuente en el Perú, de acuerdo a este grupo de investigadores; es más frecuente en mujeres y se observa especialmente en mayores de 50 años. Concluyen los autores que se ha incrementado el número de casos en los últimos nueve años. En el último congreso sobre vasculitis en abril/2007, en Cancún (México) describen el perfil clínico de 60 pacientes con PAM, 44 mujeres y 16 hombres, promedio de edad 60 +/- 11,94 años, rango<sup>30-80</sup>, el promedio de la duración de la enfermedad fue de 47,46 +/- 33,91 meses. Las principales manifestaciones clínicas fueron compromiso del sistema nervioso periférico en el 86,7%, pérdida de peso en el 76,7%, artralgia 65%, fiebre 61,7%, compromiso renal en el 56,7%, cutáneo en el 41,7%, pulmonar en el 38,3% y hemorragia alveolar en el 16,7%. El promedio de la creatinina antes del tratamiento era de 1,7 +/- 2,44mg/dl y 16 pacientes tenían insuficiencia renal. Se encontró

ANCA (+) en 39/45 pacientes, 27/30 con p-ANCA y 3/30 con C-ANCA, 30/33 MPO (+) y 3/33 PR3 (+). Veintiún pacientes de 53, presentaron recaídas y 22 pacientes tenían el *Five Factor Score* (FFS) > de 1. La manifestación clínica más frecuente observada en los pacientes mestizos con PAM fue la del sistema nervioso periférico y el síndrome de Pulmón-riñón fue frecuente y de mal pronóstico<sup>183-184</sup>.

Otro estudio de Mirella Gutierrez Vargas<sup>186</sup>, del Hospital Central de la Policía y de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, es una tesis que se encuentra en la Biblioteca San Fernando. En este se revisaron 69 historias clínicas y 24 casos se diagnosticaron con PAN de acuerdo a los criterios de la A.C.R. de 1990.

Existen unos informes aislados de otros tres casos de PAN<sup>187-189</sup>. Olga María Castillo Vidal<sup>190</sup>, del Instituto Especializado de Salud del Niño, informa sobre 13 niños con enfermedad de Kawasaki; el rango de edad fue de 5 a 52 meses y el 62% eran menores de dos años. Las características clínicas son similares a las publicadas en Hawái. Este informe se encuentra en la biblioteca San Fernando.

Marcela Donayre Chang, M Ferrandiz<sup>191</sup>, M. Paz y A. Ibáñez del Departamento de reumatología del Instituto Especializado de Salud del Niño en Lima describen cuatro pacientes con AT (dos niños y dos niñas) entre el 2001 y el 2005, con edad promedio de ocho años, rango (6-10 años). La actividad inflamatoria fue lo predominante, especialmente los síntomas constitucionales, y el compromiso cardiovascular, renal y neurológico. No se menciona qué tipo de clasificación utilizaron, pero no fue la de Fujio Numano. El compromiso del arco aórtico, la aorta abdominal y sus ramas (tipo III), se observó en dos pacientes; el compromiso de aorta abdominal (Tipo II), se observó en un paciente el compromiso de la arteria pulmonar (Tipo IV) se observó en un paciente. Concluyen que el diagnóstico se hizo tardíamente, por falta de información sobre esta patología en los niños y la naturaleza no específica de estas manifestaciones<sup>191</sup>.

Existen unos diez informes de casos que no describen ninguna característica diferente a lo informado en la literatura.

## Libros

El primer texto publicado sobre el tema de las vasculitis primarias en Latinoamérica fue realizado por los profesores Antonio Iglesias-Gamarra, Odilio Méndez, Rafael Valle y Enrique Osorio cuyo título es *Vasculitis Necrotizante y Síndromes Asociados*<sup>105</sup>. Este texto ganó el segundo de los premios Salvat-Academia Nacional de Medicina en 1981 y se editó en 1982, se realizó un trabajo interdisciplinario y se estudiaron los casos, las biopsias y las autopsias de la unidad de reumatología y patología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá y algunos casos del Instituto Dermatológico Federico Lleras y del Hospital Militar. El prólogo es del profesor Donato Alarcón Segovia, en donde por primera vez el maestro Alarcón-Segovia plantea por qué realizó la segunda clasificación de las vasculitis primarias.

En el texto *Colagenoses, Doenðas difusas do tecido conjuntivo* de los profesores Luiz Verztman y Domingos de Paola<sup>18</sup>, de la editorial EPUME, publicado en 1981, los editores escriben el capítulo IX sobre Angiites Necrosantes que tiene 31 páginas y es una revisión de la literatura de la época. Revisan 314 artículos, de los cuales dos son de Alarcón Segovia sobre la clasificación de las vasculitis<sup>19,20</sup> y el artículo clásico de Fraga, Mintz, Valle y Flores Izquierdo<sup>21</sup> sobre el uso de los esteroides en el tratamiento de arteritis de Takayasu; ese es un reflejo de las pocas publicaciones latinoamericanas hasta el año de 1980.

Otro libro publicado por investigadores latinoamericanos es el realizado por Carlos A. Battagliotti, Bernardo Pons-Estel, Guillermo A. Berbotto y Jorge K. Kilstein<sup>192</sup> de la editorial UNReditaro, titulado *Vasculitis Sistémicas: toma de decisiones*, de la Universidad del Rosario, publicado en noviembre de 1999. Son 336 páginas, divididas en cuatro sesiones y 27 capítulos y un Atlas iconográfico de vasculitis sistémica. El libro comprende todas las áreas publicadas sobre vasculitis hasta 1999, pero nuevamente observamos que hay poca información sobre publicaciones latinoamericanas. La segunda edición de esta obra se realizó en mayo de 2001.

## Conclusiones

1. Se han informado aproximadamente 750 publicaciones en Latinoamérica, la mayoría en

revistas nacionales y regionales, pero aproximadamente 126 en OLD, Medline, Pubmed, Bireme, Scielo, de los cuales la mayoría son publicaciones de México, y siguen en frecuencia Brasil y Colombia.

2. Existen estudios epidemiológicos de frecuencias en algunos países como Brasil, México, Colombia, Chile y Perú, pero hay escasez de estudios y pocas publicaciones en países como Argentina, Uruguay, Venezuela, Ecuador y los países centroamericanos.
3. En la última década se ha incrementado el número de publicaciones.
4. Existe un mayor reconocimiento de las vasculitis por los médicos y una mayor optimización en los diagnósticos.
5. La arteritis de Takayasu al parecer es la vasculitis más frecuente en países como Brasil, Colombia y México. De acuerdo a la clasificación de Fujio Numano, el tipo de vasculitis más observado es el tipo V como ocurre en Brasil, Colombia, México y Chile, pero también se observa con frecuencia el tipo I. Estos tipos de vasculitis son parecidas a las AT de Japón y Corea.
6. La granulomatosis de Wegener es la vasculitis más frecuente en Chile y la segunda vasculitis en importancia en México.
7. La poliangiitis microscópica es la más frecuente en Perú y la segunda en Chile. No se observa con frecuencia en México, Brasil y Colombia.
8. Al parecer la PAN sistémica no es frecuente en Latinoamérica, a juzgar por las escasas series informadas de esta patología.
9. La vasculitis más frecuente en los niños es la púrpura de Henoch-Schönlein y la enfermedad de Kawasaki.
10. Es posible que existan factores raciales y ambientales que induzcan los diferentes tipos de vasculitis primarias que observamos en Latinoamérica.
11. Son pocas las series informadas de vasculitis primarias en Latinoamérica.

## Referencias

- Saporta A. De tumoribus paeter naturam, (Ravaud, Lyons 1624). Cited by Garrison. F. H. and Morton, L.T.: A medical bibliography; 3rd ed. (Deutsch, London 1970). No. 2971, the manuscript is from 1554.
- Reyes P. Vasculitis. Contribuciones de la Reumatología Mexicana. Rev. Mex Reumat 2001; 16: 215-219.
- Heberden W. Commentarii de Marlbaun. Historia et curatione. London, T. Payne, 1801.
- Schönlein JL. Allegemeine und specielle. Pathologie and Therapie. St. Gallen, 1837; 2: 42.
- Henoch E. Zusammenhang von purpura and Intestinalstorungen. Berl. Klin Wchnschr, 5: 517, 1868. Ueber eine eigenthümliche Form von purpura. Ibid., II: 641, 1874.
- Rokitansky K. Ueber einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien. Denkschr Akad der Wissensch. Wien, Hof Staatsdruckerei. 1852; 4: 1.
- Kussmaul A, Maier R. Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. Deutsche Arch Klin Med 1866; 1: 484-518.
- Pariser KM, Takayasu arteritis. Curr Opin Cardiol 1994; 9: 575-580.
- Dabague J, Reyes PA. Takayasu arteritis in Mexico: a 38 year clinical perspective through literature review. Int J Cardiol 1996; S103-S109.
- Gutiérrez CA, Arevalo MC, Coronado H, Restrepo JF, Peña M, Rondon F, et al. Vasculitis: análisis de 12683 protocolos de autopsia. Estudio de 34 casos. Rev Fac de Med UN 1996; 44 (2): 75-80.
- Cantillo J, Restrepo JF, Coral P, Álvarez F, Rondón F, Sánchez A, et al.. Vasculitis primarias: 62 años de historia en Colombia. Rev Colomb Reumatol 2006; 13: 288-305.
- Galan E. Periarteritis nodosa, mutilating cutaneous form in child: clinical and anatomic observations. Bol Soc Cubana Pediatr 1945; 17: 293-296.
- Mariño Z M. Periarteritis Nudosa. Estudio clínico y anatomico-patológico de un caso. Rev Fac de Med 1945; 13(8): 686-693.
- Anzola CH, Hakim DS. A propósito de un caso de Trombo-Angéitís del Tronco-Celiaco. Revista de la Clínica de Marly 1948; 10 (1): 327-333.
- Rosselli QA. La Periarteritis Nudosa. Rev Fac de Med 1948; 17 (6): 280-294.
- Puig Solanes M, Quiroz J. El cuadro ocular de los síndromes del arco aórtico. Ann Soc Mex Oftal 1957; 30: 26-33.
- Motlis J, Alessandri H. Enfermedad de Takayasu. Rev Med Chile 1958; 85: 686-691.
- Verztman L, De Paola D. Colagenosos. Editado en 1981, EPUME, Sao Paulo pp. 235-266.
- Alarcon-Segovia D, Brown AL Jr. Classification and etiologic aspects of necrotizing angiitides; an analytic approach to a confused subject with a critical review of the evidence for hypersensitivity in polyarteritis nodosa. Mayo Clin Proc 1964; 39: 205-222.
- Alarcon-Segovia D. The necrotizing vasculitis: A new pathogenetic classification. Med Clin North Am 1977; 61: 241-260.
- Fraga A, Mintz G, Valle L, Flores Izquierdo G. Takayasu arteritis: frequency of systemic manifestations (study of 22 patients) and favorable response to maintenance steroid therapy with adrenocorticoids (12 patients). Arthritis Rheum 1972; 15: 617-624.
- Cuttica RJ. Vasculitis en la infancia. Rev Bras Reumatol 1995; 35: 7-8.
- Cuttica RJ. Vasculitis, Kawasaki disease, and pseudo-vasculitis. Curr Opin Rheumatol 1997; 9: 449-457.
- Krasoveci S, Bezrodniki L, Gaillard M, Carabajali P, Ginacal A, Vainstein. Enfermedad de Kawasaki. Evaluacion Inmunologica de 26 casos. Medicina Buenos Aires 2001; 61: 8-14
- Achenbach, RE, Palacios, AM. Schroh, RG. Púrpura anafilactoide tipo síndrome Schonlein-Henoch: diez casos en un periodo de dos meses. Revista Argentina de Dermatología 1989; 70: 119-124.
- Marques I, Silberberg R, Lopez J, Apaz M. Granulomatosis de Wegener en la infancia. Hospital Privado Centro Médico de Córdoba. Revista Experiencia Médica. 1990; 8: 52-58.
- Kaplan H, Sevinsky B, Lacentre E. Granulomatosis de Wegener. Revista Argentina de Dermatología 1986; 67: 118-125.
- Bistue R, Scognamillo C.D, Wiederhold C, Sierra D, Cassone E, Jaliff W, Porretta L. Poliarteritis nodosa diagnosticada por duodenopancreatectomía. Medicina (Buenos Aires) 1988; 48: 406-408.
- Arana RM, Hübscher O, Eimon A, Casanova M, Fonseca R, Turin M. Anticuerpos anti-citoplasma de polimorfonuclear neutrófilo en granulomatosis de Wegener, en otras enfermedades autoinmunes y en pacientes hemodializados. Medicina (Buenos Aires) 1993; 53 (2): 113-116.
- Ramos S, Sueli C. Cutaneous vasculitis in Latin America. Clinics in Dermatology 1999; 17: 663-670.
- Lotti T, Comacchi C, Ghersetich I. Cutaneous necrotizing vasculitis Int J Dermatol 1996; 65: 457-474.
- Correa JC, Azevedo AGP, Rubens J, et al. Granulomatose de Wegener: Análise de dois casos. J Bras Med 1985; 48: 34-38.
- Rojas SL, Schweitzer BM, Granulomatosis de Wegener tratada com cotrimoxazol. Enfermedades Respir Cir Torac 1988; 4: 111-115.
- Pedrini H, Fernandes SRM, Billis A. Glomerulonefrite granulomatosa com necrose papilar renal em granulomatose de Wegener. J Bras Nefrol 1988; 10: 75-78.
- Fernandes SRM, Samara AM. Granulomatose de Wegener: Analise clínica e histopatologica. Rev Bras Reumatol 1991; 31: 218-222.
- Santiago MB, Bueno C, Gaburo Junior N, et al. Anticorpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) em portadores de vasculites. Rev Bras Reumatol 1990; 30: 117-120.
- Fernandes NC, Cardoso ICL, Serpa SS, et al. Granulomatose de Wegener localizada: Relato de un caso. An Bras Dermatol 1996; 71: 41-44.
- Ramos-e Silva J. Vasculite alérgica de Churg-Strauss. Bol Acad Nac Med 1975; 146: 13-33.
- Sauaya D, Tuma F, Azevedo MNL, et al. Angiite de Churg-Strauss: Relato de tres casos. Rev Bras Reumatol 1993; 33: 248-250.
- Pernambuco JC, Fleury RN, Muller H, et al. Poliarterite nodosa cutânea. Rev Bras Reumatol 1984; 24: 219-222.
- Rubinstein J, Swami JG, Leite N, et al. Poliarterite nodosa cutânea: Relato de tres casos; sendo dois com poliarterite. Rev Bras Reumatol 1985; 25: 37-40.
- Gianelli MA, Proença NG, Muller H, et al. Poliarterite nodosa cutânea. An Bras Dermatol 1985; 60: 145-147.

43. Fernandes SRM, Costalat LTL, Amstalden EMI, et al. Poliarterite nodosa: Contribuição ao estudo clínico, histopatológico e e laboratorial. *Rev Bras Reumatol* 1997; 37: 194-200.
44. Kiss MHB, Silva CHM, Silva CAA, et al. Poliarterite nodosa cutânea na infancia: Relato de 11 casos e possível associação com o estreptococo  $\alpha$ -hemolítico do grupo A. *Rev Bras Reumatol* 1998; 38: 373-337.
45. Sato EI, Sasaki RH Jr, Leaos CS, et al. Arterite de Takayasu: Estudo Clínico e Angiográfico. *Rev Bras Reumatol* 1998; 38: 9-14.
46. Titton JA, Azeka TN, Koyama RE, et al. Arterite de Takayasu: Relato de um caso com manifestação cutânea incomum. *Rev Bras Reumatol* 1993; 33: 199-203.
47. Sato EL, Hatta FS, Levy-Neto M, Fernandes S. Demographic, clinical, and angiographic data of patients with Takayasu arteritis in Brazil. *Int J Cardiol* 1998; 66: 67-70.
48. Sato EL, Lima DNS, Espirito Santo B, Hata F. Tremant and prognosis in a University Center in Brazil. *Int J Cardiol* 2000; 75: 163-166.
49. Zapata Castellanos A, Arruda Campos L, Loudes Liphous B, Cesar Marinos, Kiss MHB, Almeida Silva C. Arteritis de Takayasu. *Ann Pediatr* 2003; 58: 211-216.
50. Binenboim C, Pereira FBC, Azevedo PAVS, et al. Eritema elevatum diutinum: Estudo retrospectivo dos últimos 10 años do HUCFF-UFRJ. *F Med (BR)* 1997; 114: 109-112.
51. Alegria M. Kawasaki Disease en el Salvador Abs 226. *J.C.R.* 2006; 12: 573.
52. Castresana C, Herrera G, Vega J. Erythema nodosum and Takayasu's arteritis after immunizations with plasma derived hepatitis B vaccine. *J Rheumatol* 1993; 20: 1417-1418.
53. Achurra A, Mock R, Mock M, Sandoval E, Villareal V, Benitez R, Llerena J. Granulomatosis de Wegener: Presentación de un caso. *Rev Medica del Hospital General Caja de Seguro Social* 1990; 22: 20-128.
54. Flores L, Vicente A. Vasculitis por hipersensibilidad: revisión bibliográfica y presentación de casos clínicos. *Rev Guatemala Pediátrica* 1986; 8(2): 228-238.
55. Romero C, Bouzid Y. Enfermedad de Kawasaki y aneurisma sacular gigante de la arteria descendente anterior. Reporte de un caso. *Rev Costarric Cardiol* 2003; 5:1-7
56. Soto E, Soto L. Púrpura de Henoch-Schönlein: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Costa Rica Centroam* 2004; 71: 169-172.
57. Correa E, Ferrer S, Camino C, Sunkel W, Ubilla A, Castillo P. Síndrome de oclusión de las ramas del arco aórtico, por arteritis de etiologías desconocidas. *Rev Med Chile* 1961; 89: 534-541.
58. Noguera H, Saavedra J, Del Campo E. Aspectos clínicos y angiocardiógráficos de la enfermedad de Takayasu. *Rev Med. Chile* 1966; 94: 356-362.
59. Bianchi C, Saavedra J, Vicuña JP, et al. Síndrome del arco Aórtico. *Rev Med Chile* 1968; 96: 31-39.
60. Gatica H, Cuchacovich M, Contreras V. Arteritis de Takayasu: Estudio de 11 casos. *Rev Med Chile* 1987; 115: 737-742.
61. Herrera L, Sanchez G, Marcusshamer J et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart* 1977; 93: 94-103.
62. Fierro C, Cuchacovic J, Rodríguez W, María Soledad' Parra Blanca, Soto M. Estudio clínico y anatomopatológico en cinco casos de vasculitis portadores de anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos con patrón citoplasmático. *Rev Médica de Chile* 1995; 123(7): 841-848.
63. Cisternas M, Soto L, Jacobelli S, Marinovic M, Vargas A, Sobarzo E, Saavedra J, Chauan K, Melendez G, Foster C, Pacheco D, Wainstein E. Manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener y la poliangetis microscópica en Santiago-Chile, 1990-2001. *Rev Med Chile* 2005; 133: 273-278.
64. Barria R, Abarca K, Stegmaier H, Heusser F, Cespedes P, Talesnik E. Kawasaki disease an experience of 15 years. *Santiago of Chile Journal of Clinical Rheumatology* 2006; 12: Abstract 228 S73.
65. Saiech C, Diaz V, Valdes F. et al Hipertensao renovascular en pediatria. *Rev Chil Pediatr* 1987; 58: 382-386.
66. Vega J, Duclos J. Hemorragia pulmonar secundaria a una reactivación tardía de un síndrome de Churg-Strauss en un paciente en hemodiálisis crónica. *Revista Medica de Chile* 2006; 134 (1): 79-84.
67. Manríquez J, Ortega J, Guzmán L. Arteritis de la temporal: manifestada por compromiso del estado general: caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Chil Cienc Med* 2004; 14 (1) 21-25.
68. Fierro C, Cuchacovic J, Rodríguez W, María Soledad' Parra Blanca, Soto M. Estudio clínico y anatomopatológico en cinco casos de vasculitis portadores de anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos con patrón. *Rev Med Chile* 1995; 123(7): 841-848.
69. Yaquich P, Gavrilovics A, Gonzales H. Vasculitis en paciente crítico: Síndrome riñón-pulmón. *Rev Chil Med Intensiva* 2005; 20 (4): 239-243.
70. Hojas R, Rembalsky G, Ramirez G, Castillo J. Síndrome febril prolongado y vasculitis cutánea tipo Wegener: caso clínico. *Rev Chilena de Infectología* 1988; 5(1): 57-60.
71. López D, Amaro P, Segovia L, Balestrini C. Vasculitis cutánea de vasos pequeños. Revisión clínica en 32 casos. *Rev Med Chile* 2004; 132: 165-170.
72. Chuaqui R, González S. Angeítis cutáneas: inmunofluorescencia directa y morfopatología de 23 casos. *Rev Med Chile* 1988; 116 (6): 520-524.
73. Tordecilla J, Bravo M, Morales M. Caracterización clínica de 24 pacientes con vasculitis diagnosticados en el Hospital Roberto del río: 1980-1985. *Rev Pediatría (Santiago de Chile)* 1987; 30(2): 69-73.
74. Delucchi A, Becker A, Taboada H, Serra P, Darrigrandi O. Síndrome de Schönlein-Henoch. *Revista Chilena de Pediatría* 1987; 58(2): 135-137.
75. Rojas MW. Poliarteritis Nodosa. Presentación de dos casos. *Antioquia Médica* 1959; 9: 340-348.
76. Reina JC, Lechter A, Chamorro-Mera C. Arteritis de la aorta y grandes vasos en niños. *Acta Med Valle* 1977; 8: 62-65.
77. Moreno M. CH, Acosta H. Enfermedad de Takayasu. Análisis de 25 casos, 1970-1986. *Colombia Med* 1988; 19(4): 134-141.
78. Cañas CA, Jimenez CA, Ramírez LA, Uribe O, Tobón I, Torrenegra A, et al. Takayasu arteritis in Colombia. *Int J Cardiol* 1998; 66 (Suppl. 1): S73-S79.
79. Salazar M, Varela A, Ramírez LA, Uribe O, Vásquez G, Egea E, et al. Association of HLA- RB1\*1602 and DRB1\*1001 with Takayasu arteritis in Colombian mestizos as markers of Amerindian ancestro. *Int J Cardiol* 2000; 75 (Suppl 1): S113-S116.
80. Chamorro-Mera C, Llanos DH. El caso radiológico. *Colombia Med* 1999; 30(2): 107-108.
81. Sanabria CL, Vesga B, Martínez J, Hernández H, González RI. Hipertensión renovascular asociada a enfermedad de

- Takayasu. Presentación de un caso. *Acta Med Colomb* 2002; 27(5): 325-328.
82. Hamdan N, Calderón LI, Castro P, Gómez G, Hurtado E, Estrada G, et al. Enfermedad de la arteria carótida común bilateral en la arteritis de Takayasu. *Rev Col Cardiol* 2004; 11(5): 251-258.
  83. Aguirre M, Restrepo CA. Arteritis de Takayasu en una joven de 15 años. *Acta Med Colomb* 2005; 30(4): 281-284.
  84. Cortina A, Padilla L. Vasculitis de Células Gigantes. *Rev Col Reumatol* 1995; 2(2): 92-93.
  85. Restrepo JF, Vásquez G, Martínez O, Martínez JA, Guzmán R, Peña M, et al. Vasculitis de nervio periférico. *Acta Neurológica Colombiana* 1992; 8: 187-193.
  86. Cantillo J. de J, Martínez RA, Córdoba RF, López R. Vasculitis sistémica y riñón: Poliarteritis Nodosa Clásica (PAN) y Poliangeítis Microscópica. *Acta Med Colomb* 2003; 28: 50-56.
  87. Cantillo J. de J., Díaz JEA, Valderrama JS, Acosta G. Vasculitis sistémica y riñón: Poliarteritis Nodosa Clásica (PAN) y Poliangeítis Microscópica (PAM). Cinco casos en Colombia. *Rev Mex Reumat* 2004; 19: 217-227.
  88. García C, Torres A, Morón D, Saravia D, Gómez G. Aneurismas de arterias coronarias secundarias a enfermedad de Kawasaki. *Rev Col Cardiol* 1987; 2: 234-237.
  89. Chalem P, Forero E, Tenorio A, Restrepo JF, Rondón F, Peña M, et al. Enfermedad de Kawasaki y fenómeno de Raynaud en un paciente de 15 años de edad. *Acta Med Colomb* 1995; 20: 241-244.
  90. Trujillo H, Mejía J. Enfermedad de Kawasaki: dificultades en el diagnóstico y tratamiento, presentación de dos casos. *Actualizaciones Pediátricas FSFB* 2003; 13(1).
  91. Murcia S. Caso Clínico-Patológico No. 41. *Rev Col Pediat* 2004; 39(2).
  92. Jaramillo JC, Aguirre CA. Enfermedad de Kawasaki, reporte de casos. *Infectio* 2006; 10(1): 30-36.
  93. Malagón GC. Síndrome de Kawasaki en la infancia. Reporte de 8 casos. *Rev Col Reumatol* 1995; 2: 72.
  94. Toro GG, Méndez O, Alvarado H, Lichtenberger E, Cantillo J. Angieítis necrotizante sistémica no supurativa. *Rev Fac Med UN* 1972; 38(2): 117-134.
  95. Bedoya MV, Hidrón VH. Angieítis granulomatosa. *Antioquia Médica* 1976; 26(4): 301-311.
  96. Salas A, Durán L, Nader JI, Chinchilla A, Caraballo JM, Velasco O, et al. Granulomatosis de línea media: propuesta para una clasificación. *Revista Salud Uninorte* 1984; 1 (2): 101-110.
  97. Villamizar JR, Sandoval GP. Avances en el diagnóstico de la granulomatosis de Wegener. Presentación de un caso. *Acta de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* 2000; 28(1): 57-61.
  98. Pedrozo JC, Ortiz G, Ojeda P, Carrillo J. Granulomatosis de Wegener: informe de cinco casos y revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Neumología* 2001; 13(1): 35-45.
  99. Vallejo FJ, Parra M, Medina LF, Estrada J. Hemorragia Alveolar Difusa. *Rev Col Reumatol* 2005; 12: 363-368.
  100. Cantillo J. de J, Díaz JEA, Valderrama JS, Ortiz. Síndrome renopulmonar idiopático. *Acta Med Colomb* 2006; 31(1): 31-39.
  101. Durán S, Alfonso L, Valle A, Cubero O. Manifestaciones clínicas y lesión renal en la púrpura anafilactoide (Síndrome de Schonlein-Henoch). *Revista Cubana de Pediatría* 1985; 57: 303-313.
  102. Guerreiro A, Villaescusa R, Morera L, Arce A, Merlin J. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA): una herramienta importante en el diagnóstico de las vasculitis. *Revista Cubana de Hematología* 2002; 18: 1-5.
  103. Kokuina E, Sánchez M, Arias A, Guerreiro A. Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo en la clasificación de las vasculitis sistémicas. *Revista Cubana de Medicina*. 2003; 42: 1-10.
  104. Zeek PM, Periarthritis nodosa. A critical review. *Am J Clin Path* 1952; 22: 777-790.
  105. Iglesias-Gamarrá A, Méndez O, Valle R, Osorio E. Vasculitis necrotizantes y síndrome asociados. Salvat Editores Colombiana, S.A. Barcelona, Madrid, Buenos Aires, Bogotá, México, 1982, 1era Edición.
  106. Rose GA, Spencer H. Polyarteritis nodosa. *Q J Med* 1957; 26: 43-81.
  107. Alarcon Segovia D. The necrotizing vasculides in man. *Clin Rheum Dis* 1980; 6: 223-231.
  108. Diaz Jouanen E, Alarcon-Segovia D. Diagnostic and therapeutic approaches to the patient with vasculitis. *Clin Rheum Dis* 1980; 6: 453-458.
  109. Sanchez J, Gutierrez S, Vidaller A, Reyes E, Iglesias A, Alarcon-Segovia D. Vasculitis as a paraneoplastic syndrome. Report of 11 cases and review of the literatura *J Rheumat* 1990; 17: 458-462.
  110. Takayasu M. A case with peculiar lesions of the retinal central vessels. *Acta Soc Ophthal Jpn* 1908; 12: 554-555.
  111. Sánchez Botello. X. *Rev. Hosp. Universitario de Monterrey NL* 1956. Primer caso en México.
  112. González JL, Villavicencio L, Molina B, Bessudo L. Nonspecific obliterative aortitis in children. *Ann Thorac Surg* 1967; 4: 193-204.
  113. Rivera de Reyes A, Pérez C, Pérez J, Arteritis inespecífica en la niñez. *Arch Inst Cardiol Mex* 1969; 39: 1-11.
  114. Lupi Herrera E, Contreras R, Espino Vela, Sánchez Torres G, Horwitz S. Arteritis inespecífica en la niñez. Observaciones clínicas y anatomopatológicas. *Arch Inst Cardiol Mex* 1972; 42: 477-793.
  115. Morales E, Pineda C, Martínez Lavin M. Takayasu's arteritis in children. *J Rheumatol* 1991; 18 (7): 1081-1084.
  116. Lobato O. Enfermedad de Takayasu. Propósito de un caso. *Arq Bras Cardiol* 1956; 9: 277-278.
  117. Correa P, Araujo J. Arteritis of the aorta in Young women. *Am J Clin Pathol* 1958; 29: 560-568.
  118. Restrepo C, Tejada C, Correa P. Non-syphilitic aortitis. *Arch Path* 1969; 87: 1-4.
  119. Muñoz N, Correa P. Arteritis of the aorta and its major branches. *Am Heart J* 1970; 80: 319-327.
  120. Esclavista M, Ginebra P., Espino-Vela J. Enfermedad sin pulso. A propósito de 2 casos en mujeres jóvenes. *Arch Inst Cardiol Mex* 1957; 27: 645-690.
  121. Cesarman, E, Cardenas M, Escudero J, Zajarias S, Contreras R, Arteritis de Takayasu. Observaciones clínicas y anatomopatológicas. *Arch Inst Cardiol Mex* 1963; 33: 690-719.
  122. Gonzalez JL, Villavicencio L, Molina B, Bessudo L. Non specific obliterative aortitis in children. *Ann Torc Surg* 1967; 4: 193-204.
  123. Zajarias S, Rotberg T, Stevens H, Durán P. Arteriopatía tipo Takayasu con localización renovascular *Arch Inst Cardiol Mex* 1969; 39: 490-499.
  124. Sánchez-Torres G., Zamor C., Melcon G, Álvarez A. Coartación atípica de la aorta por arteritis inespecífica. Revisión de 19 casos. *Arch Inst Cardiol Mex* 1970; 40: 602-610.
  125. Sánchez-Torres G. Arteritis inespecíficas y enfermedad tuberculosa: Aspectos clínicos. *Arch Inst Cardiol Mex* 1971; 41: 255-260.

126. Sánchez Torres G, Contreras R, Barroso Moguel R, Zajarias S, Davila R, Lupi-Herrera E. Adenitis tuberculosa y arteritis de Takayasu. Aspectos clínicos y anatomopatológicos. *Arch Inst Cardiol Mex* 1972; 42: 663-675.
127. Robles M, Reyes PA. Takayasu's arteritis in Mexico: a clinical review of 44 consecutive cases. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 381-388.
128. Hernández-Pando R, Espitia C, Mancilla R, Reyes PA. Arteritis de Takayasu. Prueba inmunoserológica de su relación con infección por micobacterias. *Arch Inst Cardiol Mex* 1994; 64: 331-337.
129. Lupi E, Sánchez Torres G, Castillo Puga U. Reactividad cutánea al PPD y a los antígenos de *Mycobacterias atípicas* (*Kansasii*, *avium* y *fortuitum*) en pacientes con arteritis inespecífica. *Arch Inst Cardiol Mex* 1972; 42: 717-725.
130. Lupi-Herrera E, Sánchez Torres G, Marcuschamer J, Mispireta J, Horwitz S, Espino-Vela J. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977; 93: 94-103.
131. Lupi E, Sánchez Torres G, Horwitz S, Gutiérrez E. Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. *Chest* 1975; 67: 69-76.
132. Ocho K. Ein seltener fall von beiderseitigem canotis Subclaviaverschulies. *Trans Soc Pathol Jpn* 1940; 30: 680-690.
133. Rojas-Espinosa O, Sanchez-Torres G, Reyes López PA. Estudios Inmunológicos en la arteritis de Takayasu. I. autoanticuerpos circulantes a productos de micobacterias y complejos inmunes circulantes. *Arch Inst Cardiol Mex* 1981; 51: 185-188.
134. Diaz-Jouanen E, Reyes PA, Frajman M, Llorente L, Sanchez-Torres G. Immunologic studies in patients with Takayasu's arteritis. II effects of serum on lymphocyte function in vitro. *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2: 31-35.
135. Alcocer-Varela J, Reyes López PA, Sanchez Torres G, Alarcon Segovia D. Immunologic studies in patients with Takayasu's arteritis. Iii Immunoregulatory changes, *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 345-350.
136. Castro G, Chavez Peon F, Sanchez Torres-G., Reyes PA. HLA A and B antigens in Takayasu's arteritis. *Rev Inv Clin* 1982; 34: 15-17.
137. Hernandez Pando R., Reyes PA, Espitia C, Wang Y Rook G, Mancilla R, Raides agalactosyl IgG and antimicrobial Humoral immunity in Takayasu Arteritis. *J Rheumatol.* 1994; 21: 1870-1876.
138. Geron E, Jesus K, Yamamoto-Furusho, Cutiño T, Reyes PA, Vargas Alarcon G, Granados J and Alarcon Segovia D. HLA-DR6 (possibly DRB1\*1301) is associated with the susceptibility to Takayasu arteritis in Mexicans. *Heart & Vessel* 1997; 11: 277-280.
139. Rodriguez T, Zuñiga J, Salgado N, Hernandez B, Vargas G, Reyes P, Granados J. Intron 2 and exon 3 sequences may be involved in the susceptibility to develop Takayasu Arteritis. *Int J Cardiol* 1998; 66: 135-138.
140. Vargas G, Zuñiga J, Gamboa R, Hernandez G, Hesiquio R, Cruz D, Martinez-Baños D, PortalCelhay C, Granados J, Reyes PA. DNA sequencing of HLA-B alleles in mexican patients with Takayasu Arteritis. *Int J Cardiol* 2000; 75: 117-122.
141. Vargas G, Flores C, Hernandez G, Zuñiga J, Gamboa R, Soto ME, et al. Immunogenetics and clinical aspects of Takayasu's arteritis patients on Mexican Mestizo population. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 439-443.
142. Vargas G, Hernandez G, Soto ME, Murguia LE, Perez N, Granados J, et al.. Comparative study of the residues 63 and 67 on the HLA-B molecule in patients with Takayasu's Arteritis. *Immunol Lett* 2005; 96: 225-229.
143. Vera O, Pérez T, Mejía R, Ariza R, Fratti A. Anticuerpos anticitoplasmicos de neutrófilos (ANCA) en arteritis de Takayasu. *Rev Mex Reumatol* 1994; 9: 71-76
144. García R, Noel LH, Reyes P, Vera OL, Amigo MC, Silveira LH, et al. Absence of ANCA in Mexican Patients with Takayasu's Arteritis *J Rheumatol* 1997; 26: 55-57.
145. García R, Noel LH, Reyes PA, Vera OL, Amigo MC, Silveira LH, Pineda C. Absence of ANCA in Mexican patients with Takayasu arteritis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 55-57.
146. Girona E, Amigo MC, Izaguirre R, Bañales JL, Reyes PA. Arteritis de Takayasu IV. Ausencia de autoanticuerpos y anomalías de la coagulación fibrinolisis. *Rev Invest Clin* 1993; 45: 241-246.
147. Rojas O, Sanchez G, Reyes PA. Estudios Inmunológicos en la Arteritis de Takayasu. I. Autoanticuerpos circulantes a productos de micobacterias y complejos inmunes circulantes. *Arch Inst Cardiol Mex* 1981; 51: 185-188.
148. Robles M, Reyes PA. Takayasu arteritis in Mexico. A clinical review of 44 consecutive cases. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 381-388.
149. Tejada O, Sanchez G, Alfaro K. Cardiac damage in Takayasu's arteritis. Study in 125 patients. *Arch Inst Cardiol Mex* 1983; 53: 441-447.
150. Dabague J, Reyes PA. Takayasu Arteritis in Mexico: a 38 year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol* 1996; 54: 87-93.
151. Soto ME, Espinoza N, Reyes PA. Endothelial function in Takayasu arteritis. Assessment of flow mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery. *Abstract Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: S87.
152. Vera O, Cruz M, Medina G, Pacheco M. Takayasu's arteritis in a cohort of Mexican patients. *Abstract Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: S105..
153. Callis L, Vilalta R, Fortuny G, Castello F, Guardia I. Control a largo plazo de 55 niños con nefropatía secundaria de Schoenlein-Henoch. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México.* 1984; 41 (4): 219-222.
154. Desinor O, García S, Leon B, Pablos J, Zaltzman S. Nefropatía en la púrpura de Henoch Schnlein. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; (48): 730-735.
155. Díaz A, Onuma E, Berrón R, Duran C, Saracho F, Espino J. Poliarteritis nodosa sistémica en niños. *Acta Pediatrica de México.* 1990; 11(1): 18-30.
156. Vizcaíno A, Arévalo A, Rodríguez A, Stanislaw S. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48 (6): 398-408.
157. González M, Urban H, Santamaría H, Gorbea M. Enfermedad de Kawasaki en México: análisis de 13 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48 (6): 409-416.
158. Carbajal L, Tila M, Cota A, Loreda A, Reynes J, Rodríguez R. Vasculitis testicular en la púrpura de Henoch-Schonlein. *Revista Mexicana de Pediatría* 1993; 60 (2): 49-51.
159. Macotela E, Corona M. Vasculitis leucocitoclastica cutánea como marcador de enfermedad sistémica. *Gaceta Médica de México.* 1991; 127 (1): 21-26.
160. Abud C, Sánchez A, Díaz E, Rodríguez II, González R. Vasculitis primaria del sistema nervioso central. *Rev. Mex. Reum* 1994; 9 (3): 123-127.
161. Gamboa R, Soto ME Álvarez E, Pérez O, Reyes P.A. Effect of PON 1-192 on Takayasu arteritis in a Mexican population. *Abstract. Clin Exp Rheumatol* 2007;25: S80.
162. Gamboa R, Soto ME Álvarez E, Pérez O. Reyes PA. Association between IL-1 $\alpha$  and IL-1RA with Takayasu arteritis

- with arterial hypertension in a Mexican population. Abstract. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: S80.
163. Perez G, Villa A, Contreras I, Flores L. Wegener granulomatosis (WG) and its association with occupation. Abstract. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25: S99.
  164. Flores L, Castañeda V, Mercado U, Villa A. Risk factors for end-stage renal disease (ESRD) in Mexican patients with Wegener granulomatosis (WG). Abstract. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: S99.
  165. Flores L, Castañeda V, Mercado U, Villa A. Factors associated with mortality in Mexican patients with Wegener's granulomatosis (WG). Abstract. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: S100.
  166. Flores L, Villa A. Clinical Characteristics and Mortality Factors in a Cohort of Mexican Patients with Wegener Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2006; 9/supple, S492.
  167. Recillas C, Arellanes L, Navarro P, Flores L. Ocular manifestations in Mexican patients with Wegener's granulomatosis Abstract. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: S107.
  168. Mayorquin M, Arellanes L, Navra P, Preciado M, Flores L. Different clinical patterns of ANCA associated scleritis. Abstract *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: S108.
  169. Correa V, Zenteno J, Flores L, Garcia C, Lima G, Pedroza M. The PTPN22 R620W polymorphism is increased in ANCA associated vasculitides (AASV) in a Mexican population. Abstract. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: S80.
  170. Beltran O, Flores L, Reyes E. Increased endoscopic-histopathologic correlation in active nasal Wegener granulomatosis (WG) patients. Abstract. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: S103.
  171. Flores L, Dominguez A, Graciliano R, Sanchez J, Lima G. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Promoter Polymorphism in Mexican Mestizo Patients with Antineutrophil Cytoplasm Autoantibodies Associated Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 9/supplement S 494.
  172. Flores L, Castañeda V, Mercado U. Clinical characteristics of microscopic polyangiitis (MPA) in a Mexican population. Initial case series description. Abstract. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25: S98.
  173. Flores Suarez L.F. Rituximab (8RTX) is useful in Wegener granulomatosis patients (WG) with predominant granulomatous disease. Abstract. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: S113.
  174. Dean AG, Melish ME, Hicks R, Palumbo NE. An epidemic of Kawasaki syndrome in Hawaii. *J Pediatr* 1982 100 (4): 552-557.
  175. Melish ME, Hicks RM, Larson EJ. Mucocutaneous lymph node syndrome in the United State. *Am J Dis Child* 1976; 130: 599-607.
  176. Flores-Suárez Luis Felipe, Villa AR Spectrum of Wegener Granulomatosis in a Mexican population. *Ann. N.Y. Acad Sci* 2007; 1107: 400-409.
  177. Marchette NJ, Melish ME, Hicks R, Kihara S, Sam E, Ching D. Epstein-Barr virus and other herpesvirus infections in Kawasaki syndrome. *J Infect Dis* 1990; 161: 680-684.
  178. Grau R. Pseudovasculitis: mechanisms of vascular injury and clinical spectrum. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 83-89.
  179. Ledford DK, Espinoza LR. Immunologic aspects of cardiovascular disease. *JAMA* 1987; 258: 2974-2982.
  180. Sanchez A, Alfaro J, Acevedo E, Cucho M, Pastor C, Perich R, Sanchez C, Harrison J, Valenzuela G, Asato C. *Revista Peruana de Reumatología* 2002; 9 (1): 8-17.
  181. Sanchez A, Acevedo E, Sanchez C, Pastor C, Perich R, Alfaro J, Cucho M, Gutierrez C, Gamboa R. Epidemiología de las vasculitis sistémicas primarias en una población latinoamericana. *Revista Chilena de Reumatología* 2005; 21: 145-150.
  182. Sanchez A, Acevedo E, Sanchez C, Pastor C, Perich R, Alfaro J, Cucho J, Gutierrez C. Incidences of the primary systemic vasculitides in a peruvian population. *J Clin Rheumatol* 2006; 12 (4): Abstract (233), S 75.
  183. Sanchez A, Acevedo E, Sanchez C, Pastor C, Perich R, Alfaro J, Cucho J, Ugarte M, Gutierrez C, Almenara G. Epidemiology of the primary systemic vasculitides in a Latin American Population. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9) Suppl S757.
  184. Sanchez A, Acevedo E, Sanchez C, Pastor C, Perich R, Alfaro J, Cucho J. Epidemiology of the primary systemic vasculitides in a Latin American population. Abstract. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: S95.
  185. Sanchez A, Acevedo E, Sanchez C, Pastor C, Perich R, Alfaro J, Cucho J. Clinical profile of microscopic polyangiitis: frequent diagnosis among the primary systemic vasculitides in Peruvians mestizos. Abstract. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: S97.
  186. Gutiérrez M. Factores Pronósticos y su relación con la mortalidad en pacientes con poliarteritis nodosa del Hospital Central de la Policía Nacional del Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina, 2000; 41. Biblioteca San Fernando, Lima, Perú
  187. Briceño L. Poliarteritis Nodosa. Reporte de un caso. Lima; UMMSM; 2002: 43.
  188. Rebaza S, Huaman N, Romero E, Ceceres M, Orihuela B. Vasculitis necrotizante; reporte de un caso. *Bol. Soc. Perú Med. Interna*; 1996; (9): 12-15.
  189. Llosa R, Campos J. Hepatitis granulomatosa aguda asociada a vasculitis. *Revista de gastroenterología* 1984; 4(3): 158-163.
  190. Castillo O. Enfermedad de Kawasaki. Reporte de casos en el Instituto Especializado de Salud del Niño, enero de 1993 a diciembre del 2003. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina, 2004; 34. Biblioteca San Fernando, Lima, Perú
  191. Donayre M, Ferrandiz M, Paz M, Ibañez A. Takatasu's arteritis in childhood. Instituto Especializado de Salud del niño. Perú. *JCR: J Clin Rheumatol* 2006; 4: S74.
  192. Batagliotti, et al. Vasculitis Sistémicas: toma de decisiones. Universidad del Rosario, 1999.