



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

TESIS DOCTORAL

**“CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS CUTÁNEAS.
VASCULITIS CUTÁNEAS POR FÁRMACOS”**

AUTOR

Francisco Miguel Ortiz Sanjuán

DIRECTORES

Miguel Ángel González-Gay Mantecón

Ricardo Blanco Alonso

María del Carmen González Vela

Santander 2016



Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

MIGUEL ÁNGEL GONZÁLEZ-GAY MANTECÓN, Profesor Titular de Medicina de la Universidad de Cantabria y Facultativo Especialista de Reumatología del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”

CERTIFICA

Que el trabajo titulado:

**“CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS CUTÁNEAS.
VASCULITIS CUTÁNEAS POR FÁRMACOS”**

Que presenta el Licenciado en Medicina **Francisco Miguel Ortiz Sanjuán** para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria, doctorado en Ciencias de la Salud, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones de rigor y originalidad para una tesis doctoral.

Santander, 22 de Junio de 2016

Miguel Ángel González-Gay Mantecón



Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

RICARDO BLANCO ALONSO, Facultativo Especialista del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”

CERTIFICA

Que el trabajo titulado:

**“CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS CUTÁNEAS.
VASCULITIS CUTÁNEAS POR FÁRMACOS”**

Que presenta el Licenciado en Medicina **Francisco Miguel Ortiz Sanjuán** para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria, doctorado en Ciencias de la Salud, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones de rigor y originalidad para una tesis doctoral.

Santander, 22 de Junio de 2016

Ricardo Blanco Alonso



Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

MARÍA DEL CARMEN GONZÁLEZ VELA, Profesora Asociada de Anatomía Patológica de la Universidad de Cantabria y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”

CERTIFICA

Que el trabajo titulado:

**“CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS CUTÁNEAS.
VASCULITIS CUTÁNEAS POR FÁRMACOS”**

Que presenta el Licenciado en Medicina **Francisco Miguel Ortiz Sanjuán** para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria, doctorado en Ciencias de la Salud, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones de rigor y originalidad para una tesis doctoral.

Santander, 22 de Junio de 2016

María del Carmen González Vela

AGRADECIMIENTOS

Deseo manifestar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que durante todo este tiempo me han apoyado en el desarrollo del presente trabajo:

En primer lugar, a mis directores de tesis, el Dr. Ricardo Blanco Alonso, la Dra. Carmen González Vela y el Dr. Miguel Ángel González-Gay Mantecón, por su dedicación, apoyo y su infinita paciencia y comprensión a la hora de las correcciones. Ricardo, muchas gracias por tus siempre sabios consejos, orientaciones y enseñanzas, por ser tutor y guía. Miguel Ángel, muchas gracias por tu paciencia, apoyo y disponibilidad para la tutorización del presente trabajo.

En segundo lugar, a mis compañeros y amigos, la Dra. Vanesa Calvo Río y el Dr. Javier Loricera García por su inestimable ayuda y colaboración.

Así mismo, me gustaría agradecer al Servicio de Reumatología del Hospital "Marqués de Valdecilla" y al Hospital mismo las facilidades ofrecidas para el desarrollo de esta tesis.

En especial, a mi querida esposa Rosana, luz de mi vida: Gracias por tu constante e incondicional apoyo y comprensión, en especial en los momentos difíciles. A mis padres y hermanos, gracias por estar siempre ahí. Espero todos podáis perdonarme los momentos que nos ha robado la realización de este trabajo.

A todos, de corazón: GRACIAS

ÍNDICE

Contenido

0. LISTA DE ABREVIATURAS	0
I. INTRODUCCIÓN	1
I.A Anatomía de la Piel	3
I.B Ultraestructura de los elementos de la circulación cutánea	4
Segmento macrovascular I	4
Segmentos microvasculares	5
Segmento macrovascular II:	7
I.C Vasculitis Cutánea. Definición	8
Púrpura sine vasculitis: Púrpura simple	10
Púrpura palpable	11
I.D Vasculitis Cutánea. Histología	13
I.E Perspectiva histórica de la clasificación de las vasculitis	16
I.F Vasculitis de Hipersensibilidad, Angeítis leucocitoclástica cutánea y vasculitis de vaso pequeño limitada a la piel	28
I.G Púrpura de Schönlein-Henoch	32
I.H Criterios de Michel (Diferenciar VH DE PSH)	33
I.I Criterios EULAR-2006	35
I.J Vasculitis asociadas a fármacos	37
II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	41
REVALUACIÓN DE LOS CRITERIOS DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA (ACR) DE 1990 PARA LA CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS CUTÁNEAS: ANÁLISIS BASADO EN 766 PACIENTES	44
APLICABILIDAD DE LOS CRITERIOS DE LA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM (EULAR) DE 2006 PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH. UN ANÁLISIS BASADO EN 766 PACIENTES CON VASCULITIS CUTÁNEA.	45
VASCULITIS CUTÁNEAS ASOCIADAS A FÁRMACOS: ESTUDIO DE 239 PACIENTES PERTENECIENTES A UN ÚNICO CENTRO DE REFERENCIA	45
III. PACIENTES Y MÉTODOS	47

III. 1 Criterios de inclusión	49
Vasculitis cutáneas	49
Criterios de clasificación etiológica de las vasculitis	49
III. 2 Definiciones clínicas	51
III. 3 Pruebas analíticas.....	53
III. 4 Recogida de datos y análisis estadístico.....	54
III. 5 Protocolo de recogida de datos para el estudio de la vasculitis cutánea	54
IV. RESULTADOS	65
IV.1 Análisis de vasculitis cutáneas según criterios ACR-1990, criterios de Michel et al. y criterios EULAR-2006.....	68
IV.2 Análisis de vasculitis por fármacos	73
Manifestaciones clínicas y hallazgos histológicos y de laboratorio en las vasculitis cutáneas asociadas a fármacos	75
Tratamiento y evolución de las vasculitis cutáneas asociadas a fármaco.	76
Diferencias entre vasculitis cutáneas asociadas a fármaco y otras vasculitis cutáneas no asociadas a fármaco.	79
V. DISCUSIÓN.....	81
VI. CONCLUSIONES	91
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	95
VIII. ADDENDUM	105
Comunicaciones nacionales e internacionales fundamentadas en los pacientes incluidos en esta tesis.....	105
Publicaciones relacionadas pero no incluidas en esta tesis.....	107
Publicaciones basadas en esta tesis.....	109

0. LISTA DE ABREVIATURAS

- **ACR:** American College of Rheumatology
- **AINES:** antiinflamatorios no esteroideos
- **ALC:** angeítis leucocitoclástica cutánea
- **ANA:** anticuerpos antinucleares
- **ANCA:** anticuerpos anticito plasma de neutrófilo
- **AR:** artritis reumatoide
- **ASLO:** antiestreptolisina O
- **C1q:** fracción C1q del complemento
- **C3:** fracción C3 del complemento
- **C4:** fracción C4 del complemento
- **C5a:** fracción C5a del complemento
- **CCCH:** conferencia de consenso de Chapell-hil
- **CME:** Crioglobulinemia mixta esencial
- **CO:** monóxido de carbono
- **ColS.:** colaboradores
- **DE:** desviación estándar
- **ELISA:** ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
- **EMG:** electromiografía
- **EULAR:** European League Against Rheumatism
- **F:** femenino
- **FR:** factor reumatoide
- **GI:** gastrointestinal
- **HTA:** hipertensión arterial
- **IC:** inmunocomplejos
- **IgA:** inmunoglobulina A
- **IgG:** inmunoglobulina G
- **IgM:** inmunoglobulina M
- **IgE:** inmunoglobulina E
- **LES:** lupus eritematoso sistémico
- **LECS:** lupus eritematoso cutáneo subagudo
- **M:** masculino
- **ND:** no descrito
- **NlgA:** nefropatía IgA
- **PaCO2:** presión arterial de dióxido de carbono
- **PAM:** poliangeítis microscópica
- **PAN:** poliarteritis nodosa
- **PAS:** ácido periódico de Schiff
- **PCR:** proteína C reactiva/ reacción en cadena de la polimerasa
- **PReS:** Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica
- **PR3:** proteinasa 3
- **PSH:** Púrpura de Schoenlein-Henoch
- **RIC:** rango intercuartílico
- **RMN:** resonancia magnética nuclear
- **SRIS:** síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- **SS:** Síndrome de Sjögren
- **TAC:** tomografía axial computerizada
- **VC:** vasculitis cutánea
- **VH:** vasculitis de hipersensibilidad
- **VHB:** virus hepatitis B
- **VHC:** virus hepatitis C
- **VLC:** vasculitis leucocitoclástica
- **VL:** vasculitis linfocítica
- **VRAS:** vías respiratorias superiores
- **vs:** versus
- **VSG:** velocidad de sedimentación globular en la primera hora
- **VU:** vasculitis urticariforme
- **VVP:** vasculitis de vaso pequeño
- **VVPLP:** vasculitis de vaso pequeño limitada a la piel

I. INTRODUCCIÓN

I.A Anatomía de la Piel

La piel (tegumento o cutis) y sus derivados recubren la parte externa de la superficie corporal y constituyen el órgano más extenso del cuerpo, representando el 15-20% de la masa corporal total. La piel está formada por 3 capas principales: La Epidermis, compuesta por epitelio estratificado plano queratinizado, la dermis compuesta por tejido conectivo denso y la Hipodermis o tejido conectivo subcutáneo, también denominada subcutis, formada por un tejido conectivo más laxo que la dermis, que contiene a su vez cantidades variables de tejido adiposo. [1]

La epidermis es un epitelio plano poliestratificado y queratinizado constituido sobre la base de una única capa de células madre (estrato basal o germinativo, stratum basale) que mediante división mitótica genera los queratinocitos, los cuales se agolpan en el estrato espinoso (stratum spinosum) y acaban formando en superficie los estratos granular (stratum granulosum) y córneo (stratum corneum).

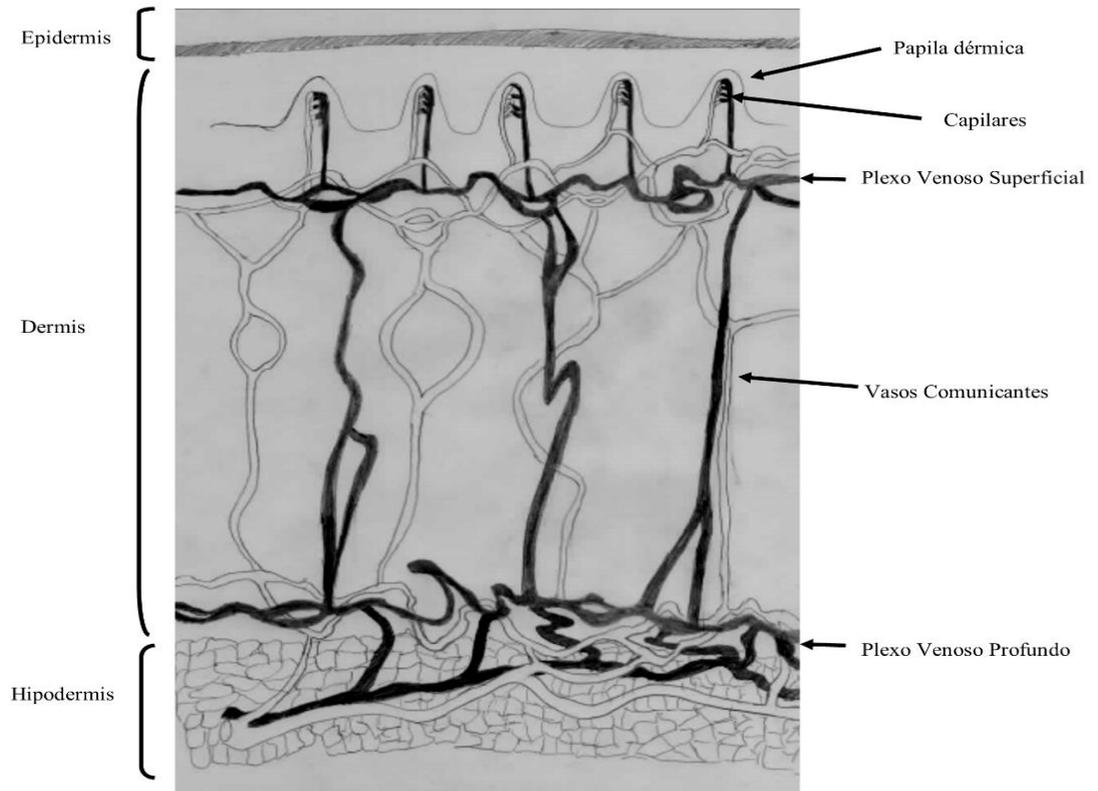
La dermis está formada por tejido conectivo fibroelástico, constituyendo la estructura de soporte de la piel.

La vascularización cutánea de la piel es un lecho microvascular formado por dos importantes redes o plexos horizontales interconectados por vasos comunicantes. El plexo inferior, formado por vasos perforantes procedentes del tejido graso subcutáneo y los músculos subyacentes está situado en la interfase entre la dermis y el tejido subcutáneo. Desde este plexo, surge un sistema de arteriolas y vénulas que asciende irrigando la dermis papilar a través de asas capilares con forma de candelabro hasta interconectar con el plexo horizontal superior situado en dicha dermis papilar. [2-4]

Desde el plexo superficial nacen a su vez arteriolas terminales que penetran en el interior de las papilas dérmicas, dan lugar a capilares arteriales y terminan en una interfase capilar con capilares venosos desembocando en vénulas postcapilares y vénulas que comunican a su vez con los plexos superficial y profundo. Estas anastomosis arteriovenosas pueden incluso estar rodeadas por células glómicas epitelioides (células musculares lisas modificadas) constituyendo los denominados cuerpos glómicos, estructuras fundamentales para la termorregulación y que se localizan más habitualmente en la dermis reticular de zonas acras, especialmente en zona periungueal y en la palma de la mano. [2]

En la **Figura 1** puede observarse este complicado lecho vascular de forma esquemática.

Figura 1. Esquema de la circulación sanguínea de la piel. Obsérvese la presencia de dos plexos capilares horizontales, el superficial en la unión dermoepidérmica y el profundo en la dermis profunda y unión entre dermis e hipodermis. En la hipodermis se observan arterias de mediano calibre ($> 70 \mu\text{m}$).



I.B Ultraestructura de los elementos de la circulación cutánea

Segmento macrovascular I

1. Arterias:

Las arterias localizadas en el tejido celular subcutáneo (hipodermis) y en la parte más profunda de la dermis son arterias de mediano calibre (diámetro $>70 \mu\text{m}$) y su pared está constituida por tres capas circunferenciales, de más interna a más externa, capa íntima, media y adventicia. La capa íntima está compuesta por células endoteliales y una

membrana elástica interna. La capa media está constituida por colágeno, fibras elásticas y numerosas capas concéntricas de células musculares lisas recubiertas por la membrana elástica externa. Más externamente a la capa media se encuentra la adventicia, formada por fibroцитos, fibras de colágeno tipo III y fibras elásticas.

Segmentos microvasculares

1. Arteriolas:

En la dermis papilar las arteriolas tienen un diámetro externo que varía entre 17 y 26 μm , con lo que podríamos denominarlas arteriolas terminales según la clasificación de Rhodin [5,6]. En estas arteriolas terminales, las células endoteliales están rodeadas por dos capas de células musculares lisas. Las células de la capa interna son longitudinales, mientras que las de la capa externa se sitúan en forma de espiral. La pared vascular de estas arteriolas está compuesta por una membrana basal que rodea y engloba las fibras elásticas y las células musculares lisas. Estas arteriolas terminales todavía presentan una lámina elástica subendotelial que aparece como una capa interpuesta entre la capa de células endoteliales y la capa de células musculares lisas. Esta lámina elástica externa va desapareciendo de manera gradual a medida que desciende el diámetro del vaso y es inexistente cuando el vaso tiene un diámetro de 10-12 μm , lo que corresponde con el inicio de la red capilar. La membrana basal se mantiene presente de forma homogénea durante esta transición. [2]

Las células musculares lisas no se encuentran presentes en arteriolas por debajo de los 15 μm de diámetro. Su lugar es ocupado por una capa discontinua de células que remedan primitivas células musculares lisas, con cuerpos densos menos desarrollados, muchos menos miofilamentos, una única mitocondria y ribosomas libres en su citoplasma denominadas pericitos o células de Rouget. [2,7-9] Estas células presentan numerosos brazos circunferenciales abrazando a las células endoteliales y tienen capacidad contráctil de forma que interaccionan con las células endoteliales de forma física directa y también mediante señales paracrinas para constituir la unidad efectiva del denominado esfínter precapilar. Las células musculares lisas y los pericitos representan los elementos contráctiles de la pared microvascular. [7-9] Este segmento arteriolar terminal (< 15 μm de diámetro) actúa de esfínter precapilar desempeñando una importante función vasomotora. [7]

2. Capilares:

2.1. Capilares Arteriales.

Conforme avanzamos en el árbol vascular, conectados con las arteriolas terminales, encontramos vasos más pequeños, con un diámetro exterior de 10-12 μm y un diámetro interno de 4-6 μm . Son los vasos de menor tamaño, por lo que podemos denominarlos propiamente capilares. Estos vasos han perdido la lámina elástica externa, no obstante, su membrana basal se mantiene intacta y es homogénea. Al igual que las arteriolas terminales, poseen pericitos unidos a las células endoteliales. **[2]**

2.2. Capilares Venosos.

La interfase arteriovenosa desemboca en unos capilares con características venosas, donde la membrana basal se hace multilaminar y existe menor número de células endoteliales.

3. Vénulas:

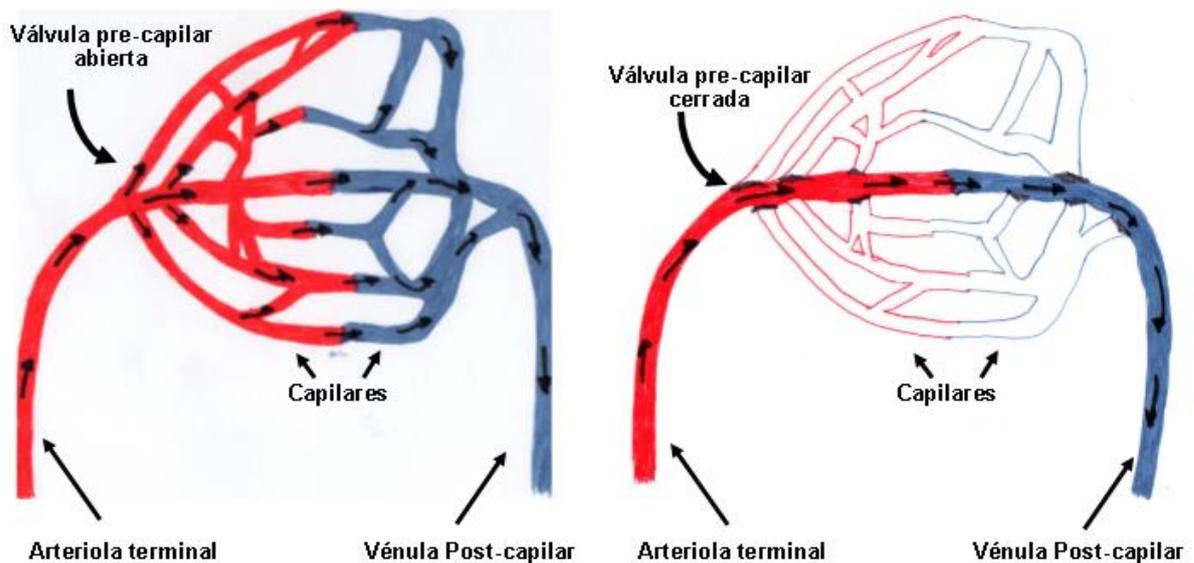
Los capilares venosos conectan con las vénulas postcapilares, unos vasos cuyo diámetro externo pasa de los 12 a los 35 μm y el interno de 8 a 26 μm . En estos vasos los pericitos son mucho más numerosos que en los capilares venosos formando 2 o 3 capas alrededor de la pared vascular y cubren el 80% de la superficie de células endoteliales. **[2]** La membrana basal de la pared de estos vasos es multilaminar, pudiendo existir fibras de colágeno entre las láminas o formando una fina lámina en la capa externa de la pared vascular.

La vascularización de la dermis papilar está exclusivamente constituida por arteriolas terminales, capilares arteriales y venosos y, sobre todo, vénulas postcapilares, que gracias a la gran cantidad de pericitos, representan el segmento más reactivo de la microcirculación. **[2]** La membrana basal multilaminar de estas vénulas postcapilares facilita especialmente la migración de células inflamatorias desde el espacio vascular a los tejidos, y las células endoteliales de los vasos de la dermis papilar a menudo desarrollan espacios o “gaps” endoteliales que dan como resultado un aumento de la permeabilidad vascular en respuesta a un proceso inflamatorio agudo.

4. Arco o Lazo Capilar:

Surge a partir de una arteriola terminal en el plexo papilar horizontal y se compone de una rama ascendente que da lugar a un arco o lazo capilar intrapapilar y tras la interfase arterio-venosa da lugar a una rama descendente (capilar venoso) que conecta con una vénula postcapilar en el plexo horizontal. [10] Existe un complejo sistema de válvulas pre-capilares que regula el flujo de sangre hacia los capilares. Cuando estas válvulas están cerradas, los vasos capilares quedan aislados, pasando la sangre directamente de arteriola terminal a vénula post-capilar. En la **Figura 2** se muestra esquemáticamente la disposición del lazo capilar con el sistema capilar totalmente permeable y con el sistema capilar aislado.

Figura 2. Esquema de un arco o lazo capilar. Las flechas indican el paso de sangre a través de arteriola terminal, capilares y vénula post-capilar. Puede observarse el lazo capilar permeable cuando las válvulas pre-capilares se encuentran abiertas (izquierda) y el lazo capilar impermeable cuando éstas se encuentran cerradas (derecha)



Segmento macrovascular II:

1. Dermis profunda y vasos subcutáneos:

La ultraestructura de las arteriolas y vénulas en los dos tercios inferiores de la dermis y en el plexo horizontal inferior difiere mucho de la del plexo horizontal superficial. [11-12] Los diámetros vasculares son mayores (50 μm versus 25 μm) y las paredes de los vasos son más gruesas (10-16 μm versus 4-5 μm). Las células de músculo liso y los pericitos forman 4 ó 5 capas en comparación con 1 o 2 capas que presentan los vasos del plexo superficial. Los haces de las fibrillas de colágeno en las arteriolas están presentes en posiciones subendoteliales en lugar de en la periferia de la pared vascular.

2. Vénulas colectoras con válvulas:

Las vénulas postcapilares desembocan en las vénulas colectoras, que presentan un diámetro mucho mayor (70-120 μm) y disponen de válvulas. Estas venas colectoras abandonan finalmente la dermis profunda para pasar a la capa superficial de la hipodermis. [13]

I.C Vasculitis Cutánea. Definición

El término vasculitis viene definido por la inflamación de las paredes de los vasos sanguíneos. Las vasculitis cutáneas (VC) en particular incumben a los vasos de la piel, presentándose bien limitadas a dicho órgano (vasculitis cutánea aislada) o bien dentro de síndromes vasculíticos con afectación sistémica (vasculitis sistémica) [14-17]. Etiológicamente, pueden dividirse en dos grandes grupos, primarias y secundarias a una causa subyacente como vasculitis necrotizantes sistémicas, alteraciones del tejido conectivo, infecciones sistémicas o neoplasias [18-20].

Clínicamente se caracterizan fundamentalmente por la presencia de púrpura palpable, más frecuentemente en zonas declives, aun cuando pueden asociarse otras lesiones como ampollas, úlceras o lívedo reticularis. (Figura 3)

Se entiende por púrpura la presencia de lesiones cutáneas que no desaparecen a la vitropresión y es debida a la extravasación de hematíes desde los capilares y vénulas de la dermis. La púrpura se clasifica, según la sensación al tacto, como no palpable (o simple) o palpable [21]. La púrpura palpable es debida a la presencia de nódulos en la pared vascular.

Figura 3. Lesiones típicas de púrpura palpable no trombocitopénica en zonas declives en distintos pacientes afectados.



Púrpura sine vasculitis: Púrpura simple

La púrpura no palpable se presenta histológicamente como una extravasación de hematíes sin infiltrado inflamatorio ni daño de la pared vascular, en definitiva, sin vasculitis. En la **Tabla 1** se recogen las principales causas de púrpura simple.

Un grupo amplio de enfermedades se manifiestan con púrpura simple. Enfermedades puramente dermatológicas como la enfermedad de Schamberg, la de Doucas-Kapetanakis, el síndrome de Gougerot-Blum y la enfermedad de Majocchi. La fragilidad capilar, la púrpura senil de Bateman y la púrpura esteroidea también tienen como expresión fundamental la púrpura no palpable. A su vez también se incluyen procesos como la amiloidosis primaria, el escorbuto y distintas alteraciones genéticas del colágeno. La amiloidosis primaria produce púrpura por infiltración vascular de cadenas ligeras. El escorbuto, causado por déficit de ácido ascórbico, produce una hemorragia perifolicular que se manifiesta por lesiones purpúricas que rodean al folículo piloso y suele acompañarse de lesiones mucosas.

Otros procesos capaces de causar púrpura no palpable son las alteraciones plaquetarias tanto cuantitativas como cualitativas. La púrpura trombopénica es normalmente petequial (< 3 mm) y no es palpable ni dolorosa. Los síndromes pseudovasculíticos también pueden presentar púrpura.

La púrpura por émbolos de colesterol suele afectar al pulpejo de los dedos y aparece en personas añosas, con factores de riesgo de arteriosclerosis, siendo típico que se desencadene con maniobras vasculares o con tratamientos anticoagulantes. La visualización de cristales de colesterol en la biopsia cutánea en fresco confirma el diagnóstico.

Procedimientos trombofílicos como el síndrome antifosfolípido también pueden presentar lesiones purpúricas [21].

Tabla 1. Principales causas de púrpura simple (púrpura sine vasculitis). *Modificado de Blanco Alonso et al [21].

Enfermedades dermatológicas sin afectación sistémica
Enfermedad de Schamberg
Enfermedad de Doucas-Kapetanakis
Síndrome de Gougerot-Blum
Enfermedad de Majocchi
Fragilidad capilar
Púrpura senil de Bateman
Corticoides
Escorbuto
Alteraciones genéticas del colágeno
Amiloidosis primaria
Alteraciones plaquetarias
Alteraciones cualitativas y cuantitativas (trombopenias)
Síndromes pseudovasculíticos
Émbolos de colesterol
Endocarditis marántica
Trombosis vasculares

Púrpura palpable

La púrpura palpable es muy sugestiva de vasculitis de vaso pequeño (VVP) y afecta a arteriolas, capilares y vénulas postcapilares de la unión dermoepidérmica. Se caracteriza por edema endotelial, infiltrado intra y perivascular, necrosis de la pared vascular con posterior depósito de fibrina (necrosis fibrinoide) y extravasación de eritrocitos.

Histológicamente, se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio en la pared vascular constituido típicamente por neutrófilos, aunque también pueden encontrarse linfocitos, monocitos y eosinófilos.

Atendiendo al tipo de infiltrado, pueden distinguirse dos patrones fundamentales: Vasculitis leucocitoclástica cutánea (VLC) y vasculitis linfocítica (VL). En la VLC el infiltrado es fundamentalmente de neutrófilos. La cariorrexis o disolución del núcleo de los neutrófilos

da lugar al característico "*polvillo nuclear*", también denominado *leucocitoclasia*. En la VL, por el contrario, el infiltrado está constituido fundamentalmente a base de linfocitos. Estos dos patrones son dos estadios evolutivos del mismo proceso inflamatorio: uno precoz (VLC) y otro tardío (VL), por lo que podremos constatar histológicamente uno u otro dependiendo del tiempo de evolución de la vasculitis en el momento de la biopsia cutánea. La persistencia del proceso inflamatorio a su vez puede llevar a edematización de los vasos sanguíneos, extravasación de hematíes e incluso necrosis fibrinoide [22].

La etiología de la púrpura palpable es diversa, comprendiendo desde factores precipitantes como agentes infecciosos, farmacológicos o sustancias químicas a conectivopatías y otras enfermedades autoinmunes, enfermedades neoplásicas y vasculitis de etiología primaria [23]. En la **tabla 2** se exponen las principales etiologías de las vasculitis leucocitoclástica cutánea.

Tabla 2. Etiología de las vasculitis leucocitoclásticas cutáneas.

Vasculitis primarias:

Vasculitis de pequeño vaso:

Vasculitis de hipersensibilidad

Púrpura de Schönlein-Henoch

Vasculitis urticariforme

Crioglobulinemia mixta esencial

Vasculitis de pequeño-mediano vaso:

Poliangeítis microscópica

Granulomatosis de Wegener

Síndrome de Churg-Strauss

Vasculitis secundarias:

Conectivopatías y otras enfermedades reumatológicas y autoinmunes.

Neoplasias

Fármacos y otras sustancias químicas

Infecciones

I.D Vasculitis Cutánea. Histología

A continuación, expondremos unas breves pinceladas sobre la histología de la VC.

Histológicamente, resulta muchas veces complejo estructurar características típicas o diferenciadoras entre los distintos tipos de VC, con lo que a menudo la biopsia cutánea resulta inespecífica.

Independientemente del factor causante de la vasculitis, la activación de los neutrófilos, su migración de la luz vascular al interior de la pared del vaso (proceso conocido como diapédesis) y la posterior formación del consecuente infiltrado inflamatorio, disrupción de la pared vascular y finalmente desarrollo de necrosis fibrinoide son fenómenos prácticamente constantes. **[19, 24, 25]**

Otra dificultad añadida al estudio histológico de la VC es que la vasculitis es un proceso dinámico en el cual las características propias a la noxa inicial van desapareciendo durante el proceso de reparación desplegado por el organismo. Las lesiones precoces muestran un escaso infiltrado de neutrófilos en torno a fundamentalmente vénulas postcapilares. En las lesiones establecidas puede apreciarse depósitos de fibrina y restos de leucocitoclasia alrededor de una pared vascular desestructurada. Las lesiones evolucionadas muestran escasos restos de leucocitoclasia y depósitos de fibrina rodeando a los vasos y en el interior de los mismos. Así mismo, predominan infiltrados de células mononucleares y hematíes extravasados. **[26]**

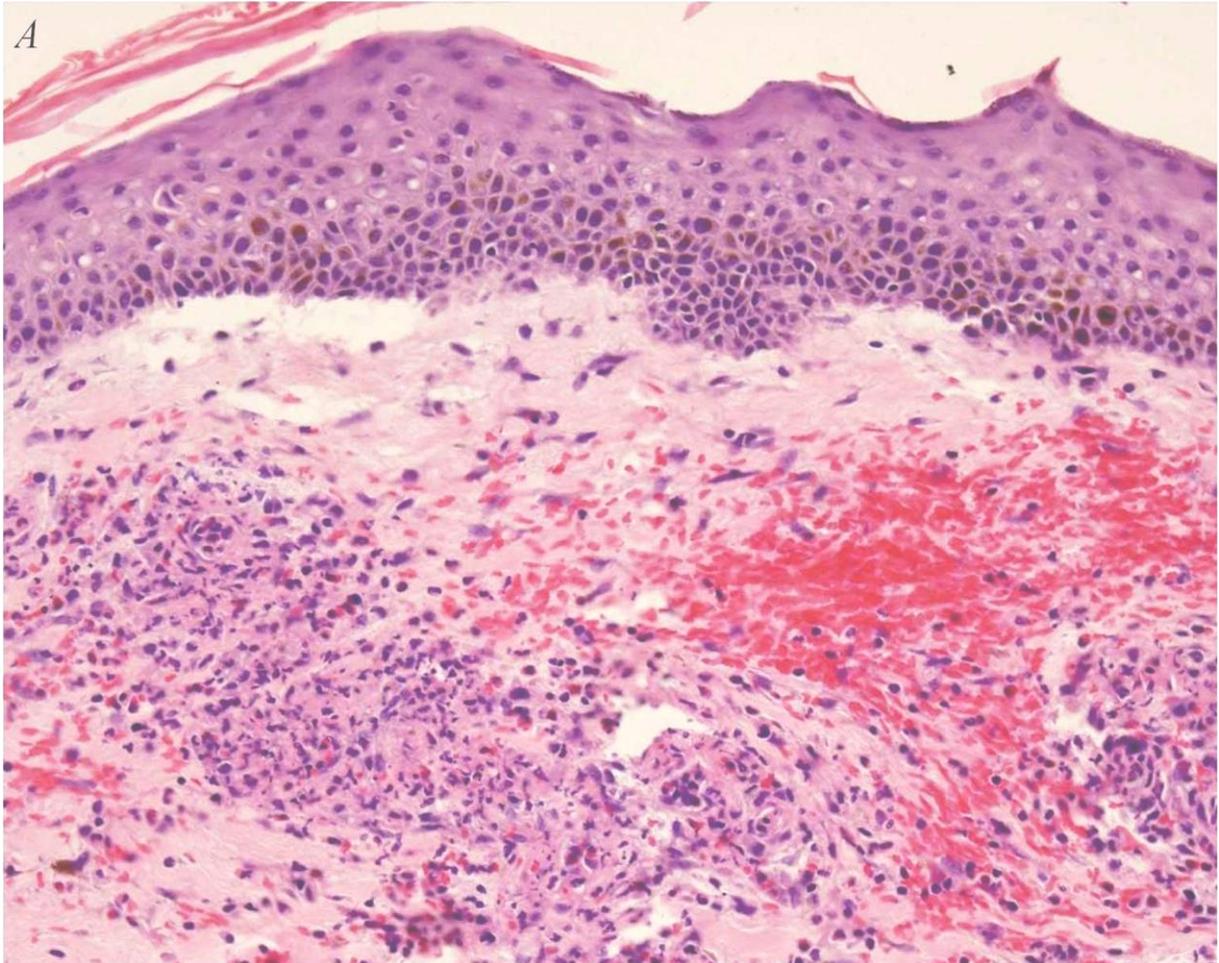
Los hallazgos requeridos para efectuar el diagnóstico histológico de vasculitis de pequeño vaso comprenden la presencia de infiltrado inflamatorio en la pared vascular con disrupción y/o destrucción de la misma y el depósito intramural y/o intraluminal de fibrina (necrosis fibrinoide). La presencia de 2 de estos 3 hallazgos es necesaria para efectuar el diagnóstico de vasculitis. **[24]**

Estudios de inmunofluorescencia directa pueden poner de manifiesto depósitos de Inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) y/o complemento (fracción C3) como expresión del depósito de inmunocomplejos circulantes.

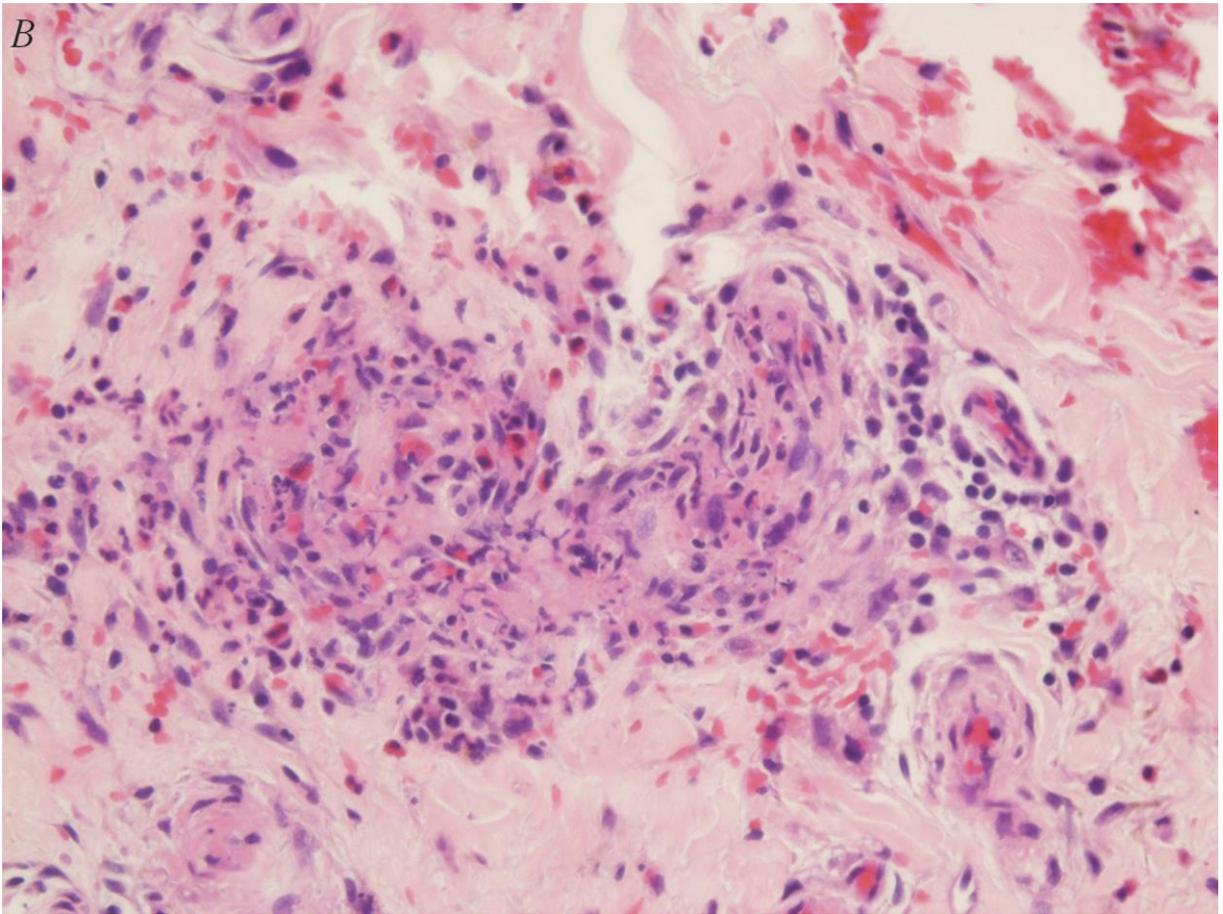
Aunque a menudo la biopsia cutánea de cuadros vasculíticos resulte inespecífica, sí puede resultar útil para efectuar el diagnóstico diferencial con cuadros pseudovasculíticos, si bien, como ya se ha comentado previamente estos cuadros suelen cursar con una púrpura no palpable.

Figure 4. Biopsia cutánea de un paciente afecto de púrpura palpable. Típicos hallazgos histopatológicos concordantes con una vasculitis leucocitoclástica. Se observa un infiltrado neutrofilico, leucocitoclasia, necrosis fibrinoide y extravasación de eritrocitos hacia la pared de arteriolas, capilares y vénulas postcapilares de la dermis.

A. Vasculitis leucocitoclástica: vista a pequeño aumento revelando un infiltrado celular inflamatorio mixto con marcada leucocitoclasia y extravasación de eritrocitos.



B. Vista a gran aumento mostrando un fuerte infiltrado de la pared de los vasos por neutrófilos y eosinófilos asociando necrosis fibrinoide.



I.E Perspectiva histórica de la clasificación de las vasculitis

A pesar de los numerosos esfuerzos clasificatorios realizados sobre todo a lo largo de la segunda mitad del siglo XX, todavía no se ha logrado una clasificación completamente satisfactoria.

La evolución de la clasificación de las vasculitis se ha producido a partir del estudio de la PAN clásica (primera vasculitis descrita) y el estudio comparativo de las características de otras vasculitis con respecto a ésta.

La PAN es considerada “la vasculitis primordial”. Fue K. von Rokitansky quién en 1852 describió por primera vez los hallazgos clínicos y de autopsia de esta entidad. En 1866 Adolf Kussmaul, un internista discípulo de Virchow, y el patólogo Maier fueron los primeros en reconocer la semiología (fiebre, malestar general, pérdida de peso, tos productiva, debilidad muscular, dolor abdominal, mononeuritis múltiple, nefropatía con proteinuria) y los hallazgos de la autopsia (inflamación de las vainas perivasculares, nódulos en trayectos arteriales de mediano calibre) de esta entidad en el caso de un varón de 27 años (Carl Seufert, un sastre austríaco). Kussmaul y Maier bautizaron la nueva entidad como periarteritis nudosa. Posteriormente Ferrari en 1903 sugirió el nombre de poliarteritis nodosa al observar que las lesiones inflamatorias afectaban a la totalidad de la pared arterial con formación de aneurismas.

La muerte del sastre fue descrita de forma abrumadora: “...el 2 de junio se encontraba en un estado de extrema debilidad. Apenas podía hablar, estaba echado con un dolor abdominal y muscular intensos, persistentes, con espasmos opistotónicos, mientras gemía y suplicaba a los médicos que no lo abandonaran. Su muerte le sobrevino el 3 de junio a las dos de la madrugada”. [27]

El mérito de la primera clasificación de las vasculitis debe atribuirse a la Dra. Perla Zeek [28], quien propuso en 1952 una clasificación que aunaba bajo el término global de “*angeítis necrotizantes*” cinco subgrupos que habían sido previamente descritos de forma aislada: Angeítis por hipersensibilidad, angeítis alérgica y granulomatosa (Churg-Strauss), arteritis reumática y arteritis temporal. Zeek fue la primera autora en utilizar el concepto Vasculitis por Hipersensibilidad (VH), término que como veremos posteriormente ha sido objeto de discusión. Esta clasificación sirvió de punto de partida para posteriores clasificaciones.

Tabla 3. Clasificación de las vasculitis por Zeek, 1952. [28]

Angeítis por hipersensibilidad
Angeítis alérgica granulomatosa
Arteritis reumática
Periarteritis nodosa
Arteritis temporal

La clasificación más aceptada y utilizada por clínicos y patólogos durante décadas fue la propuesta por Fauci en 1978 [29], actualizada a posteriori en 2002. [30]

Esta clasificación (**Tabla 4**) diferencia síndromes vasculíticos de carácter predominantemente sistémico de las vasculitis por hipersensibilidad, limitadas sobre todo a la piel.

En la clasificación de 2002 (**Tabla 5**), la púrpura de Schönlein-Henoch aparece como entidad independiente y el grupo de vasculitis por hipersensibilidad pasa a denominarse vasculitis predominantemente cutáneas.

Hechos destacables en la evolución de la clasificación de Fauci son que aparece de novo la poliangeítis microscópica (PAM), se reconoce el síndrome de superposición o solapamiento, se independizan la arteritis de la temporal y la arteritis de Takayasu, la púrpura de Schönlein-Henoch sale del grupo de vasculitis por hipersensibilidad y desaparece la granulomatosis linfomatoide, considerada actualmente un linfoma de células T.

En 2005 Fauci simplificó su clasificación englobando las vasculitis en dos grandes grupos según fuesen primarias o secundarias.

Tabla 4. Clasificación de las vasculitis según Fauci, 1978. [29]

Grupo de la poliarteritis nudosa

Forma clásica

Granulomatosis alérgica

Síndrome de solapamiento

Vasculitis por hipersensibilidad

Enfermedad del suero y similares

Púrpura de Schönlein-Henoch

Crioglobulinemia mixta esencial

Vasculitis asociadas a tumores malignos

Vasculitis asociadas a otros procesos

Granulomatosis de Wegener

Granulomatosis linfomatoide

Arteritis de células gigantes

Arteritis temporal

Takayasu

Enfermedad de Buerger

Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis diversas

Tabla 5. Clasificación de los síndromes vasculíticos (Fauci, 2002) **[30]**

Vasculitis necrosante generalizada:

- Poliarteritis nodosa (PAN)
 - PAN clásica
 - Poliangeítis microscópica
- Vasculitis de Churg-Strauss
- Síndrome de superposición de polivascúlitis

Granulomatosis de Wegener

Arteritis de la temporal

Arteritis de Takayasu

Púrpura de Schönlein-Henoch

Vasculitis predominantemente cutánea (vasculitis de hipersensibilidad)

Con estímulo exógenos

- Vasculitis inducida por fármacos
- Enfermedad del suero y reacciones afines
- Vasculitis asociadas a enfermedades infecciosas

Con probable participación de antígenos endógenos

- Vasculitis asociadas a neoplasias
- Vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo
- Vasculitis asociadas a otras enfermedades subyacentes
- Vasculitis asociadas a déficits congénitos del sistema del complemento

Otros síndromes vasculíticos

- Enfermedad de Kawasaki
 - Vasculitis asociada del sistema nervioso central
 - Tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger)
 - Síndrome de Behçet
 - Vasculitis diversas
-

Tabla 6. Clasificación de las vasculitis según Fauci, 2005

Primarios

Granulomatosis de Wegener
Síndrome de Churg-Strauss
Poliarteritis nudosa
Poliangeítis microscópica
Arteritis de células gigantes
Enfermedad de Takayasu
Púrpura de Schönlein-Henoch
Vasculitis cutánea idiopática
Crioglobulinemia mixta esencial
Enfermedad de Behçet
Vasculitis aislada del SNC
Síndrome de Cogan
Enfermedad de Kawasaki

Secundarios

Vasculitis inducida por fármacos
Enfermedad del suero
Vasculitis asociadas a otras enfermedades primarias (infecciones, neoplasias, enfermedades del tejido conectivo)

En el año 1990, el Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology; ACR*) estableció unos criterios de clasificación en base a la comparación de las características clínicas de pacientes con el diagnóstico de únicamente 7 grandes tipos de vasculitis primarias: Arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, granulomatosis de Wegener, Síndrome de Churg-Strauss, Poliarteritis nodosa, vasculitis por hipersensibilidad y púrpura de Schönlein-Henoch. [31,32]

Esta clasificación se centra en las vasculitis primarias y excluye vasculitis secundarias a procesos como neoplasias, infecciones o conectivopatías, con lo que respecto a clasificaciones anteriores se reduce el grupo de vasculitis por hipersensibilidad. Al igual

que la previa de Fauci, establece una clara diferencia entre la vasculitis por hipersensibilidad y la púrpura de Schönlein-Henoch, la cual es considerada como entidad independiente.

Tabla 7. Clasificación de vasculitis del ACR, 1990 [31,32]

Vasculitis de hipersensibilidad
Púrpura de Schönlein-Henoch
Poliarteritis nodosa
Granulomatosis de Wegener
Síndrome de Churg-Strauss
Arteritis de células gigantes
Arteritis de Takayasu

Pocos años más tarde, en 1993 se reunió en la pequeña localidad de Chapell-Hill (Carolina del Norte, EE. UU.) un grupo de expertos liderados por J. Charles Jennette y Ronald J. Falk con la misión de consensuar una clasificación de las vasculitis, definir las diferentes entidades y establecer una nomenclatura reconocida internacionalmente.[33] En este consenso prevalecieron los criterios anatomopatológicos frente a los clínicos, organizando la clasificación en base al tamaño del vaso afectado y definiendo cada vasculitis en base a sus características histológicas.

Tabla 8. Clasificación de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill. 1994. [33]

Vasculitis de pequeño vaso	
Granulomatosis de Wegener*	Inflamación granulomatosa en el tracto respiratorio y vasculitis necrosante en vasos de tamaño mediano y pequeño (capilares, vénulas, arteriolas y arterias). La glomerulonefritis necrosante es frecuente.
Síndrome de Churg-Strauss*	Inflamación granulomatosa eosinofílica en el tracto respiratorio y vasculitis necrosante en vasos de pequeño y mediano tamaño asociada con asma y eosinofilia
Poliangeítis microscópica*	Vasculitis necrosante con escaso o ausencia de depósito inmune, que afecta a los pequeños vasos (capilares, vénulas o arteriolas). Puede existir vasculitis necrosante de arterias de pequeño y mediano tamaño. La glomerulonefritis necrosante es frecuente y la capilaritis pulmonar ocurre a menudo
Púrpura de Schönlein-Henoch	Vasculitis con depósitos predominantemente de IgA, que afecta a los pequeños vasos (capilares, vénulas o arteriolas). Típicamente afecta a la piel, intestino y glomérulo renal. Se asocia con artralgias o artritis.
Vasculitis crioglobulinémica esencial	Vasculitis con depósitos de crioglobulinas que afecta a los pequeños vasos (capilares, vénulas o arteriolas) con presencia de crioglobulinas en el suero. La piel y el glomérulo se afectan con frecuencia.
Angeítis cutánea leucocitoclástica	Angeítis cutánea leucocitoclástica, sin afectación sistémica ni glomerulonefritis.
Vasculitis de vasos medianos	
Poliarteritis nudosa clásica	Inflamación necrosante de arterias de mediano o pequeño tamaño sin glomerulonefritis ni vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas.
Enfermedad de Kawasaki	Arteritis de arterias de tamaño grande, mediano y pequeño, asociado a síndrome ganglionar mucocutáneo. Las arterias coronarias se afectan a menudo. La aorta y las venas pueden afectarse. Habitualmente ocurre en niños.
Vasculitis de grandes vasos	
Arteritis (de la temporal) de células gigantes	Arteritis granulomatosa de la aorta y sus ramas principales con predilección por las ramas extracraneales de la carótida. A menudo afecta a la arteria temporal en paciente mayor de 50 años y se asocia a polimialgia reumática.
Enfermedad de Takayasu	Inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas principales que habitualmente ocurre en pacientes mayores de 50 años.

*Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

En 2012, la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill revisó y actualizó su nomenclatura de las vasculitis de 1994. [34] Esta nueva clasificación no se aferra tanto a criterios anatomopatológicos y modifica sobretodo aspectos concernientes al grupo de las vasculitis denominadas como de pequeño vaso en cuanto a su organización y nomenclatura. En éstas, engloba bajo el concepto de vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA-vasculitis) a la Poliangeítis microscópica, la Granulomatosis con poliangeítis (nueva denominación oficial de la vaculitis de Wegener) y la Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (nueva denominación de la vasculitis de Churg-Strauss).

Además, se introduce el concepto de “vasculitis por inmunocomplejos”, grupo que engloba a la Enfermedad anti-membrana basal, las vasculitis crioglobulinémicas (no asociadas a virus de la hepatitis C), la vasculitis Ig A o púrpura de Schönlein-Henoch) y la vasculitis urticarial hipocomplementémica.

Otros aspectos novedosos son la inclusión del Síndrome de Behçet y del síndrome de Cogan dentro de un epígrafe denominado como “vasculitis de vaso variable” y la diferenciación de dos grupos dedicados a las vasculitis asociadas a enfermedad sistémica y a vasculitis con etiología probablemente conocida (secundarias). Dentro de éstas últimas estarían englobadas las vasculitis asociadas a los virus de la hepatitis B y C y las vasculitis tras exposición a fármacos.

La “angeítis leucocitoclástica cutánea” queda enmarcada en esta nueva nomenclatura junto a la vasculitis primaria del sistema nervioso central o la aortitis aislada dentro del epígrafe denominado como vasculitis de órgano único, remarcando así su carácter principalmente cutáneo.

Tabla 9. Clasificación de vasculitis de la Conferencia de Chapel Hill, 2012. [34]

Vasculitis de vaso grande

- Arteritis de Takayasu
- Arteritis de células gigantes

Vasculitis de vaso mediano

- Poliarteritis nodosa
- Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis de vaso pequeño

- Vasculitis asociadas a ANCA
 - Poliangeítis microscópica
 - Granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener)
 - Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss)
- Vasculitis de vaso pequeño asociadas a inmunocomplejos
 - Enfermedad antimembrana basal glomerular
 - Vasculitis crioglobulinémica
 - Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)
 - Vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q)

Vasculitis de vaso variable

- Enfermedad de Behçet
- Síndrome de Cogan

Vasculitis de órgano único

- Angeítis leucocitoclástica cutánea
- Arteritis cutánea
- Vasculitis sistémica del sistema nervioso central primaria
- Aortitis aislada
- Otras

Vasculitis asociadas con enfermedades sistémicas

- Vasculitis lúpica
- Vasculitis reumatoide
- Vasculitis sarcoidea
- Otras

Vasculitis asociadas a una probable etiología

- Vasculitis crioglobulinémica asociada a virus hepatitis C
 - Vasculitis asociada a virus hepatitis B
 - Aortitis sifilítica
 - Vasculitis por inmunocomplejos asociada a drogas
 - Vasculitis asociadas a ANCA y drogas
 - Vasculitis asociadas a neoplasias
 - Otras
-

A pesar de que ya en 1990 el Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology; ACR*) diferenciaba la Púrpura de Schönlein-Henoch y la vasculitis por hipersensibilidad como dos entidades independientes, en 1992 Michel et al. propusieron unos nuevos criterios para diferenciar la PSH de la VH. [35] Más recientemente, en 2006, la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PReS) junto a la Sociedad Europea y Americana de Nefrología Pediátrica y EULAR (European League Against Rheumatism) desarrollaron unos nuevos criterios para la clasificación de las vasculitis en la edad pediátrica. [36] Estos últimos criterios fueron revisados de nuevo en 2008 y nuevamente publicados en 2010. [37]

Toda esta evolución histórica nos da una idea de la dificultad para la clasificación de las diferentes vasculitis cutáneas.

Tabla 10. Clasificación de vasculitis en la Infancia. Grupo EULAR/PReS 2006 [36]

Vasculitis de vaso grande

Arteritis de Takayasu

Vasculitis de vaso mediano

Poliarteritis nodosa en la infancia

Poliarteritis cutánea

Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis de vaso pequeño

(A) Granulomasas

Granulomatosis de Wegener

Síndrome de Churg-Strauss

(B) No granulomasas

Poliangeítis microscópica

Púrpura de Schönlein-Henoch)

Vasculitis leucocitoclástica limitada a la piel

Vasculitis urticarial hipocomplementémica

Otras vasculitis

Enfermedad de Behçet

Vasculitis secundaria a infección (incluyendo hepatitis B con poliarteritis nodosa asociada), neoplasias y drogas (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad)

Vasculitis relacionadas con enfermedades del tejido conectivo

Vasculitis aislada del sistema nervioso central

Síndrome de Cogan

Otras

Tabla 11. Criterios de Clasificación para Púrpura de Schönlein-Henoch. Grupo EULAR/PReS 2006 [36]

Púrpura palpable # (criterio necesario) junto a la presencia de al menos uno de los siguientes cuatro signos:

Dolor abdominal difuso

Biopsia que muestre depósito predominante de Ig A.

Artritis* o artralgia

Afectación renal (hematuria y/o proteinuria)

**Aguda; cualquier articulación*

Para púrpura de distribución atípica, es necesaria la constatación de depósitos de IgA en una biopsia.

Tabla 12. Criterios de Clasificación para Enfermedad de Kawasaki. Grupo EULAR/PReS 2006 [36]

Fiebre persistente de al menos 5 días de evolución (criterio necesario) más 4 de los siguientes 5 signos:

Cambios en extremidades o en área perineal

Exantema polimorfo

Inyección conjuntival bilateral

Cambios en labios y cavidad oral: inflamación de mucosa oral y faríngea

Linfadenopatía cervical

En presencia de afectación arterial coronaria (detectada por ecocardiografía) y fiebre, menos de 4 de los restantes 5 criterios son suficientes (el número exacto de criterios necesita ser definido en la fase de validación).

Tabla 13. Criterios de Clasificación para Poliarteritis nodosa en la infancia. Grupo EULAR/PReS 2006 [36]

Enfermedad sistémica caracterizada por la presencia de una biopsia que muestre vasculitis necrotizante de mediano-pequeño vaso o por la presencia de anomalías angiográficas (aneurismas u oclusiones) (criterio necesario) además de al menos 2 de los siguientes:*

Afectación cutánea (livedo reticularis, nódulos subcutáneos, otras lesiones vasculíticas)

Mialgia o debilidad muscular

Hipertensión, en relación con cifras normales en la infancia

Mononeuropatía o polineuropatía

Análisis de orina anormal y/o empeoramiento de función renal**

Dolor o sensibilidad testicular

Signos o síntomas sugestivos de vasculitis de cualquier otro órgano o sistema (gastrointestinal, cardíaco, pulmonar o sistema nervioso central)

**Debería incluir angiografía convencional si la resonancia magnética vascular es negativa*

***Tasa de filtración glomerular menor del 50% de la normal para su edad.*

Tabla 14. Criterios de Clasificación para Granulomatosis de Wegener. Grupo EULAR/PReS 2006 [36]

Tres de los siguientes seis signos deben estar presentes:

Análisis de orina anormal*

Inflamación Granulomatosa evidenciada por biopsia**

Inflamación de senos paranasales

Estenosis subglótica, traqueal o endobronquial

Radiografía de Tórax o TAC torácico anormal

Presencia de ANCA PR3 o C-ANCA

**Hematuria y/o proteinuria significativa*

***Si se ha realizado biopsia renal, ésta muestra característicamente una glomerulonefritis pauciinmune necrotizante.*

ANCA, Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

Tabla 15. Criterios de Clasificación para Arteritis de Takayasu. Grupo EULAR/PReS 2006 [36]

Anomalías angiográficas (convencional, TAC, RMN) de la aorta o sus grandes ramas (criterio necesario) además de al menos uno de los siguientes:

Pulso arterial periférico disminuido y/o claudicación de extremidades

Diferencia de presión arterial > 10 mmHg

Soplo aórtico o localizado en sus grandes ramas

Hipertensión (en relación a cifras normales en la infancia)

TAC: Tomografía axial computerizada; RMN: Resonancia magnética nuclear.

I.F Vasculitis de Hipersensibilidad, Angeítis leucocitoclástica cutánea y vasculitis de vaso pequeño limitada a la piel.

El término de vasculitis leucocitoclastica o necrotizante cutánea engloba un grupo amplio y heterogéneo de síndromes que se caracterizan por la inflamación, mediada por inmunocomplejos, de vasos capilares, vénulas y ocasionalmente arteriolas cutáneas, con cambios histológicos que se describen bajo el término de vasculitis leucocitoclástica (con presencia de edema endotelial, infiltración por polimorfonucleares, cariorexis, hemorragia y trombosis) [38-43]

Constituyen quizá las vasculitis más frecuentes en la práctica clínica y se caracterizan por una afectación primordialmente cutánea con ausencia de afectación visceral importante. El término VH fue inicialmente empleado por Zeek al suponer un mecanismo alérgico o de hipersensibilidad. [28] Debido a su enfoque primordialmente histológico, la Conferencia Internacional de Consenso para la nomenclatura de las vasculitis (Chapel Hill 1994), prefirió el término de *angeítis leucocitoclástica cutánea* en primera instancia y posteriormente el de *vasculitis de vaso pequeño limitada a la piel*, para definir claramente su limitación a la esfera cutánea. Como puede notarse, el concepto de VH derivado de Chapell-Hill es más restringido que el clásico. [33]

Los agentes etiológicos más frecuentes son las infecciones, en especial las de vías respiratorias altas, y los fármacos. Si bien, en la mayoría de los casos no se encuentra un claro factor desencadenante.

Los fármacos más frecuentemente relacionados con las VH son los antibióticos y en particular los antibióticos betalactámicos, aunque teóricamente cualquier medicamento

puede potencialmente desencadenar una VH. En la Tabla 10 se nombran algunos de los fármacos que se han visto relacionados con la aparición de VH, si bien en una situación hipotética, la mayoría de los medicamentos pueden producir una VH. (**Tabla 16**)

El mecanismo patogénico clásicamente más aceptado es el de una reacción de hipersensibilidad de tipo III, con depósito de inmunocomplejos circulantes en la pared vascular, activación del complemento y posterior quimiotaxis de neutrófilos, que serán los responsables del daño tisular. [44-47]

Tabla 16. Fármacos que pueden producir una vasculitis de hipersensibilidad.

Acebutol	Gentamicina	Diclofenaco	Orlistat
Ácido acetilsalicílico	Griseofulvina	Propiltiouracilo	Multaq
Alopurinol	Hidrazidas	Difenilhidantoína	Duloxetina
Ampicilina	Indio-113	Quinidina	Teicoplanina
Busulfán	Levamisol	Difenhidramina	Clopidogrel
Carbamazepina	Melfalán	Sulfadiazina	Valproato
Cloranfenicol	Meticilina	Eritromicina	Warfarina
Clorotiazida	Naproxeno	Sulfapiridina	Famciclovir
Clorpropamida	Penicilamina	Espironolactona	Sibutramina
Clortalidona	Penicilina	Sulfonamida	Vancomicina
Cimetidina	Fenacetina	Estreptokinasa	Linezolid
Colchicina	Fenotiacina	Tetraciclina	Talidomida
Cotrimoxazol	Fenilbutazona	Furosemida	Ketorolaco
Dextrano	Yoduro potásico	Terbutalina	Bortezomib

La púrpura palpable típicamente localizada en extremidades inferiores es la manifestación clínica más frecuente (**Figura 5**), aunque también pueden aparecer artralgias y/o artritis y síntomas generales como fiebre, malestar general, anorexia y mialgias. La afectación sistémica es excepcional y en caso de ocurrir será de intensidad leve.

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, pudiendo encontrarse elevación de reactantes de fase aguda. Los estudios inmunológicos revelan negatividad de anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide (FR), aunque éstos pueden ser positivos a títulos

bajos en el 10-20% y 15-30% de los casos, respectivamente. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) suelen ser negativos.

El tratamiento de este proceso vasculítico es sintomático. Tradicionalmente se ha basado en la retirada de posibles agentes causales cuando se sospechen y el reposo. Los antiinflamatorios no esteroideos se han empleado en caso de aparición de artralgias o artritis. En casos con afectación cutánea extensa o en aquellos casos con tendencia a la cronicidad puede ser necesario el uso de corticoides variando la dosis desde 0.25 hasta 1 mg/Kg/día de prednisona o esteroide equivalente según la gravedad de los síntomas.

El pronóstico generalmente es bueno. La mayoría de los pacientes sufren un único episodio autolimitado y sin compromiso sistémico importante, resolviéndose sin secuelas.

Figura 5. Lesiones características de una púrpura palpable en extremidad inferior izquierda



Figura 6. Lesiones de vasculitis leucocitoclástica pustulosa en la palma de la mano.



Tabla 17. Criterios de clasificación del ACR de las vasculitis de hipersensibilidad (Formato tradicional). [32]

-
1. Edad > 16 años
 2. Presencia de medicación que pueda ocasionar el síndrome
 3. Púrpura palpable sin trombocitopenia
 4. Rash maculopapular
 5. Biopsia cutánea: granulocitos peri o extravascularmente a arteriola y/o vénula
-

La presencia de ≥ 3 criterios clasifica a un enfermo de VH con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 83.9%.

I.G Púrpura de Schönlein-Henoch

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es la vasculitis más frecuente en la infancia. Se caracteriza por la presencia de púrpura palpable, artritis y afectación gastrointestinal y renal. Es generalmente considerada como un proceso benigno y autolimitado. **[48-60]**

Su etiología es desconocida, si bien muy frecuentemente el cuadro clínico tiene como antecedente una infección del tracto respiratorio superior por estreptococo betahemolítico del grupo A, Yersinia o más raramente Mycoplasma o por virus (virus Epstein-Baar, virus varicela zóster, parvovirus B-19, etc.). **[61-65]**

Otros desencadenantes pueden ser fármacos (penicilina, ampicilina, eritromicina, quinina), alimentos, exposición al frío o picaduras de insectos.

Es una vasculitis de pequeño vaso mediada por IgA. De hecho, la PSH y la nefropatía IgA han sido consideradas clásicamente como síndromes relacionados entre sí. Es característico en ambos procesos el depósito de inmunoglobulina IgA en el mesangio renal. No obstante, pueden observarse diferencias entre ambos síndromes como que la afectación cutánea, articular y gastrointestinal sea más frecuente en la PSH y por el contrario la afectación renal más frecuente en la nefropatía IgA. **[66-70]**

La púrpura palpable localizada en miembros inferiores suele ser la manifestación clínica más frecuente. Las manifestaciones articulares pueden consistir en artritis o artralgiás, clásicamente de grandes articulaciones y no migratorias, presentes en un 40-75% de los casos. El cuadro articular puede preceder a la aparición de la púrpura y ser la primera manifestación en un 25% de los casos.

Las manifestaciones gastrointestinales suelen presentarse con mayor frecuencia en forma de dolor abdominal cólico, náuseas y vómitos. Aunque en la mayoría de casos estas manifestaciones suelen ser leves, la pared intestinal puede llegar a ulcerarse, invaginarse o perforarse. **[71-75]**

Las manifestaciones renales marcarán la gravedad y el pronóstico a largo plazo. Su espectro puede abarcar desde la hematuria microscópica aislada hasta la presencia de una glomerulonefritis rápidamente progresiva.

La prevalencia de nefropatía varía del 20% al 100% de los casos dependiendo de la definición de nefropatía empleada y de los criterios de selección utilizados en las diversas series publicadas en la literatura (algunas series incluyen únicamente pacientes adultos seleccionados desde servicios de Nefrología). **[76-83]**

El tratamiento se basa en el reposo en cama (con los miembros inferiores elevados) y tratamiento sintomático. Los antiinflamatorios no esteroideos se han empleado para tratar sintomáticamente artritis o artralgias. Los corticoides se reservan para brotes con afectación cutánea extensa y persistente o afectación visceral moderada o severa. **[84-88]** Así mismo, ante situaciones de gravedad, la administración de altas dosis de inmunoglobulinas se ha mostrado eficaz en la resolución del cuadro clínico. **[89-91]**

El pronóstico de la PSH es excelente en la mayoría de los pacientes afectos, autolimitándose el cuadro en unas pocas semanas sin dejar secuelas. Algunos pacientes pueden presentar brotes sucesivos, una microhematuria residual o aquéllos que presentaron nefropatía evolucionar a una insuficiencia renal (1% de los pacientes). **[92]**

I.H Criterios de Michel (Diferenciar VH DE PSH)

En el afán por diferenciar la PSH de la VH, en 1992 Michel et al. propusieron unos criterios de clasificación para estas dos entidades basándose únicamente en criterios clínicos. **[35]** Estos criterios obvian la realización de una biopsia cutánea, lo cual es eminentemente práctico en muchos casos. El otro gran punto de interés de los criterios de Michel et al. es que incluyen la afectación renal en forma de presencia de hematuria, la cual no estaba contemplada en los anteriores criterios ACR-1990. **[31,32]** En la tabla 18 podemos observar una comparativa entre ambos criterios.

Tabla 18. Criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología en 1990 (ACR-1990) para la clasificación de la Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) y la Vasculitis por Hipersensibilidad (VH) y los propuestos por Michel et al. en 1992 para diferenciar las dos entidades.

ACR 1990 [32]		Michel et al. 1992 [35]
Definición de criterios		
PSH	VH	PSH o VH
<p>1. Edad < 20 años: Establecimiento de los primeros síntomas a la edad de 20 años o menos.</p> <p>2. Púrpura palpable: Erupción purpúrica palpable en una o más áreas de la piel no relacionada con trombocitopenia.</p> <p>3. Biopsia de piel: Granulocitos en el interior de la pared arteriolar o venular.</p> <p>4. Angina intestinal: Dolor abdominal difuso que empeora con las comidas.</p>	<p>1. Edad > 16 años: Establecimiento de los primeros síntomas a la edad de 16 años o más.</p> <p>2 Púrpura palpable: Erupción purpúrica palpable en una o más áreas de la piel no relacionada con trombocitopenia.</p> <p>3. Biopsia cutánea: Granulocitos en una localización periarteriolar, extraarteriolar o venular.</p> <p>4. Erupción máculo-papular: Placas eritematosas de varios tamaños.</p> <p>5. Fármacos al inicio: Presencia de medicación que pudiera causar el síndrome.</p>	<p>1. Edad al comienzo ≤ 20 años: Desarrollo de los primeros síntomas a la edad de 20 años o menos.</p> <p>2. Púrpura palpable: Erupción purpúrica palpable en una o más áreas de la piel no relacionada con trombocitopenia.</p> <p>3. Sangrado gastrointestinal: Sangrado gastrointestinal, incluyendo melena, hematoquecia o test de sangre oculta en heces positivo.</p> <p>4. Angina intestinal: Dolor abdominal difuso que empeora con las comidas o isquemia intestinal usualmente incluyendo diarrea sanguinolenta.</p> <p>5. Ausencia de fármacos: Ausencia de fármacos al inicio de la enfermedad que pudieran ser factores precipitantes.</p> <p>6. Hematuria: Macro o microhematuria.</p>
Criterios de Clasificación		
<p>La presencia de al menos 2 o más criterios clasifica al paciente como PSH con una sensibilidad del 87.1% y una especificidad del 87.7%.</p>	<p>La presencia de 3 o más criterios clasificatorios el paciente tiene una VH con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 83.9%.</p>	<p>La presencia de al menos 3 o más criterios implica una correcta clasificación como PSH en el 87.1% de los casos. La presencia de 2 o menos criterios implica una correcta clasificación de VH en el 74.2% de los casos.</p>

I.I Criterios EULAR-2006

Dado que la PSH es la vasculitis más frecuente en Pediatría, en el año 2006, la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PReS) junto a la Sociedad Europea y Americana de Nefrología Pediátrica y EULAR desarrollaron unos nuevos criterios de consenso para la clasificación de la PSH en edad pediátrica basándose en un método Delphi. [36] Estos últimos criterios fueron revisados de nuevo en 2008 y nuevamente publicados en 2010. [37]

El criterio de edad fue eliminado y los expertos alcanzaron consenso para designar la presencia de púrpura palpable no trombocitopénica de predominio en miembros inferiores como criterio de presencia inexcusable (criterio necesario) y la presencia de al menos una de las siguientes manifestaciones: dolor abdominal, artritis o artralgia, afectación renal (hematuria y/o proteinuria) y vasculitis leucocitoclástica con predominio de depósito de IgA en la piel o tejido renal para poder definir PSH.

Tabla 19. Criterios de Clasificación para Púrpura de Schönlein-Henoch. Grupo EULAR/PReS 2006 [36]

Púrpura palpable (criterio necesario) junto a la presencia de al menos uno de los siguientes cuatro signos:

Dolor abdominal difuso

Biopsia que muestre depósito predominante de Ig A.

Artritis* o artralgia

Afectación renal (hematuria y/o proteinuria)

**Aguda; cualquier articulación*

Tabla 20. Comparación entre los tres criterios de clasificación para PSH.

ACR-1990 [31,32]	Michel et al. 1992 [35]	EULAR-2006 [36,37]	
Definición de criterios			
PSH	VH	PSH o VH	PSH
1. Edad ≤ 20 años: Establecimiento del primer síntoma a la edad de 20 años o menor.	1. Edad > 16 años: Establecimiento del primer síntoma a la edad de 16 años o más	1. Edad al comienzo ≤ 20 años: Desarrollo del primer síntoma a la edad de 20 años o menos.	1. Púrpura: (comúnmente palpable) o petequia, con predilección por miembros inferiores, no relacionada con trombocitopenia.
2. Púrpura palpable: Rash purpúrico sobre elevado sobre una o más áreas de la piel no relacionado con trombocitopenia.	2. Púrpura palpable: Rash purpúrico sobre elevado sobre una o más áreas de la piel no relacionado con trombocitopenia.	2. Púrpura palpable: Rash purpúrico sobre elevado sobre una o más áreas de la piel no relacionado con trombocitopenia.	2. Dolor abdominal cólico difuso de instauración aguda corroborado por historia y exploración física. Puede incluir hemorragia gastrointestinal.
3. Biopsia cutánea: Granulocitos en el interior de la pared arteriolar or venular.	3. Biopsia cutánea: Granulocitos en localización periarteriolar, extraarteriolar o venular	3. Sangrado gastrointestinal: Sangrado gastrointestinal, incluyendo melena, hematoquecia o test de sangre oculta en heces positivo.	3. Típica vasculitis leucocitoclástica con depósito predominante de IgA o glomerulonefritis proliferativa con depósito predominante de IgA
4. Angina intestinal: Dolor abdominal difuso que empeora tras las comidas.	4. Erupción Máculo-papular: Placas sobre elevadas de varios tamaños.	4. Angina intestinal: Dolor abdominal difuso que empeora tras las comidas o isquemia intestinal usualmente incluyendo diarrea sanguinolenta.	4. Artritis de instauración aguda definida como tumefacción articular o dolor articular con limitación a la movilidad. Artralgia de instauración aguda definida como dolor articular sin tumefacción articular o limitación a la movilidad.
	5. Fármacos al comienzo: Presencia de medicación que pueda causar el síndrome.	5. No medicaciones: Ausencia de cualquier medicación al comienzo de la enfermedad que pudiera haber actuado como factor precipitante. 6. Hematuria: Hematuria franca o microhematuria.	5. Proteinuria >0.3 g/24h o > 30 mmol/mg de ratio urinario albumina /creatinina en muestra de primera hora de la mañana. Hematuria o hematíes: >5 hematíes/campo o hematíes en sedimento urinario o ≥2+ en tira de orina.
Criterios de Clasificación			
Presencia de 2 o más criterios clasifica al paciente como PSH con una sensibilidad de 87.1% y una especificidad de 87.7%.	Presencia de 3 o más criterios clasifica al paciente como VH con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 83.9%.	La presencia de 3 o más criterios conlleva una correcta clasificación como PSH en el 87.1% de los casos. La presencia de 2 criterios o menos conlleva una correcta clasificación de VH en el 74.2% de los casos.	Presencia de púrpura o petequias (obligatorio) de predominio en miembros inferiores* no relacionada con trombocitopenia y al menos uno de los otros criterios. Sensibilidad 100%, especificidad 87%. (*Para púrpura de distribución atípica, es necesaria la constatación de depósitos de IgA en una biopsia.)

I.J Vasculitis asociadas a fármacos

El potencial papel de los fármacos como agente etiológico de una VC ha sido discutido en el seno de las vasculitis por hipersensibilidad. [93-103] La información disponible sobre VC asociadas a fármacos es escasa y en muchos casos resultado de la descripción de casos aislados o de pequeñas series de casos relatando un posible evento adverso relacionado con un fármaco. No obstante, en la última clasificación de consenso de Chapel-Hill las VC asociadas a fármacos se encuentran englobadas en el grupo diferenciado de vasculitis con etiología probable.

Múltiples fármacos podrían ser causa de VC como está ampliamente descrito en la literatura. [104-120] En muchos casos el diagnóstico no se ha visto confirmado por una biopsia cutánea o una prueba de reinstauración del fármaco, con lo que la asociación etiológica suele estar fundamentada en la ausencia de otra etiología probable y la relación temporal entre introducción del fármaco y desarrollo de la VC. Muchas son las medicaciones que se han visto envueltas como potenciales agentes desencadenantes de una VC, no obstante, algunos grupos de fármacos como los antibióticos (incluyendo penicilinas, cefalosporinas, quinolonas), propiltiouracilo, diuréticos como las tiazidas o el allopurinol han sido descritos con mayor frecuencia. Otros fármacos han sido descritos menos frecuentemente como la minociclina, los retinoides, Inhibidores del TNF-alfa, metotrexato o Rituximab.

La patogenia de la VC asociada a fármacos no está completamente definida a día de hoy. En algunos casos, diferentes fármacos pueden llegar a sugerir un mecanismo común. En otras situaciones, el daño vascular que conlleva la respuesta inflamatoria depende directamente de la naturaleza del agente farmacológico causal.

La mayoría de las VC asociadas a fármacos están mediadas por la formación de inmunocomplejos en el contexto de una reacción de hipersensibilidad de tipo III. Después de la ingesta del fármaco, se desarrollan anticuerpos contra el mismo que se unen al fármaco y actúan como autoantígenos con la eventual formación de inmunocomplejos. El depósito de estos IC en las vénulas postcapilares activaría el complemento y estimularía la producción de factores quimiotácticos, aminas vasoactivas (histamina) y citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF-), que inducirían la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales (ICAM-1, VCAM-1, P- y E-Selectina). Estos fenómenos desencadenarían la degranulación de los mastocitos y la quimiotaxis de neutrófilos. Los neutrófilos liberan enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno, colagenasa y elastasas con el subsiguiente daño de la pared vascular en forma de necrosis fibrinoide.

[121] Éste es el mecanismo probable en los casos de VC de pequeño vaso y se asocia con varios fármacos como antibióticos, diuréticos y anticonvulsivantes.

Otros fármacos, como por ejemplo la sulfasalazina pueden inducir apoptosis de neutrófilos que se ha asociado con aparición en la superficie celular de ANCA antígenos, induciendo la producción de anticuerpos tipo ANCA.

Por otra parte, algunos de los fármacos causantes podrían actuar como moduladores del sistema inmune, facilitando el desarrollo de una respuesta autoinmune. Como ejemplo de esto, los inhibidores del TNF-alfa, al inhibir éste pueden alterar el balance entre linfocitos Th1 y Th2 y promover la expresión de interferón tipo 1, favoreciendo la producción de anticuerpos y éstos desencadenar el desarrollo de vasculitis. Este mismo mecanismo puede producirse con el uso de citoquinas y con el propio interferón.

Usualmente, los hallazgos histopatológicos observados en las VC asociadas a fármacos no difieren de los observados en las VC idiopáticas, consistiendo el hallazgo más común en una vasculitis leucocitoclástica de pequeño vaso. **[122,123]** Sin embargo, en algunos casos la histopatología puede sugerir una potencial etiología farmacológica. De hecho, la presencia de un infiltrado formado mayoritariamente por eosinófilos puede considerarse como un hallazgo específico de las VC asociadas a fármaco. **[124]**

La evidencia de causalidad es muchas veces incierta, principalmente con fármacos como los antibióticos prescritos en el contexto de procesos infecciosos. En dicho contexto en muchas ocasiones es complicado discernir si la propia infección es la causante del proceso o si es el antibiótico prescrito el factor desencadenante del mismo.

Ahora bien, considerando que en muchas ocasiones los hallazgos histopatológicos no son definitorios o bien no se dispone de biopsia cutánea y que habitualmente tampoco se realizan pruebas de retirada-reintroducción del fármaco para constatar la reproducción de signos de VC, la relación causal suele fundamentarse en la asociación temporal entre la introducción del fármaco y la aparición de la VC, generalmente en un período menor de 7 días desde la introducción del fármaco.

El tratamiento de las VC asociadas a fármaco está principalmente basado en la retirada del agente farmacológico causal. Los corticosteroides son empleados en caso de persistencia de lesión cutánea o presencia de afectación visceral (dolor abdominal severo, sangrado gastrointestinal o nefropatía). Los fármacos inmunosupresores deberían reservarse para casos con afectación renal severa o como agentes ahorradores de corticoides.

La evolución de las VC asociadas a fármaco suele ser satisfactoria, con resolución completa del proceso vasculítico sin secuelas en la mayoría de casos. Dado que el

mecanismo patogénico en la mayoría de ocasiones viene mediado por una reacción de hipersensibilidad de tipo III con depósito de inmunocomplejos y no mediada por una reacción de hipersensibilidad tipo I por IgE, la evolución de la vasculitis no está necesariamente ligada a nuevas exposiciones al fármaco, pudiendo presentarse recurrencias de la VC en ausencia del mismo.

II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

La correcta clasificación y caracterización de las VC, así como la identificación de los posibles agentes etiológicos constituye un gran reto pues resulta fundamental de cara a su adecuado diagnóstico y tratamiento. Mientras que las vasculitis sistémicas con datos de gravedad a menudo requieren tratamiento con altas dosis de corticosteroides y/o agentes citotóxicos, las VC primarias como la PSH o las relacionadas con fármacos suelen remitir con reposo y/o AINES o simplemente retirando el posible agente causal.

La clasificación de las vasculitis ha constituido un apasionante tema de controversia durante décadas y a pesar de los ingentes esfuerzos realizados hasta la fecha, a día de hoy todavía no se ha llegado a un consenso definitivo, particularmente para los clínicos, puesto que en numerosas ocasiones los criterios clasificatorios se han visto desbordados por las necesidades de diagnóstico de la práctica clínica habitual.

Histológicamente, resulta muchas veces complejo estructurar características típicas o diferenciadoras entre los distintos tipos de VC, con lo que a menudo la biopsia cutánea resulta inespecífica.

Etiológicamente, excluyendo las vasculitis primarias y las vasculitis necrotizantes sistémicas, las infecciones, neoplasias y conectivopatías constituyen una causa habitual de VC, si bien los fármacos también se ven frecuentemente implicados como posibles agentes etiológicos, fundamentalmente asociados a mecanismos de hipersensibilidad aunque su etiopatogenia no está claramente definida.

Las series previamente publicadas sobre VC incluyen series de pacientes pequeñas y heterogéneas, por lo que a menudo sus conclusiones son contradictorias, incompletas o poco extrapolables a la población general. El estudio pormenorizado de una serie amplia de VC puede ser por tanto de gran ayuda para el conocimiento de sus mecanismos etiopatogénicos, su clínica, evolución y posibles tratamientos.

Por todo ello, nos propusimos caracterizar una amplia serie de VC, analizar la aplicabilidad de los criterios ACR 1990 para la clasificación de pacientes con VC primaria y valorar la posible aplicabilidad de los criterios EULAR-2006 para la clasificación de la PSH.

Así mismo, nos planteamos caracterizar y analizar el espectro clínico de las VC asociadas a fármacos en el contexto de una serie amplia de VC.

REVALUACIÓN DE LOS CRITERIOS DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA (ACR) DE 1990 PARA LA CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS CUTÁNEAS: ANÁLISIS BASADO EN 766 PACIENTES

El término VC comprende un grupo amplio y heterogéneo de entidades caracterizadas por la presencia de lesión inflamatoria necrotizante en la pared de los vasos sanguíneos. El espectro clínico y epidemiológico de las VC puede comprender desde una afectación cutánea aislada hasta un síndrome multiorgánico que potencialmente ponga en peligro la vida del paciente, incluyendo síndromes que clasificaciones posteriores a la del ACR-1990 han incluido en el grupo de las vasculitis asociadas a anticuerpos-ANCA.

Si seguimos los criterios de clasificación ACR-1990, muchos casos de VC primaria se identifican con dos entidades concretas: La PSH y la VH. La PSH es la vasculitis cutánea más frecuente en la infancia y a menudo presenta manifestaciones articulares, gastrointestinales o incluso nefritis. La VH suele estar desencadenada frecuentemente por infecciones del tracto respiratorio superior y/o ingesta previa de fármacos.

Basándose en la misma serie de pacientes, Michel et al. propusieron en 1992 unos criterios dirigidos a diferenciar la PSH de la VH. Estos criterios refuerzan la idea de que en la práctica clínica diría en muchas ocasiones no es posible hallar cambios histológicos relevantes que nos permitan diferenciar estas dos entidades y lo por tanto apoyan el uso de criterios clínicos y de laboratorio para diferenciarlas.

Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, estos criterios todavía no han sido validados en una serie no seleccionada de pacientes con VC. Por consiguiente, en el presente estudio nos proponemos investigar la aplicabilidad de los criterios ACR-1990 para la clasificación de vasculitis primarias. Para este propósito, nos valemos de una serie amplia de pacientes con VC provenientes de un único centro de referencia.

APLICABILIDAD DE LOS CRITERIOS DE LA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM (EULAR) DE 2006 PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH. UN ANÁLISIS BASADO EN 766 PACIENTES CON VASCULITIS CUTÁNEA.

La PSH es una vasculitis sistémica caracterizada por presentar afectación cutánea, articular, digestiva y renal. Aunque la biopsia cutánea es la piedra angular sobre la que asienta el diagnóstico de la vasculitis, en la práctica clínica habitual no se realiza de forma rutinaria, más aún cuando ésta afecta a población infantil.

La Pediatric Rheumatology European Society (PReS) con el respaldo de la European League against Rheumatism (EULAR) propuso en 2006 unos nuevos criterios para clasificación de PSH. Nuestro objetivo fue establecer la aplicabilidad de estos nuevos criterios en pacientes con VC. También compararamos estos nuevos criterios con los criterios utilizados previamente para la clasificación de PSH.

VASCULITIS CUTÁNEAS ASOCIADAS A FÁRMACOS: ESTUDIO DE 239 PACIENTES PERTENECIENTES A UN ÚNICO CENTRO DE REFERENCIA

El papel potencial de los fármacos en el desarrollo de las VC ha sido discutido más comunmente en el contexto de las VH. La información disponible sobre pacientes con vasculitis asociada a fármacos es por lo general escasa y es en muchos casos resultado de la descripción de casos aislados o de series pequeñas. Sin embargo, en la clasificación de Chapell-Hill 2012 este tipo de vasculitis ha sido considerada como entidad independiente dentro del grupo denominado como vasculitis con origen probable. A la luz de estos hechos, en el presente estudio nuestro objetivo fue describir el espectro clínico de una serie de pacientes con vasculitis asociada a fármacos.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

III. 1 Criterios de inclusión

Vasculitis cutáneas

Estudio retrospectivo de 766 pacientes diagnosticados consecutivamente de VC en los servicios de Reumatología, Dermatología, Nefrología y Pediatría del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla” desde Enero de 1975 hasta Enero de 2012.

El diagnóstico de VC se basó en los siguientes criterios:

A. Criterios histológicos:

Existencia de una biopsia cutánea que mostrara los típicos hallazgos de la VLC, como infiltrado neutrofilico, leucocitoclasia, edema de las células endoteliales y necrosis fibrinoide dentro de los pequeños vasos (arteriolas, capilares y/o vénulas postcapilares) y extravasación de hematíes [16].

También se incluyeron los casos en los que el infiltrado fue predominantemente linfocítico en vez de neutrofilico.

B. Criterios clínicos:

Aquéllos pacientes en los que no se disponía de una biopsia cutánea, se requería la presencia inequívoca de púrpura palpable y el diagnóstico de vasculitis cutánea emitido por un médico especialista con experiencia en este tipo de enfermedades.

Criterios de clasificación etiológica de las vasculitis

Con el objeto de sistematizar el estudio de los pacientes, las vasculitis fueron inicialmente divididas en primarias y secundarias. Dicha división se fraguó de acuerdo a las clasificaciones de las vasculitis sugeridas por expertos como Lie (**Tabla 21**), Bacon o van Traverit [125-128].

Tabla 21. Clasificación de las vasculitis según Lie, 1994 [125]

Vasculitis primarias:

Afectación de vasos de tamaño grande, mediano y pequeño:

- Arteritis temporal
- Arteritis de Takayasu
- Vasculitis aislada del Sistema Nervioso Central

Afectación predominantemente de vasos de tamaño mediano y pequeño:

- Poliarteritis nodosa
- Síndrome de Churg-Strauss
- Granulomatosis de Wegener

Afectación predominantemente de vasos de tamaño pequeño:

- Púrpura de Schoenlein-Henoch
- Poliangeítis microscópica
- Angeítis cutánea leucocitoclástica

Miscelánea:

- Enfermedad de Buerger
- Síndrome de Cogan
- Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis secundarias:

- Infecciones
 - Enfermedades del tejido conectivo
 - Vasculitis secundaria a fármacos
 - Crioglobulinemia mixta esencial
 - Neoplasias
 - Vasculitis urticarial hipocomplementémica
 - Vasculitis post-trasplante
 - Síndromes pseudovasculíticos (mixoma auricular, endocarditis, síndrome de Sneddon)
-

Tomaremos como referencia estas clasificaciones y sobre todo la metodología seguida por el subcomité del ACR para la clasificación de las vasculitis así como las definiciones propuestas por la Conferencia Internacional para la Nomenclatura de las Vasculitis. Según la última clasificación de las vasculitis de la conferencia de Chapel Hill, publicada en el año 2013, [34] se sigue clasificando las vasculitis en tres subgrupos en función del tamaño del vaso afectado pero se introduce un matiz importante que es la diferenciación de las vasculitis de vaso pequeño en aquellas que son ANCA + y en las que son por IC, lo cual es importante dada la diferente gravedad clínica y las diferencias a nivel de AP entre estos

dos subtipos. Pues bien, según esta clasificación la PSH es un subtipo de vasculitis por inmunocomplejos y pasa a denominarse vasculitis Ig A, teniendo en cuenta que este término incluye tanto la PSH como la Nefropatía IgA. Asimismo, aparece el concepto de Vasculitis de órgano único para referirse a la afectación vascular de un determinado órgano. Dentro de este epígrafe se incluye la Vasculitis de pequeño vaso limitada a la piel, que veremos más adelante.

Las vasculitis primarias se consideran por exclusión de las secundarias, que son aquellas que se asocian a conectivopatías, infecciones mayores o neoplasias. La clasificación de estas vasculitis primarias la hacemos según el tamaño del vaso afectado:

- a) vasculitis de vaso pequeño
- b) vasculitis de vaso mediano o vasculitis necrotizantes sistémicas y
- c) vasculitis de vaso grande.

Las vasculitis necrotizantes sistémicas se consideran las formadas por la PAN, PAN microscópica, Granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg Strauss. Todas ellas se clasificaron de acuerdo a los criterios propuestos por CCCH 1994.

El resto de los pacientes con una vasculitis primaria de pequeño vaso se clasificaron como PSH o VH, si reunían ≥ 3 ó < 3 de los siguientes criterios, respectivamente [35]: 1) púrpura palpable, 2) “angina” abdominal (dolor abdominal difuso que empeora después de las comidas o isquemia intestinal generalmente acompañada de diarrea sanguinolenta), 3) sangrado gastrointestinal (incluyendo melena o sangre oculta en heces), 4) hematuria (macro o mricohematuria), 5) edad de inicio ≤ 20 años y 6) no medicaciones al inicio.

Posteriormente, a partir de los pacientes con VH se aplicaron las definiciones de CCCH 2012 para estudiar cuántos de estos pacientes tenían una vasculitis de pequeño vaso limitada a la piel.

III. 2 Definiciones clínicas

1) Clasificación por grupos de edad: de acuerdo a los criterios del ACR y según estudios previos, los pacientes mayores de 20 años se consideraron como adultos y los de edad ≤ 20 años como niños. [15, 35, 129, 130]

2) Factores precipitantes: se consideraron secundarios a un proceso infeccioso previo o un fármaco si existía una relación temporal con la vasculitis (< 1 semana) a la aparición de las lesiones de la piel. Cuando un paciente desarrolló vasculitis cutánea después del tratamiento antibiótico o sintomática de una infección leve, tanto la infección y el

medicamento se consideraron como posibles eventos precipitantes.

3) Fiebre: se define como una temperatura $> 37,7^{\circ} \text{C}$.

4) Síntomas articulares: artralgia y/o artritis.

5) La nefropatía se clasificó en uno de los siguientes grupos:

a) “nefropatía leve”: microhematuria (≥ 5 hematies/campo) y/o proteinuria que no alcanzó el rango nefrótico ($>300 \text{ mg}/24\text{h}$).

b) “nefropatía grave” si había: a) síndrome nefrótico, que se define como niveles de albúmina plasmática $\leq 25 \text{ g/litro}$ y, o bien proteinuria de $1 \text{ g/día}/\text{m}^2$ de superficie corporal en los niños, o $> 3,5 \text{ g/día}$ en los adultos, con o sin edema, o b) síndrome nefrítico agudo que se define como hematuria con al menos 2 de las siguientes anomalías: HTA, aumento de los niveles de urea o creatinina plasmáticas y oliguria. La insuficiencia renal se consideró si la creatinina en plasma era $> 125 \%$ del límite superior de la normalidad.

6) Manifestaciones gastrointestinales: Angina intestinal (dolor abdominal difuso después de las comidas) o sangrado gastrointestinal (melena, hematoquecia o sangre oculta en heces positiva).

7) Síndrome constitucional se definió como astenia y/o anorexia y pérdida de peso de al menos 4 kg.

8) Recidiva se consideró en los pacientes asintomáticos durante al menos un mes que presentaron un nuevo brote de lesiones cutáneas u otras complicaciones sistémicas en relación con la vasculitis cutánea.

9) La neoplasia y la VLC se consideraron concurrentes cuando el lapso de tiempo existente entre el diagnóstico de una y otra no sobrepasaba los 12 meses.

10) Infección bacteriana severa se consideró cuando fue necesario el ingreso del paciente en el hospital y precisando de tratamiento antibiótico oral o endovenoso.

11) Se consideró Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) cuando estuvieron presentes 2 ó más de los siguientes hallazgos:

a) Temperatura $\geq 38^{\circ} \text{C}$ ó $< 36^{\circ} \text{C}$

b) Frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto

- c) Frecuencia respiratoria >20 ventilaciones por minuto o PaCO₂ <32 mmHg
- d) Recuento leucocitario en sangre >12000/mm³ ó <4000/mm³ ó >10% de formas inmaduras.

12) La sepsis fue considerada como la presencia de un SRIS con evidencia o sospecha de un origen microbiano.

13) Por otra parte, se definió como sepsis grave la sepsis asociada a evidencia de hipoperfusión o de disfunción orgánica **[131]**.

III. 3 Pruebas analíticas

a) La velocidad de sedimentación globular (VSG) se consideró elevada si era >15 y >20 mm/1 hora en los hombres y mujeres respectivamente.

b) Anemia: hemoglobina ≤ 110 g/L.

c) Leucocitosis: leucocitos ≥ 11 x 10⁹/L.

d) El aumento de los niveles de IgA se definieron como nivel de IgA total > 400 mg/dl.

e) Los test inmunológicos se realizaron de la siguiente forma:

- El Factor reumatoide (FR) realizado inicialmente por la prueba cuantitativa de aglutinación de látex hasta 1989 y posteriormente por nefelometría.
- Los anticuerpos antinucleares (ANA) se determinaron por inmunofluorescencia indirecta (IFI) inicialmente utilizando como sustrato hígado de roedores hasta 1986 y más tarde células Hep-2.
- Los anticuerpos anti-DNA nativo se determinaron por IFI usando como sustrato *Crithidia luciliae*.
- Los niveles séricos de C3 y C4 se determinaron en primer lugar por inmunodifusión radial y más tarde por nefelometría.
- Los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) se determinaron en pacientes que habían sido diagnosticados desde 1992. Los métodos utilizados fueron IFI en neutrófilos fijados en alcohol y más tarde por ELISA con mieloperoxidasa y proteinasa-3 purificadas.
- Las crioglobulinas son moléculas de inmunoglobulina (Ig) que precipitan de

forma reversible a baja temperatura. Su detección precisa de una técnica cuidadosa. Si se obtiene crioprecipitado, este se puede cuantificar por determinación directa de su volumen tras centrifugación a 4°C (criocrito) o mediante determinación de la concentración de proteínas por espectrofotometría. Tras redisolución de las crioglobulinas a 37°C, se determina su composición mediante inmunodifusión con anticuerpos específicos. y las inmunoglobulinas determinadas por nefelometría.

f) Las pruebas adicionales tales como los hemocultivos, la sangre oculta en heces, las serologías para hepatitis B o C o la infección por el VIH, se llevaron a cabo sólo cuando se consideraron indicadas de acuerdo a la práctica clínica.

III. 4 Recogida de datos y análisis estadístico

Los datos clínicos, analíticos y las distintas pruebas complementarias se recogieron de acuerdo a un protocolo preestablecido (**Figura 7**). De acuerdo a estos datos y a los distintos criterios de clasificación de las vasculitis del ACR, el diagnóstico fue revisado. Todos los datos se introdujeron en una base de datos. Para evitar errores los datos fueron doblemente comprobados.

El estudio estadístico se realizó con el paquete de software STATISTICA (Statsoft Inc. Tulsa, OK, EE.UU.). El análisis estadístico se realizó con la t de Student para las variables continuas con una distribución normal y con test no paramétricos (mediana y U de Mann-Whitney) para los valores de distribución no normal. El test chi-cuadrado y el de Fisher se emplearon para comparar las variables categóricas. La significación estadística se consideró como valor de $p \leq 0,05$.

III. 5 Protocolo de recogida de datos para el estudio de la vasculitis cutánea

1. Datos epidemiológicos

- Nombre
- Nº de historia
- Servicio:
 - reumatología
 - pediatría

- nefrología
 - dermatología
- Fecha de nacimiento
- Fecha de diagnóstico
- Sexo:
 - Varón
 - mujer
- Edad
- Mes de inicio:
 - Enero
 - Febrero
 - Marzo
 - Abril
 - Mayo
 - Junio
 - Julio
 - Agosto
 - Septiembre
 - Octubre
 - Noviembre
 - Diciembre
- Estación de inicio:
 - Primavera
 - Verano
 - Otoño
 - Invierno

2. Factores precipitantes

- Factores precipitantes
 - Sí
 - No
- Medicación previa (última semana)
 - Sí
 - No
- Tipo de medicación previa (especificar)
- Infección previa:
 - Sí
 - No

- Tipo de infección previa:
 - VRAS
 - Otras (especificar)
- Frotis faríngeo
 - Estéril
 - Positivo
 - No realizado
- ASLO:
 - Alto
 - Normal
 - No datos

- Adicto a drogas por vía parenteral:
 - Sí
 - No

4. Manifestaciones clínicas:

- Síntoma inicial:
 - Cutánea
 - Abdominal
 - Articular
 - Fiebre
 - Hematuria
 - Proteinuria
 - Otros (especificar)

4.1 Manifestaciones clínicas durante el curso clínico

- Fiebre
 - Sí
 - No
- S. constitucional
 - Sí
 - No
- Púrpura palpable:
 - Sí
 - No
- Rash maculopapular:
 - Sí

- No
- Otras lesiones cutáneas: (especificar)
- Distribución de las lesiones cutáneas: (especificar)
- Duración del brote cutáneo (días): (especificar)
- Alteración gastrointestinal:
 - Sí
 - No
- Dolor abdominal:
 - Si
 - No
- Nauseas/vómitos:
 - Sí
 - no
- Triada clásica PSH:
 - Sí
 - No
- Melena/rectorragia:
 - Sí
 - No
- Sangre oculta en heces:
 - Sí
 - No
- Otras manifestaciones digestivas: (especificar)
- Artralgias/artritis:
 - Sí
 - No
- Artralgias/artritis: (especificar)
- Localización artritis (especificar)
- Patrón artritis:
 - Monoartritis
 - Oligoartritis
 - poliartritis
- HTA:
 - Sí
 - No
- Nefropatía:
 - Si
 - No
- Momento nefropatía:

- Inicio
- Evolución
- Previa
- No datos
- Neuropatía periférica:
 - Si
 - No
- EMG anormal:
 - Sí
 - No

5. Manifestaciones analíticas

- Elemental y sedimento de orina:
 - Normal
 - Anormal
- Elemental y sedimento de orina (especificar)
- Insuficiencia renal:
 - Sí
 - No
- Peor valor de creatinina (especificar)
- Alteración renal:
 - Grave
 - Leve
- Peor nº hematíes campo (especificar)
- Peor proteinuria (g/24 h): (especificar)
- Peor cilindruria (especificar)
- Síndrome nefrótico:
 - Si
 - No
- Síndrome nefrítico:
 - Si
 - No
- Hemoglobina(valor)
(especificar)
- Anemia:
 - Sí
 - No
- Leucocitos (valor)

- (especificar)
- Leucocitosis (>11000):
 - Sí
 - No
- Neutrófilos (valor)
 - (especificar)
- Eosinófilos (valor)
 - (especificar)

- Eosinofilia:
 - Sí
 - No
- VSG mujeres (valor)
 - (especificar)
- VSG varones (valor)
 - (especificar)
- VSG elevada:
 - Sí
 - No
- Factor reumatoide (valor)
 - (especificar)
- Factor reumatoide positivo:
 - Sí
 - No
 - No datos
- ANA (valor)
 - (especificar)
- ANA positivo:
 - Sí
 - No
 - No datos
- Anti-DNA positivo:
 - Sí
 - No
 - No datos
- C3 (valor)
 - (especificar)
- C3 bajo:
 - Sí

- No
 - No datos
- C4 (valor)
 - (especificar)
- C4 bajo:
 - Sí
 - No
 - No datos
- Crioglobulinas positivas:
 - Sí
 - No
 - No datos
- Crioglobulinas tipo
 - (especificar)
- ANCAS (valor)
 - (especificar)
- ANCAS (patrón)
 - (especificar)
- Valor Ig A
 - (especificar)
- Ig A alto:
 - Sí
 - No
- Virus Hepatitis B
 - positivo
 - negativo
 - No datos
- Virus Hepatitis C
- positivo
 - negativo
 - No datos
- Virus HIV
 - positivo
 - negativo
 - No datos

6. Biopsias

- Biopsia de piel

- Sí
 - No
- Resultado biopsia de piel
(especificar)
- Otras biopsias:
 - Sí (especificar)
 - No

7. Criterios de clasificación

7.1 Vasculitis secundaria:

- Enfermedad del tejido conectivo:
 - AR
 - LES
 - Síndrome de Sjögren
 - Otras (especificar)

7.2 Vasculitis primaria:

- Vasculitis necrotizantes sistémicas:
 - PAN
 - Wegener
 - Churg-Strauss
- Crioglobulinemia mixta esencial
- PSH según *Michel et al*
 - Sí
 - No
- VH según *Michel et al*
 - Sí
 - No

8. Diagnóstico

(especificar)

9. Tratamiento

- Tratamiento farmacológico:
 - Sí
 - no
- Tipo de tratamiento:
 - Ninguno
 - AINES

- Esteroides
 - Citotóxicos
 - Otros
- Duración del tratamiento (meses)
(especificar)
- Infecciones durante el tratamiento
(especificar)

10. Seguimiento

- Duración del seguimiento (meses)
(especificar)
- Recidivas:
 - Sí
 - No
- Nº de recidivas:
(especificar)
- Evolución final:
 - Curación sin secuelas
 - Insuficiencia renal
 - Hematuria, microhematuria
 - HTA
 - Perdido para seguimiento
 - Otras
- Transplante renal:
 - Sí
 - No
- Diálisis:
 - Sí
 - No
- Causa de muerte
(especificar)

11. Observaciones

Figura 7. Hoja de recogida de datos empleada.

			
nombre <input type="text"/>			
hospital <input type="text"/>	Sexo <input type="text"/>	Historia <input type="text"/>	
Servicio <input type="text"/>	F. Nacimiento <input type="text"/>	Edad Dx <input type="text"/>	
<input type="text"/>	F. Diagnóstico <input type="text"/>	Mes Dx <input type="text"/>	Estación inicio <input type="text"/>
llamado revisión <input type="text"/>			
F. Revisión <input type="text"/>		Edad en revisión <input type="text"/>	
Grupo Etiológico <input type="text"/>	Medicación previa <input type="text"/>	Tipo fármaco <input type="text"/>	
Infección previa <input type="text"/>	Tipo de infección <input type="text"/>	Infección R. vías altas <input type="text"/>	Frotis faringeo <input type="text"/>
Virus HB <input type="text"/>	Virus HC <input type="text"/>	Virus HIV <input type="text"/>	ASLO <input type="text"/>
Tipo vasculitis (1º2º) <input type="text"/>	Subtipo vasculitis <input type="text"/>	HSP Michel <input type="text"/>	VH Michel <input type="text"/>
MANIFESTACIONES CLÍNICAS			
Sintoma inicial <input type="text"/>	Fiebre <input type="text"/>	S. constitucional <input type="text"/>	
Púrpura (sí/no) <input type="text"/>	Púrpura palpable <input type="text"/>	otra lesión cutánea <input type="text"/>	Tipo otra lesión cutánea <input type="text"/>
distribución L. cutáneas <input type="text"/>	Duración brote cutáneo, días <input type="text"/>		
G.Intest (sí, no) <input type="text"/>	alt. gastrointestinal <input type="text"/>	Dolor abdominal <input type="text"/>	
artritis y/o artralgia (sí/no) <input type="text"/>	artritis y/o artralgia <input type="text"/>	Momento artritis y/o artralgia <input type="text"/>	Localización Artritis <input type="text"/>
nefropatía (sí/no) <input type="text"/>	Momento nefropatía <input type="text"/>	E y S orina <input type="text"/>	HTA <input type="text"/>
Peor valor Creat. <input type="text"/>	Fecha peor valor Creat <input type="text"/>	Insuf renal <input type="text"/>	
último valor Creat. <input type="text"/>	Fecha último valor Creat <input type="text"/>	peor aclara creat. <input type="text"/>	
peor N° hemates/campo <input type="text"/>	peor cilindruria <input type="text"/>	S nefrítico <input type="text"/>	
peor proteinuria (n° -) <input type="text"/>	peor proteinuria (g/24 h) <input type="text"/>	S nefrótico <input type="text"/>	
neuropatía perif. <input type="text"/>	EMG <input type="text"/>		
MANIFESTACIONES ANALÍTICAS			
anemia (sí/no) <input type="text"/>	anemia (valor Hb) <input type="text"/>	Eosinófilos (%) <input type="text"/>	
leucocitosis (sí/no) <input type="text"/>	valor leucocitosis <input type="text"/>	neutrofilia (%) <input type="text"/>	
VSG mujeres <input type="text"/>	VSG varones <input type="text"/>	VSG global <input type="text"/>	
ANCA (+,-,ND) <input type="text"/>	patrón ANCA <input type="text"/>	Título ANCA <input type="text"/>	
FR <input type="text"/>	Título FR <input type="text"/>	ANA <input type="text"/>	Título ANA <input type="text"/>
C3 <input type="text"/>	Título C3 <input type="text"/>	C4 <input type="text"/>	Título C4 <input type="text"/>
Valor IgA <input type="text"/>	Valor IgG <input type="text"/>	Valor IgM <input type="text"/>	Valor IgE <input type="text"/>
Tipo Crioglobulinas <input type="text"/>	Título Crioglobulinas <input type="text"/>		

BIOPSIAS		
revisado cristal <input type="text"/>	N° Biopsia piel <input type="text"/>	IFD Biopsia piel <input type="text"/>
Biopsia piel <input type="text"/>	Infiltrado neutrófilos informe <input type="text"/>	Leucocitoclasia Informe <input type="text"/>
Infiltrado linfocitos informe <input type="text"/>	Extravasación eritrocitos informe <input type="text"/>	Edema parietal informe <input type="text"/>
necrosis fibrinoide informe <input type="text"/>	N° Biopsia renal <input type="text"/>	
Biopsia renal <input type="text"/>	otras biopsias números <input type="text"/>	
otras biopsias <input type="text"/>		

CLASIFICACIÓN		
1. Púrpura palpable 2. Angina abdominal 3. Sangrado gastrointestinal (melena o sangre heces) 4. Hematuria (> 5 h/c) 5. Edad ≤ 20 años 6. No medicación PSH si > 2 VH si < 3	1. Púrpura palpable 2. Edad ≤ 20 años. 3. Angina abdominal. 4. Biopsia cutánea PSH si > 2	HSP triada <input type="checkbox"/> 1. Edad > 16 años. 2. Medicación al inicio 3. Púrpura palpable 4. Rash maculopapular 5. Rinngia cutánea VH si > 2
HSP Michel <input type="checkbox"/>	HSP ACR <input type="text"/>	VH ACR <input type="text"/>
VH Michel <input type="checkbox"/>		

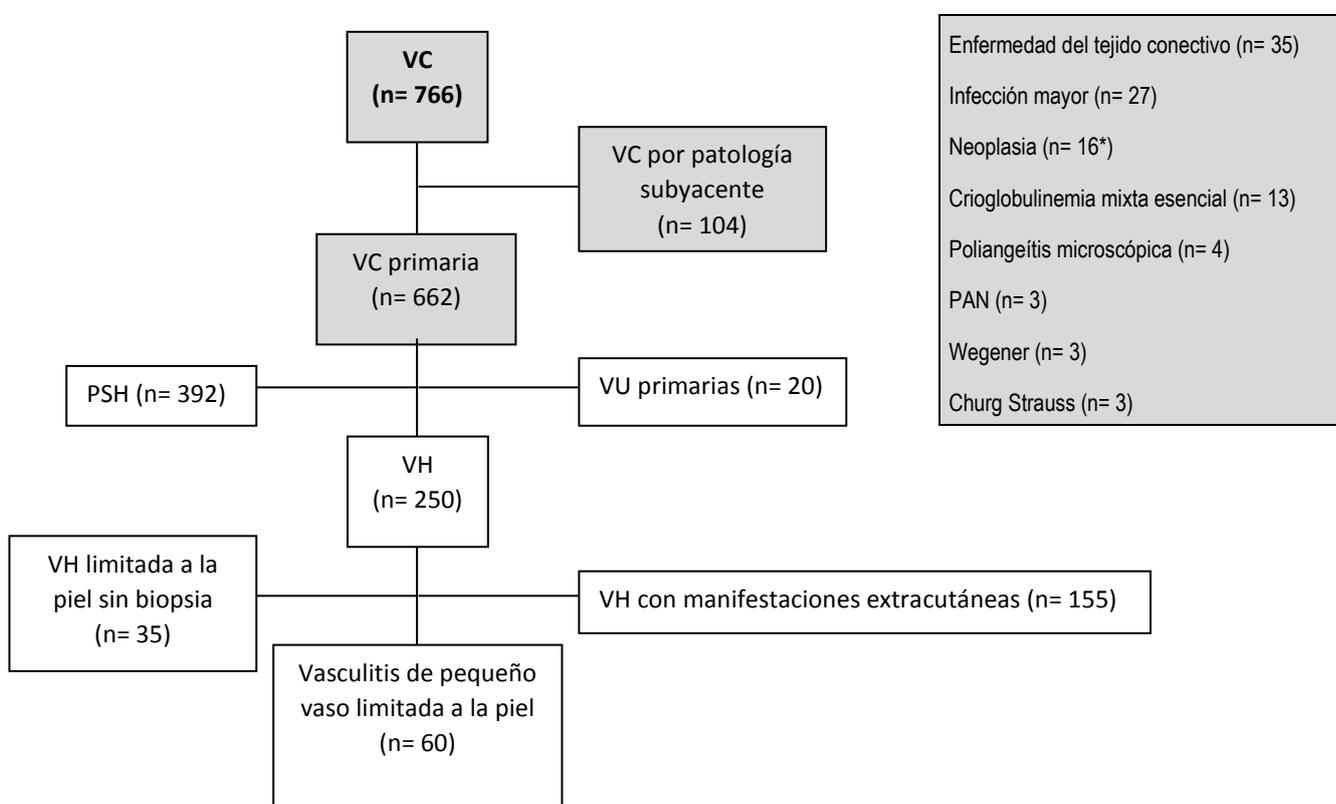
Tratamiento farmacológico (sí,no) <input type="text"/>	Tipo tratamiento <input type="text"/>		
AINE (sí, no) <input type="text"/>	Tipo AINE <input type="text"/>	Duración AINE (días) <input type="text"/>	
Esteroides (sí, no) <input type="text"/>	Tipo Esteroides <input type="text"/>	Dosis inicial (mg/d equival prednisona) <input type="text"/>	Meses Esteroides <input type="text"/>
citotóxicos (sí,no) <input type="text"/>	Tipo citotóxicos <input type="text"/>	Meses Citotóxicos <input type="text"/>	
otros tratamientos <input type="text"/>	Duración total tto (meses) <input type="text"/>	Infecciones Trat. <input type="text"/>	

Seguimiento, meses <input type="text"/>	Recidivas <input type="text"/>	N° de recidivas <input type="text"/>
trasplante renal <input type="text"/>	dialisis <input type="text"/>	
Evolución final <input type="text"/>	causa de muerte <input type="text"/>	
observaciones		

IV. RESULTADOS

766 pacientes (420 hombres; 346 mujeres) fueron diagnosticados de VC e inicialmente incluidos en este estudio. Para el análisis de las vasculitis asociadas a fármacos, con objeto de disponer de una muestra mayor y poder analizar todos los casos detectados, se extendió el estudio incluyéndose finalmente 773 pacientes (422 hombres, 351 mujeres). Los pacientes con lesiones cutáneas en el seno de vasculitis primarias fueron excluidos del análisis final. El total de los pacientes queda representado en la **Figura 8**.

Figura 8. Diagrama de los 766 pacientes con vasculitis cutánea.



*Dentro del grupo de los pacientes con vasculitis cutánea paraneoplásica una de las pacientes presentó una vasculitis urticariforme secundaria al proceso neoplásico.

IV.1 Análisis de vasculitis cutáneas según criterios ACR-1990, criterios de Michel et al. y criterios EULAR-2006.

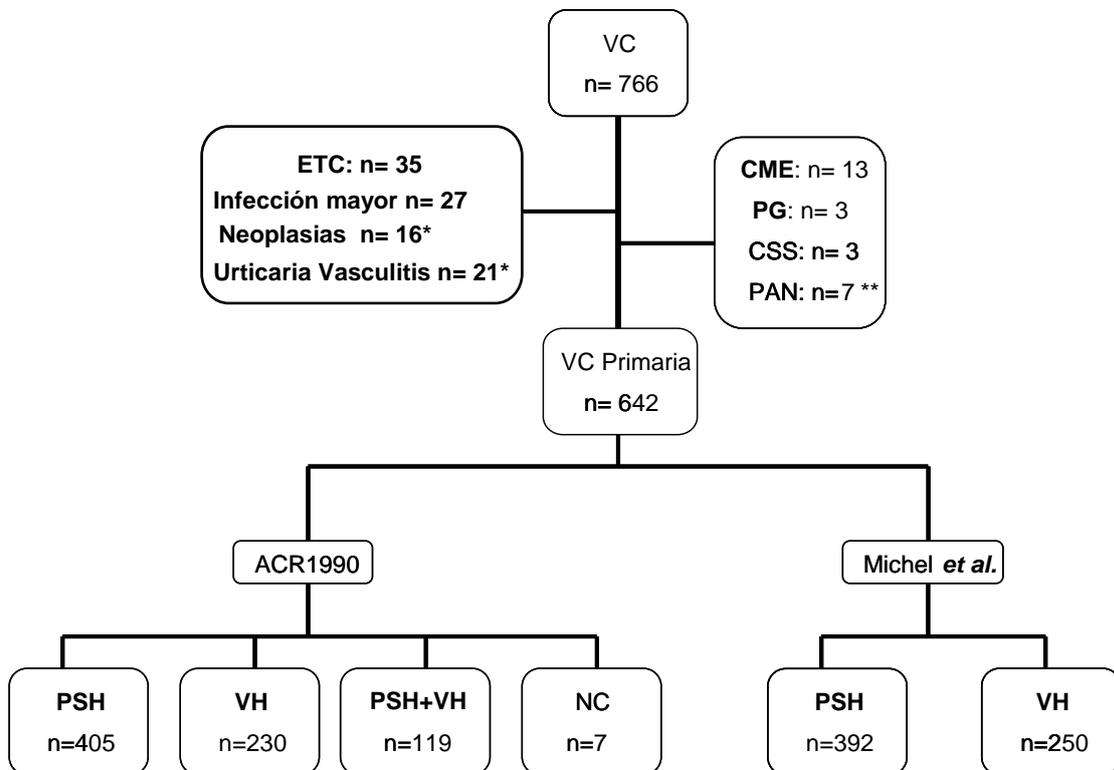
De acuerdo con criterios ACR-1990, 405 (63.1%) de los 642 pacientes con vasculitis primaria fueron clasificados como PSH y 230 (35.8%) como VH. Sin embargo, 119 pacientes (18.5%) cumplían criterios ACR-1990 para ambas entidades a la vez. Además, 7 (1.1%) no cumplían criterios ACR-1990 para PSH ni para VH, con lo que fueron considerados como vasculitis “no clasificadas”.

Siguiendo criterios de Michel et al., 392 pacientes (61.1%) fueron clasificados como PSH y 250 (38,9%) como VH. La **Figura 9** muestra una visión general de nuestros pacientes, clasificados según ACR-1990 o según criterios de Michel et al.

Lamentablemente, observamos una pobre concordancia entre los criterios de ACR-1990 y los criterios de Michel et al. En este sentido, 88 de 405 (21.7%) pacientes clasificados como PSH por ACR 1990 no cumplían criterios de Michel et al para PSH. Por el contrario, 72 de 392 (18.4%) pacientes clasificados como PSH según criterios de Michel et al, no cumplían criterios ACR 1990 para PSH.

Observamos también lo mismo con los pacientes clasificados como VH. 74 de 230 (32.2%) pacientes clasificados como VH por criterios ACR 1990 no cumplían criterios Michel et al para esta condición. Así mismo, 95 de 250 (38%) pacientes clasificados como VH siguiendo criterios de Michel et al, no cumplían criterios ACR-1990 para dicha entidad.

Figura 9. Diagrama de clasificación de las 766 vasculitis cutáneas estudiadas. Las vasculitis primarias fueron clasificadas según criterios ACR-1990 y criterios de Michel et al.



Abreviaturas: VC: Vasculitis cutánea. ETC: Enfermedades del Tejido Conectivo. CME: Crioglobulinemia Mixta Esencial. PG: Poliangeítis Granulomatosa. CSS: Síndrome de Churg-Strauss. PAN: Panarteritis nodosa. ACR: American College of Rheumatology. PSH: Púrpura de Schönlein-Henoch. VH: Vasculitis por hipersensibilidad. NC: No clasificado.

* Un paciente con vasculitis urticarial fue diagnosticada de una neoplasia subyacente por lo que fue incluido en ambos grupos.

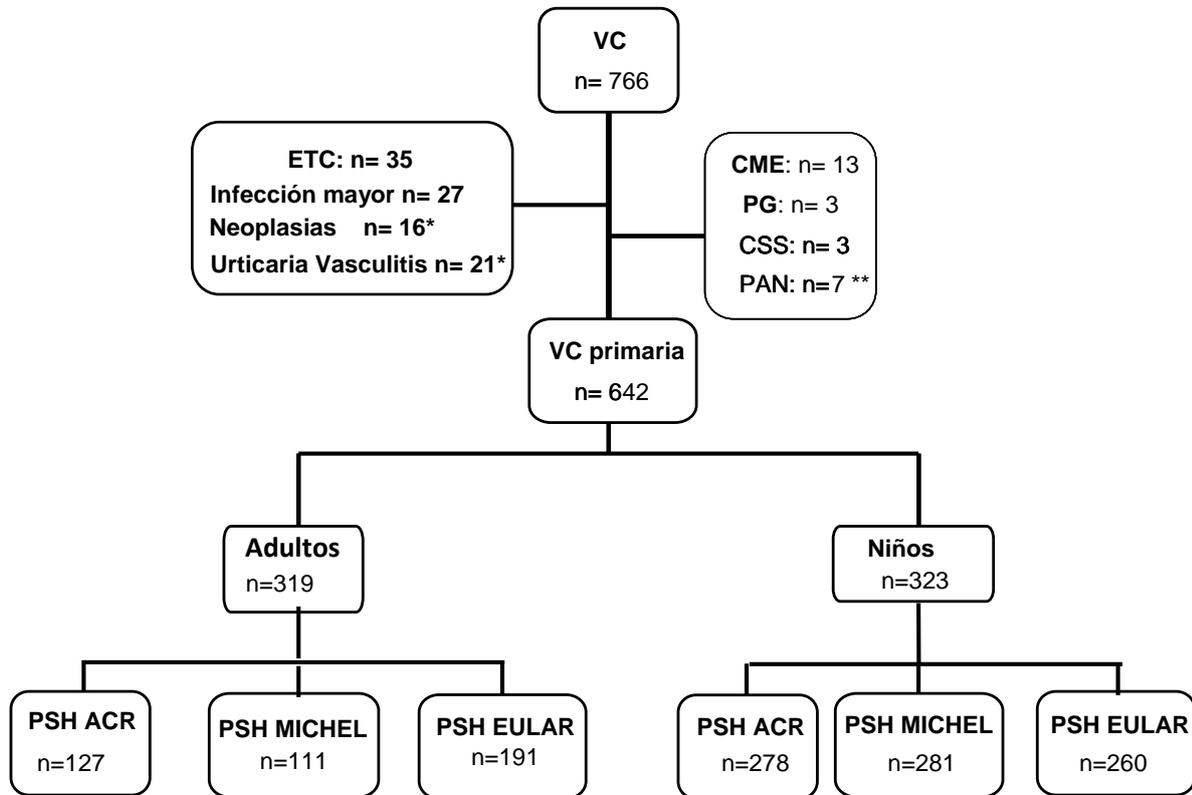
** Cuatro pacientes con poliangeítis microscópica fueron incluidos en el grupo de panarteritis nodosa de acuerdo a criterios ACR-1990.

Seguidamente, clasificamos nuestros 642 pacientes con vasculitis primaria según criterios ACR-1990, criterios de Michel et al y criterios EULAR-2006.

En conjunto, 451 (70.2%) de los 642 pacientes fueron clasificados como PSH según criterios EULAR-2006, 405 (63.1%) empleando los criterios ACR-1990 y 392 (61.1%) según criterios de Michel-1992. Sin embargo, sólo 336 (52.3%) pacientes cumplían al mismo tiempo criterios ACR-1990 y EULAR-2006 y sólo 229 pacientes (35.7%) cumplían criterios EULAR-2006 y criterios de Michel et al. La **Figura 10** muestra la distribución de pacientes de acuerdo a lo mencionado anteriormente según los pacientes adultos y niños que cumplían los diferentes criterios de clasificación. Nótese que sólo 276 (43%) pacientes cumplían los tres criterios de clasificación. El número de pacientes que cumplían los tres criterios de clasificación fue significativamente mayor en el grupo de los niños que en el de los adultos (215 / 323 [66.6%] vs. 61 / 319 [19%]; $p < 0.0001$).

Analizando la concordancia inter-criterios, los resultados fueron los siguientes: ACR-1990 vs. EULAR-2006 (Adultos: $\kappa = 0.31$; $p = 0.05$; Niños: $\kappa = 0.36$; $p = 0.07$; Adultos y Niños: $\kappa = 0.36$; $p = 0.04$); Michel et al. vs EULAR-2006 (Adultos: $\kappa = 0.33$; $p = 0.05$; Niños: $\kappa = 0.24$; $p = 0.06$; Adultos y Niños: $\kappa = 0.38$; $p = 0.04$). También se analizaron los datos usando los 16 años como corte de edad para considerar niños o adultos en vez de los 20 años. Sin embargo, los resultados fueron esencialmente similares a los hallados utilizando el corte de edad de los 20 años (datos no mostrados).

Figura 10. Clasificación de las Vasculitis cutáneas según criterios ACR-1990, criterios de Michel et al. y criterios EULAR-2006



Abreviaturas: VC: Vasculitis cutánea. ETC: Enfermedades del Tejido Conectivo. CME: Crioglobulinemia Mixta Esencial. PG: Poliangeítis Granulomatosa. CSS: Síndrome de Churg-Strauss. PAN: Panarteritis nodosa. ACR: American College of Rheumatology. PSH: Púrpura de Schönlein-Henoch.

* Un paciente con vasculitis urticarial fue diagnosticada de una neoplasia subyacente por lo que fue incluido en ambos grupos.

** Cuatro pacientes con poliangeítis microscópica fueron incluidos en el grupo de panarteritis nodosa de acuerdo a criterios ACR-1990.

Figura 11. Distribución de los pacientes con Vasculitis cutánea según cumplieran cada uno de los tres criterios de clasificación.

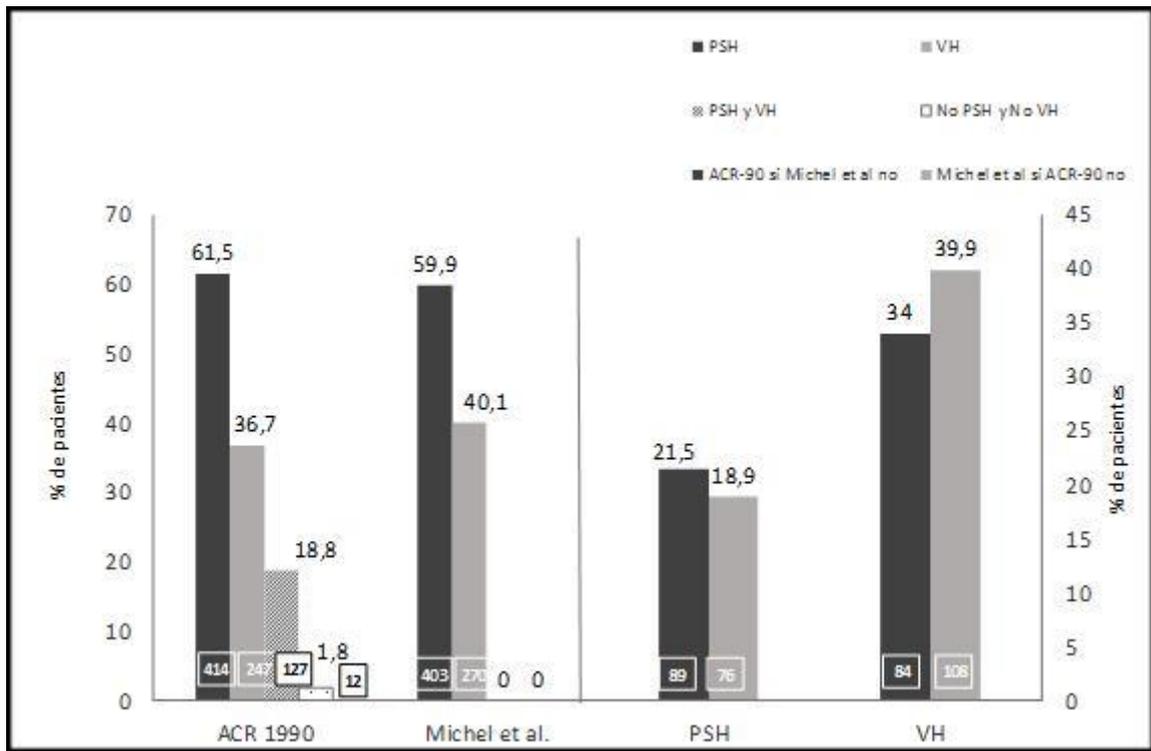


Figura 12. Distribución de los pacientes con PSH y VH según cumplen criterios ACR o Michel et al.

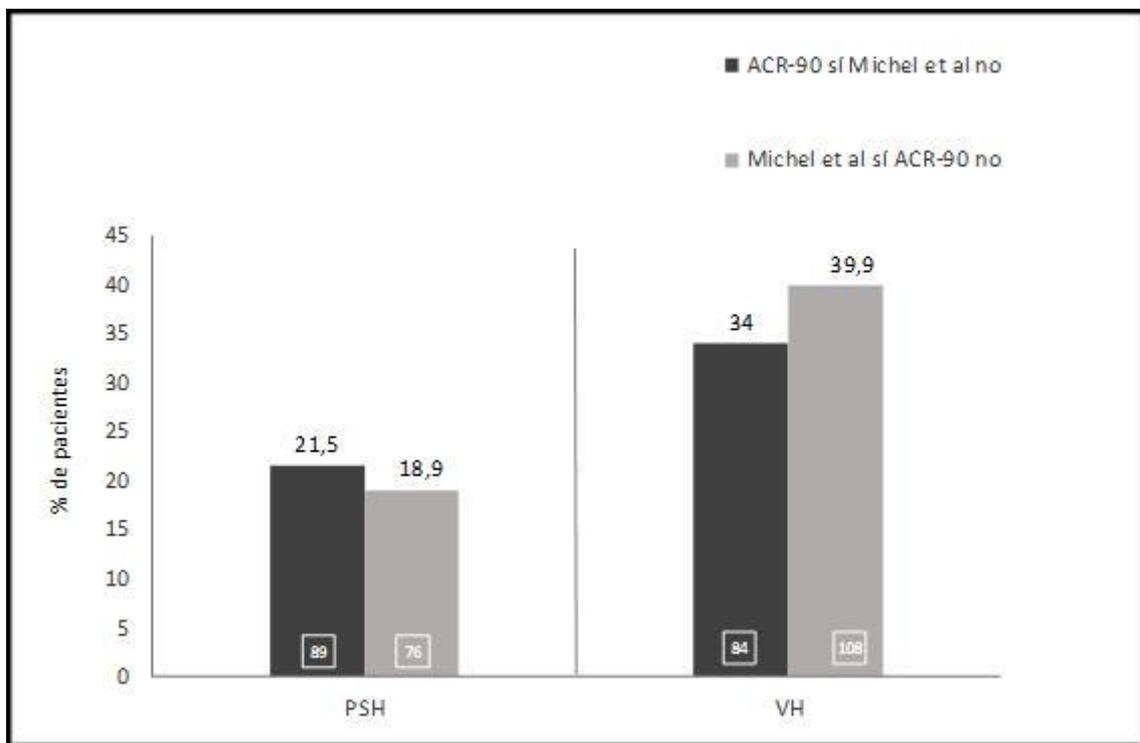
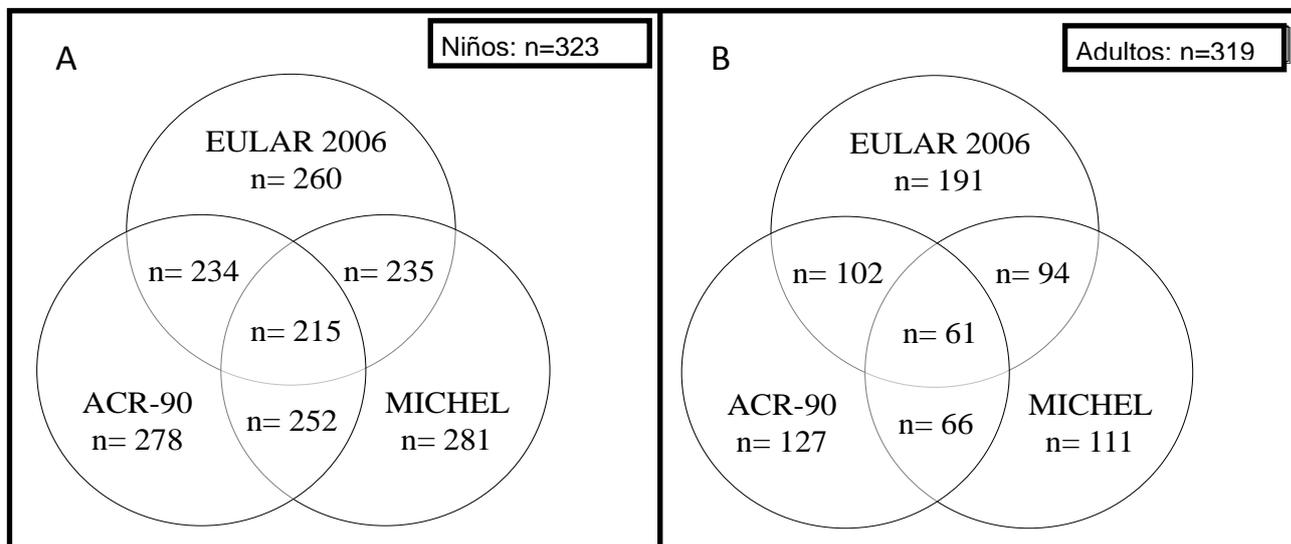


Figura 13. Clasificación de 642 pacientes (Caja A niños y Caja B adultos) con Vasculitis Cutánea primaria (VC) – Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) en función de los tres criterios analizados. Las figuras englobadas en los anillos representan el número de pacientes que cumple los criterios.



IV.2 Análisis de vasculitis por fármacos

Por otro lado, fueron analizados también los pacientes clasificados como VC asociada a fármacos según los criterios definidos anteriormente. De los 773 pacientes incluidos en el estudio para este subanálisis, 239 (30.9%; 133 hombres y 106 mujeres; edad media 36 ± 28 años) cumplieron criterios para ser clasificados en el grupo de vasculitis asociadas a fármacos. De los 239 casos de vasculitis asociados a fármacos, 101 (42.3%) eran niños (edad ≤ 20 años) y 138 (57.7%) era adultos (edad > 20 años). Como se muestra en la **Tabla 22**, los fármacos más frecuentemente relacionados con vasculitis cutánea fueron antibióticos (n=149; 62.3%), principalmente B-lactámicos (n=109; 45.6%) y quinolonas (n=15; 6.2%). Otros medicamentos involucrados fueron los AINE (n=24; 10%) y paracetamol (n=9; 3.8%). 12 pacientes habían tomado más de un medicamento sin poderse aislar el probable responsable de la VC.

Tabla 22. Principales fármacos asociados con vasculitis cutánea.

Fármaco	n (%)
Antibióticos	149 (62.3)
<i>β-lactámicos</i>	109 (45.6)
- Penicilinas	92 (38.4)
- Cefalosporinas	17 (7.1)
<i>Quinolonas</i>	15 (6.2)
<i>Macrólidos</i>	10 (4.2)
<i>Carbapenemes</i>	4 (1.7)
<i>Sulfamidas</i>	4 (1.7)
<i>Cotrimoxazol</i>	3 (1.2)
<i>Tetraciclinas</i>	2 (0.8)
<i>Aminoglicósidos</i>	1 (0.4)
<i>Glicopéptidos</i>	1 (0.4)
AINES	24 (10.0)
<i>Ácido Acetilsalicílico</i>	7 (2.9)
<i>Diclofenaco</i>	4 (1.7)
<i>Ibuprofeno</i>	3 (1.2)
<i>Salazopirina</i>	1 (0.4)
<i>Ketoprofeno</i>	1 (0.4)
<i>Aceclofenaco</i>	1 (0.4)
<i>Piroxicam</i>	1 (0.4)
<i>No especificado</i>	6 (3.8)
Paracetamol	9 (3.8)
Alopurinol	5 (2.1)
Anticonvulsivantes	5 (2.1)
Antihipertensivos	4 (1.7)
Diuréticos	4 (1.7)
Agentes Inmunosupresores	4 (1.7)
Otros fármacos*	35 (14.6)

Abreviaturas: VC: Vasculitis cutánea. AINES: Antinflamatorios no esteroideos.

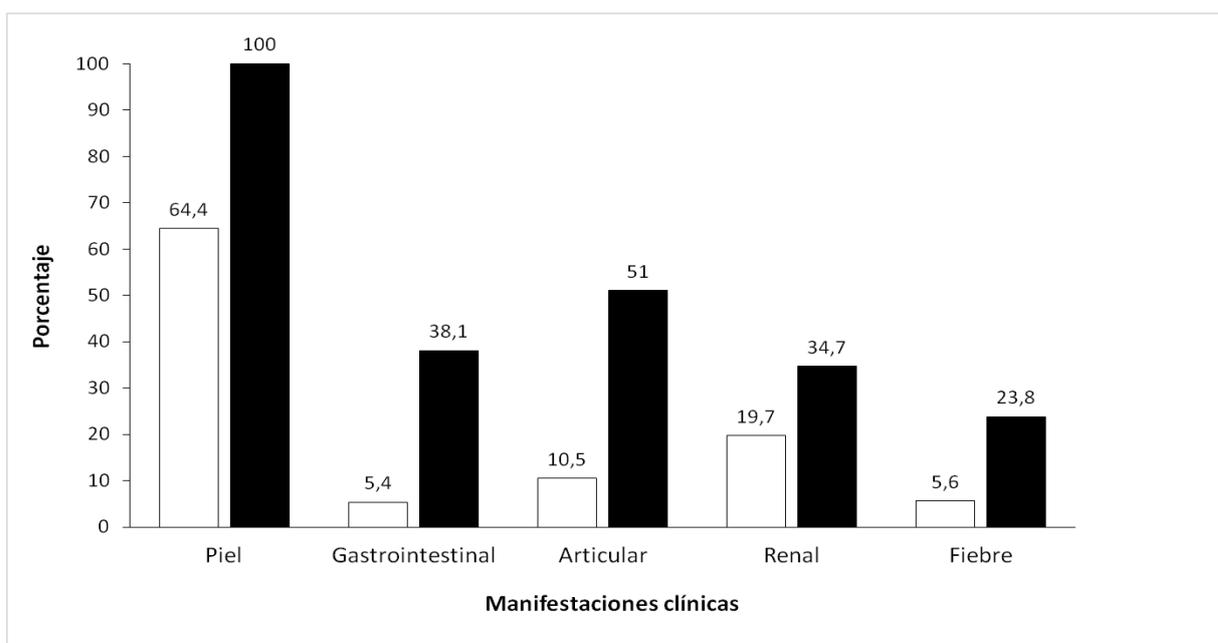
*Antigripales (n=10), expectorantes (n=3), anticoagulantes (n=3), inhibidores de bomba de protones (n=3), fármacos antitiroideos (n=3), antihistamínicos (n=3), estatinas (n=2), procinéticos (n=2), famciclovir (n=1), triamcinolona (n=1), disulfiram (n=1), diazepam (n=1), vacuna antitetánica (n=1), hidrosmina (n=1).

Manifestaciones clínicas y hallazgos histológicos y de laboratorio en las vasculitis cutáneas asociadas a fármacos

En cuanto a manifestaciones clínicas, como era esperable, los pacientes con exposición previa a antibióticos con anterioridad al desarrollo de la vasculitis cutánea presentaron con mayor frecuencia fiebre respecto a los pacientes que no recibieron este tipo de fármacos ($p=0.02$). Los pacientes que tomaron AINE tuvieron manifestaciones articulares con mayor frecuencia que los pacientes que recibieron otros tratamientos farmacológicos ($p=0.03$). No se observaron otras diferencias en cuanto a manifestaciones clínicas o parámetros de laboratorio entre los diferentes subgrupos de pacientes según el tipo de fármaco empleado. Tampoco observamos diferencias en cuanto a la necesidad de tratamiento de la vasculitis o las recurrencias de la misma.

Las principales manifestaciones clínicas de los pacientes con vasculitis relacionada con fármaco al inicio de la enfermedad y cuando ésta estuvo plenamente establecida se muestran en la **Figura 14**.

Figura 14. Principales manifestaciones clínicas de 239 pacientes diagnosticados vasculitis cutánea asociada a fármaco, al inicio de la enfermedad (barras blancas – vacías-) y cuando la vasculitis cutánea estuvo establecida por completo (barras negras).



Las manifestaciones cutáneas ocurrieron en el 100% de los casos durante el curso de la vasculitis asociada a fármaco. Los principales tipos de lesiones cutáneas fueron púrpura palpable (83.7%), lesiones bullosas (3.3%), eritema (2.9%), urticaria (2.9%) y úlceras (2.1%). Se observó fiebre en cerca de un cuarto de los pacientes síntomas constitucionales en el 6%. 91 pacientes (38.1%) presentaron manifestaciones gastrointestinales incluyendo dolor abdominal (34.7%), náusea y vómitos (12.1%) y sangrado gastrointestinal (melena, hematoquecia o test de sangre en heces positivo; 15.1%).

Las manifestaciones articulares estuvieron presentes en la mitad de los casos. Algo más de un tercio de los pacientes clasificados como vasculitis asociada a fármaco presentaron nefropatía, síndrome nefrótico en 17 (7.1%) casos y nefrítico en 6 (2.5%) casos. Se documentó insuficiencia renal en 29 pacientes (12.1%).

La **tabla 23** resume los principales resultados de laboratorio hallados en los pacientes clasificados como vasculitis asociada a fármaco. La Velocidad de Sedimentación Globular estaba elevada en el 40.2% de los casos, se observó leucocitosis en el 24.7% y anemia en el 18.8%. El estudio inmunológico fue positivo en algunos pacientes, encontrándose vg. Anticuerpos Antinucleares en el 5% y presencia de crioglobulinas séricas en el 26% de los pacientes en los que fueron testados.

En 106 pacientes clasificados como vasculitis asociada a fármaco (45.7%) se realizó biopsia cutánea. En muchos de los casos (97 casos en niños y 44 casos en adultos) que presentaron típica púrpura palpable no trombocitopénica, la biopsia cutánea fue obviada. Cuando se realizó, la biopsia evidenció una vasculitis neutrofílica de pequeño vaso con presencia de necrosis fibrinoide y leucocitoclasia.

Tratamiento y evolución de las vasculitis cutáneas asociadas a fármaco.

La vasculitis se resolvió completamente tras la retirada del fármaco relacionado y reposo en cama en 131 casos (54.8%). En los restantes pacientes, fueron empleadas diferentes farmacoterapias, principalmente corticoesteroides (n=71; 29.7%) o fármacos inmunosupresores (n=7; 2.9%) tales como la ciclofosfamida (n=5), metotrexato (n=1) y azatioprina (n=1). La duración media de la corticoterapia fue de 1.3 meses (IQR 0.1-43).

En la última visita de seguimiento, se observó daño renal manifestado por microhematuria crónica persistente y/o proteinuria en el 3.3% de los pacientes e insuficiencia renal persistente en el 5% (nefropatía leve en el 2.9% y enfermedad renal severa requiriendo diálisis o trasplante renal el 2.1%).

Tras un seguimiento medio de 5 meses (IQR 0.1-211), se observaron recurrencias en 44 (18.4%) de 239 pacientes clasificados como vasculitis asociada a fármaco. 36 de estos 44 pacientes se recuperaron por completo sin secuelas. No obstante, en 2 pacientes (4.5%) se observó una microhematuria crónica persistente, en 1 paciente microhematuria crónica persistente acompañada de proteinuria y en otro paciente se constató insuficiencia renal leve. Uno de los 44 pacientes que sufrieron recurrencias fue finalmente diagnosticado de Lupus Eritematoso Sistémico (este paciente no mostró lesiones de lupus eritematoso cutáneo subagudo pero sí una típica púrpura palpable).

Tres de los pacientes que sufrieron recurrencias murieron (6.8%) debido a hemorragia digestiva alta, infección respiratoria y un fallo renal agudo en el contexto de insuficiencia renal crónica respectivamente.

Tabla 23. Estudio comparativo entre vasculitis cutáneas asociadas a fármaco (DACV) y las restantes vasculitis cutáneas (CV).

	DACV (n=239)	Otras CV (n=534)	p
Datos Demográficos			
Edad (años), media ± DE	36 ± 28	33 ± 27	0.2
Sexo, n (%)			
Hombre	133 (55.6%)	289 (54.1%)	0.7
Mujer	106 (44.4%)	245 (45.9%)	
Otros eventos precipitantes n (%)			
Infección	164 (68.6%)	121 (22.7%)	<0.01
Underlying connective diseases	2 (0.8%)	36 (6.7%)	<0.01
Manifestaciones clínicas n (%)			
Lesiones dérmicas			
Púrpura palpable	200 (83.7%)	490 (91.8%)	0.01
Otras lesiones cutáneas*	63 (26.4%)	124 (23.2%)	0.4
Duración (días), mediana (IQR)	8 (2-90)	10 (2-240)	0.04
Afectación articular	122 (51%)	269 (50.4%)	0.9
Afectación gastrointestinal	91 (38.1%)	207 (38.7%)	0.9
Nefropatía	83 (34.7%)	175 (32.8%)	0.6
Leve	62 (25.9%)	138 (25.8%)	0.9
Severa	21 (8.8%)	30 (5.6%)	0.1
Insuficiencia renal	29 (12.1%)	38 (7.1%)	0.02
Fiebre	57 (23.8%)	125 (23.4%)	0.9
Síntomas constitucionales	15 (6.3%)	32 (6.0%)	0.9
Laboratorio			
Hemoglobina (g/dL), media ± DE	11.9 ± 2.1	12 ± 2.3	0.8
Leucocitos (x mm ³), media ± DE	14885 ± 3614	14254 ± 3418	0.3
VSG mm/1 ^o hora, media ± DE	49.5 ± 28.1	48.5 ± 28.6	0.7
Análisis de Orina anormal, n (%)**	95 (39.7%)	209 (39.1%)	0.8
Citopenias, n (%)	45 (18.8%)	68 (12.7%)	0.03
Anemia	45 (18.8%)	68 (12.7%)	0.03
Leucopenia	12 (5%)	13 (2.4%)	0.06
Trombocitopenia	3 (1.3%)	12 (2.2%)	0.5
ANAs positivo, n (%)	27/128 testados (21.1%)	70/309 testados (22.6%)	0.7
FR positivo, n (%)	22/126 testados (17.5%)	51/282 testados (18.1%)	0.9
ANCA positivo, n (%)	3/65 testados (4.6%)	9/109 testados (8.3%)	0.4
C3 y/o C4 bajo, n (%)	11/133 testados (8.3%)	38/310 testados (12.2%)	0.2
Crioglobulinas en suero, n (%)	19/73 testados (26%)	56/216 testados (25.9%)	0.9

Abreviaturas: IQR: Rango intercuartílico; DE: Desviación Estándar; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular, ANAs: Anticuerpos Antinucleares; FR: Factor Reumatoide; C3: Complemento C3; C4: Complemento C4. *Otras lesiones cutáneas en referencia a eritema, ampollas, úlceras o edema. ** Análisis de orina Anormal referido a la presencia de hematuria o proteinuria.

Diferencias entre vasculitis cutáneas asociadas a fármaco y otras vasculitis cutáneas no asociadas a fármaco.

Los datos del estudio comparativo entre pacientes con VC asociada a fármaco (n=239) y pacientes con VC no relacionada con fármaco (n=534) se muestran en la **Tabla 23**. Los pacientes con vasculitis asociada a fármaco tuvieron con mayor frecuencia infecciones en comparación con los restantes pacientes con VC ($p < 0.01$). Sin embargo, la presencia de enfermedad del tejido conectivo subyacente fue más frecuente en el grupo de pacientes con VC no relacionada con fármacos ($p < 0.01$). En cuanto a manifestaciones clínicas, los pacientes con VC relacionada con fármaco presentaron insuficiencia renal con mayor frecuencia ($p= 0.02$). Además, los pacientes con VC asociada a fármaco presentaron citopenias más comúnmente que los pacientes con VC no relacionada con fármacos ($p= 0.03$). No se observaron diferencias en cuanto a la necesidad de tratamiento farmacológico entre ambos grupos. No obstante, las recurrencias fueron significativamente menos frecuentes en pacientes con VC asociada a fármaco que en los pacientes sin fármaco asociado ($p < 0.01$).

V. DISCUSIÓN

Los síndromes vasculíticos engloban un amplio espectro de enfermedades que tienen en común el desarrollo de un infiltrado inflamatorio en la pared de los vasos sanguíneos, lo que se traduce por necrosis de intensidad variable de la pared vascular capaz de ocasionar estrechamiento, oclusión o trombosis de la luz del vaso, o favorecer la formación y ruptura de aneurismas. Todo lo anterior lleva consigo la isquemia hística de la zona irrigada por el vaso dañado. La afectación del aparato vascular sito en la dermis en forma de vasculitis cutánea puede constituir en sí misma la afectación principal del proceso o bien formar parte de síndromes vasculíticos con afectación sistémica. **[132-138]**

La adecuada clasificación y caracterización de las VC, así como la identificación de sus posibles agentes etiológicos constituye un gran reto pues resulta fundamental de cara a su adecuado diagnóstico y tratamiento. Como se ha comentado previamente, mientras que las vasculitis sistémicas con criterios de gravedad a menudo requieren tratamiento con altas dosis de corticoesteroides y/o agentes citotóxicos, las VC primarias como la PSH o las relacionadas con fármacos suelen ceder con reposo o AINES o simplemente retirando el posible agente causal.

Histológicamente, resulta muchas veces complejo estructurar características típicas o diferenciadoras entre los distintos tipos de VC, con lo que a menudo la biopsia cutánea resulta inespecífica. No obstante, la presencia de eosinófilos en las vasculitis asociadas con la toma previa de fármacos es un hecho constatable con cierta frecuencia **[124, 133]**.

Los estudios previamente publicados sobre VC incluyen series pequeñas y heterogéneas, por lo que a menudo sus conclusiones son contradictorias, incompletas o poco extrapolables a la población general. Por lo tanto, el estudio pormenorizado de una serie amplia de VC puede ser de gran ayuda para profundizar en el conocimiento de sus mecanismos etiopatogénicos, su clínica, evolución y posibles tratamientos **[139-145]**.

Ciertamente, las enfermedades reumáticas a menudo carecen de signos patognomónicos y las vasculitis no son una excepción en este aspecto. En la práctica clínica habitual, en numerosas ocasiones en reumatología y en particular en el caso de las vasculitis, se emplean criterios de clasificación.

Este trabajo evidencia los problemas asociados al uso de diferentes sistemas de clasificación para establecer un diagnóstico en pacientes con VC. Las deficiencias de los métodos de clasificación, diagnóstico y definición de las vasculitis afectan tanto a los clínicos que atienden asiduamente a pacientes afectados como a los investigadores en este campo.

El *American College of Rheumatology* (ACR) ha realizado ingentes esfuerzos para conseguir la adecuada caracterización y clasificación de los diferentes tipos de vasculitis. No obstante, merece la pena mencionar que los criterios ACR publicados en 1990 no fueron diseñados originalmente como herramientas diagnósticas. En este contexto, Rao et al. [146] comunicaron en 1998 que pacientes que no presentaban vasculitis, podían cumplir criterios para poder ser clasificados dentro de uno o más tipos de vasculitis según la clasificación ACR de 1990.

En concordancia con estos hallazgos, aproximadamente el 20% de los pacientes de nuestra serie que cumplían criterios de clasificación ACR 1990 para PSH, no cumplían a su vez criterios de Michel et al. y viceversa. Estas diferencias se deben probablemente al hecho de que la afectación renal no está incluida en los criterios de clasificación ACR 1990 para PSH. Por el contrario, los criterios propuestos por Michel et al. se centran en la presencia de manifestaciones típicas de PSH tales como manifestaciones gastrointestinales (sangrado intestinal y angina intestinal) y afectación renal manifestada por hematuria. Por consiguiente, nuestra impresión es que los criterios propuestos por Michel et al. podrían ser más útiles en la práctica clínica diaria.

Teniendo en cuenta clasificaciones preexistentes y considerando que la biopsia cutánea es a menudo obviada, sobre todo en pacientes de edad infantil, la *Pediatric Rheumatology European Society* (PReS) con el respaldo de la *European League against Rheumatism* (EULAR) publicó en 2006 unos nuevos criterios clasificatorios para PSH basados en un consenso efectuado por el método Delphi. El criterio de edad fue eliminado y los expertos alcanzaron consenso para definir PSH si existía una púrpura palpable no trombocitopénica con afectación predominante de miembros inferiores (criterio necesario) y al menos existía una de las siguientes manifestaciones: dolor abdominal, artritis o artralgia, afectación renal (consistente en hematuria y/o proteinuria) y constatación de una VL con depósito de Ig A en una biopsia de piel o de riñón.

Establecer la diferencia entre PSH y VH tiene relevancia clínica puesto que la PSH presenta frecuentemente manifestaciones sistémicas asociadas mientras que la VH afecta habitualmente a la piel de forma aislada. Con respecto a esto, la *Revised*

International Chapel-Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitides de 2012 incluyó a la VH en el grupo de VC de pequeño vaso de órgano único. Esta entidad es equivalente a la definida previamente en 1994 por la conferencia de consenso de Chapel-Hill como “angeítis leucocitoclástica cutánea”.

Además de nuevas estrategias para la mejor caracterización de los subtipos de pacientes con VC, sería deseable investigar sobre nuevos biomarcadores capaces de distinguir entre PSH y VH. Con respecto a esto, disponemos de algunas evidencias que muestran diferencias entre PSH y VH. Mientras que la presencia de algunos polimorfismos genéticos como el factor de inhibición de macrófagos (MIF) (-173 G/C) no parecen mostrarse como marcadores genéticos de riesgo para presentar PSH o VH [147], otros sí se han mostrado potencialmente útiles para discriminar entre PSH y VH. En este sentido, la PSH y la VH limitadas a la piel (denominadas angeítis leucocitoclástica cutánea según la clasificación de consenso de Chapel-Hill de 1994) muestran diferentes perfiles de asociación con la región de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DRB1 [148]. El genotipo HLA-DRB1*01 está aumentado y el HLA-DRB1*07 reducido en pacientes que presentan PSH respecto a controles sanos [149]. Por otro lado, el genotipo HLA-DRB1*15/16 y especialmente el HLA-DRB1*07 están aumentados en pacientes que cumplen criterios para VH comparados con los pacientes que reúnen criterios para PSH. Se ha postulado una asociación significativa entre portadores del alelo 2 del antagonista del receptor de interleuquina 1 y la afectación renal grave manifestada como síndrome nefrótico y/o insuficiencia renal. Esta asociación se demostró en pacientes con PSH pero no en aquéllos con VH limitada a la piel [150]. Más aún, en pacientes afectados de VC, el polimorfismo genético de interleuquina 8 se ha mostrado asociado a susceptibilidad para presentar afectación renal en el contexto de una PSH [151]. Si bien estos resultados son prometedores, es evidente la complejidad para su uso en la práctica clínica habitual.

Recapitulando, nuestro análisis confirma la frecuente superposición entre los criterios de clasificación ACR-1990 y los propuestos por Michel et al. en pacientes afectados de VC.

En ausencia de biomarcadores genéticos o de laboratorio aplicables a la práctica clínica diaria, son necesarios más estudios para definir mejor el complejo grupo de patologías que se presentan como VC.

Nuestro estudio confirma la heterogeneidad de criterios de clasificación para PSH y la necesidad de su unificación y la implementación de unos criterios diagnósticos bien definidos enfocados a su aplicación en la práctica clínica habitual.

En nuestra serie aproximadamente el 60% de los pacientes con VC cumplían criterios ACR-1990 para PSH. Observamos resultados similares cuando aplicamos criterios de Michel et al.

Siguiendo criterios EULAR-2006 clasificamos un mayor número de pacientes como PSH (70.2%) que usando los criterios de ACR-1990 o de Michel et al. Esto podría deberse a la exclusión del criterio de edad en los criterios EULAR-2006. De hecho, en nuestra serie, algunos pacientes mayores de 20 años que no cumplían otros criterios, podían ser clasificados como PSH empleando los criterios de EULAR-2006. De este modo, 191 de 319 pacientes adultos con VC (59.8%) fueron clasificados como PSH siguiendo criterios de EULAR-2006. Sin embargo, sólo el 52.3% de nuestros pacientes cumplían criterios ACR-1990 y a su vez criterios EULAR-2006. El número de pacientes que cumplieron criterios EULAR-2006 y a su vez criterios de Michel et al. fue incluso menor. Además, sólo el 19% de los adultos y el 66.6% de los niños cumplieron los tres criterios clasificatorios a la vez, reflejando la heterogeneidad de los criterios de clasificación para PSH.

En conclusión, a la luz de nuestros resultados, los criterios ACR-1990, los criterios de Michel et al. y los criterios EULAR-2006 para PSH muestran una pobre concordancia y su uso por separado tiene un valor limitado para la clasificación de pacientes con VC primaria. Creemos que son necesarios mayores esfuerzos para la mejor definición de la PSH en niños y adultos. En este sentido, el desarrollo de unos nuevos criterios basados en estudios prospectivos que engloben un gran número de pacientes podría ayudar a la mejor clasificación de los pacientes con VC.

La VC es la forma más frecuente de vasculitis asociada a fármaco. Sin embargo, la información disponible sobre esta entidad es en general escasa y procedente de descripciones de casos aislados o de pequeñas series de casos. En el presente trabajo describimos la serie más grande de pacientes con VC asociadas a fármaco, la cual está considerada como una entidad específica dentro de las vasculitis según la clasificación de Chapel-Hill 2012. En la **tabla 24** puede observarse una revisión de las diferentes series de VC asociada a fármaco que han sido publicadas hasta la fecha, incluyendo la pertinente al presente trabajo.

Tabla 24. Revisión de series de casos de vasculitis cutánea asociada a fármacos.

	Ekenstam et al. Louisville, USA	Calabrese et al. Stanford, USA	Marques et al. Coimbra, Portugal	Gyselbrecht et al. Ghent, Bélgica	Watts et al. Ipswich, UK	Sais et al. Barcelona, España	García-Porrúa et al. Lugo. España	Gupta et al. Chandigar. India	Khetan et al. New Delhi, India	Ortiz-Sanjuán et al. Santander, España
Año	1984	1990	1995	1996	1998	1998	1999	2009	2012	2013
Pacientes con VC, n	82	220	51	63	84	160	138	50	61	773
Biopsia cutánea, %	100	ND	100	100	ND	100	100	100	100	45.7
Pacientes con fármaco como factor precipitante, n	8	63	28	5	1	15	33	25	12	239
Antibióticos, %	ND	ND	ND	80	ND	ND	39.4	16	16.7	62.3
Betalactámicos, %	ND	ND	ND	40	ND	ND	30.3	ND	ND	38.9
Macrólidos, %	ND	ND	ND	0	ND	ND	6.1	ND	ND	3.8
AINES, %	ND	ND	ND	20	ND	ND	33.3	36	41.6	10
Otros fármacos, %	ND	ND	ND	0	ND	ND	27.3	48	58.3	27.7
Edad (años), media	ND	ND	ND	ND	ND	ND	54	ND	ND	36
Sexo M/F	ND	ND	ND	ND	ND	ND	23/10	ND	ND	133/106
Manifestaciones articulares, %	ND	ND	ND	ND	ND	ND	24.2	ND	ND	51
Manifestaciones GI, %	ND	ND	ND	ND	ND	ND	27.3	ND	ND	38.1
Afectación renal, %	ND	ND	ND	ND	ND	ND	28	ND	ND	34.7
Leucocitosis, %	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3	ND	ND	24.7
Anemia, %	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4	ND	ND	18.8
VSG elevada, %	ND	ND	ND	ND	ND	ND	22	ND	ND	40.2
FR positivo, % (testado*)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0 (0/33)	ND	ND	17.5 (22/126)
ANA positivo, % (testado*)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0 (0/31)	ND	ND	21.1 (27/128)
C3 y/o C4 bajo, % (testado*)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	10.7 (3/28)	ND	ND	8.3 (11/133)

*testado (nº. positivos/nº total testado).

Abreviaturas: VC: Vasculitis cutánea; DE: Desviación Estandár; M: Masculino; F: Femenino; GI: Gastrointestinal; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular, FR: Factor Reumatoide; ANAs: Anticuerpos Antinucleares; C3: Complemento C3; C4: Complemento C4; AINES: Antiinflamatorios no esteroideos; ND: No descrito

El mayor reto a abordar en el estudio de las vasculitis por fármacos es la causalidad. La evidencia de causalidad debería provenir de estudios longitudinales de amplias cohortes y la confirmación de la relación temporal entre la ingesta del fármaco y la enfermedad. Esto es especialmente importante en el caso de los antibióticos, ya que en estos casos es difícil dirimir si la propia infección ha podido ser el desencadenante de la VC y no el fármaco.

Teóricamente, cualquier fármaco puede ser considerado como agente potencial desencadenante de una vasculitis. Los fármacos que han sido relacionados con mayor frecuencia con VC son los antibióticos betalactámicos y los AINES, lo cual corroboramos en nuestro estudio.

Las VC relacionadas con fármacos pueden abarcar desde una afectación cutánea limitada (VC leucocitoclástica) hasta un síndrome severo indistinguible de las vasculitis asociadas a ANCA. En nuestra serie, observamos anticuerpos ANCA sólo en 3 de 65 casos testados (4.6%). Los fármacos también se han visto involucrados como potenciales factores precipitantes de Lupus Eritematoso cutáneo subagudo (LECS) Marzano et al. [103] han descrito la presencia de lesiones vasculíticas en el 45% de los pacientes afectos de LECS inducido por fármacos. En nuestra serie ninguno de los pacientes presentó lesiones sugestivas de LECS y sólo un paciente que desarrolló una púrpura palpable fue diagnosticado finalmente de LES.

La vasculitis por fármaco fue evidenciada en al menos un tercio de los 773 pacientes de nuestra serie de pacientes con VC. Se observaron varias diferencias clínicas y en cuanto a hallazgos de laboratorio entre los pacientes con VC asociada a fármaco y los pacientes con VC no relacionada con fármacos. En este sentido, las infecciones, insuficiencia renal y citopenias (principalmente anemia) se observaron más frecuentemente en pacientes con VC asociada a fármaco, mientras que las enfermedades del tejido conectivo fueron más frecuentes en el grupo de vasculitis no relacionada con fármacos.

Como se ha discutido, en el contexto de un proceso infeccioso, es posible que la VC no se deba a los fármacos empleados sino que esté relacionada con a propia infección en sí misma. En la práctica clínica habitual es difícil determinar fehacientemente el agente causal. En el presente trabajo, los pacientes con vasculitis secundaria a infección mayor, como endocarditis o neumonías fueron excluidos del análisis. En estos casos, la presencia de VC contribuyó al diagnóstico del proceso infeccioso subyacente y los antibióticos fueron introducidos con posterioridad a la aparición de las lesiones cutáneas. No fue éste el caso en pacientes con infecciones menores como infecciones

urinarias o infecciones del tracto respiratorio superior, en los que fue muy difícil establecer cuál había sido en realidad el desencadenante de la VC.

Muchos fármacos pueden inducir citopenias o empeoramiento de la función renal, entre ellos los AINES y los antibióticos betalactámicos. Los AINES se han relacionado con nefritis intersticial aguda, probablemente por un mecanismo inmunomediado. En cualquier caso, nuestros resultados muestran un riesgo aumentado de insuficiencia renal en pacientes con VC cuando hay fármacos involucrados.

La VC asociada a fármaco puede presentar afectación visceral acompañante, tal como gastrointestinal, articular o manifestaciones renales. En nuestra serie, alrededor de la mitad de los pacientes presentaron manifestaciones articulares y un tercio presentaron afectación gastrointestinal o renal. Es difícil comparar estos hallazgos con las series previas debido a las diferencias existentes entre distintas cohortes y los diferentes subtipos de VC estudiados. Como muestra, nuestra serie incluyó más pacientes que cumplían criterios para PSH (33%) que la publicada por García-Porrúa et al. **[100]**

El tratamiento de una vasculitis asociada a fármaco está principalmente basado en la discontinuación del fármaco potencialmente causante y el reposo. Los corticoesteroides están indicados cuando persisten las lesiones cutáneas o existe afectación visceral asociada, tal como dolor abdominal, sangrado gastrointestinal o nefropatía. Los agentes inmunosupresores deberían usarse como agentes ahorradores de corticoesteroides o como terapia coadyuvante en pacientes con afectación renal severa. En nuestra serie, 108 pacientes (45%) requirieron tratamiento farmacológico, principalmente corticoesteroides. En este sentido, el porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento farmacológico fue similar al descrito previamente por García-Porrúa et al. **[100]**

La evolución del cuadro de vasculitis asociada a fármaco fue buena en la mayoría de los pacientes, con resolución completa en muchos de los casos. Aunque se observaron recurrencias en el 18% de nuestros pacientes, tan sólo un pequeño porcentaje de pacientes presentaron microhematuria crónica persistente, proteinuria e insuficiencia renal. En la serie reportada por García-Porrúa et al, las recidivas y la microhematuria o proteinuria persistente ocurrieron en el 7% de los pacientes, no obstante, ninguno desarrolló insuficiencia renal durante el período de seguimiento.

Puesto que la mayoría de las VC asociadas a fármaco se producen por un depósito de inmunocomplejos mediado por una reacción de hipersensibilidad de Tipo III, la presencia de recurrencias no tiene porqué venir necesariamente ligada a la

reintroducción del fármaco. Los mecanismos por los que se establece esta relación de hipersensibilidad de tipo III son distintos a los que se establecen en las reacciones de hipersensibilidad de Tipo I mediadas por IgE. Esto puede explicar por qué las recidivas pueden ocurrir incluso después de la retirada del fármaco y sin haber reintroducido éste.

Hasta donde tenemos conocimiento, la presente es la mayor serie descrita de pacientes con VC asociada a fármaco. Los fármacos más frecuentemente asociados con este tipo de vasculitis fueron los antibióticos betalactámicos y los AINES. El estudio de esta serie amplia de pacientes con VC asociada a fármaco puede contribuir a esclarecer el conocimiento actual sobre esta entidad.

VI. CONCLUSIONES

- Este trabajo evidencia los problemas asociados al uso de diferentes sistemas clasificatorios para establecer un diagnóstico en los pacientes con VC.
- Nuestro análisis confirma la frecuente superposición entre los criterios de clasificación ACR-1990 y los propuestos por Michel et al. en pacientes afectos de vasculitis cutánea. De acuerdo con nuestro trabajo, los criterios ACR-1990 tienen un valor limitado para la adecuada clasificación de pacientes con VC primaria.
- Nuestro estudio remarca la heterogeneidad de criterios de clasificación para PSH y la necesidad de su unificación y la implementación de unos criterios diagnósticos bien definidos enfocados a su aplicación en la práctica clínica habitual.
- A la luz de nuestros resultados, los criterios ACR-1990, los criterios de Michel et al. y los criterios EULAR-2006 para PSH muestran una pobre concordancia y su uso por separado tiene un valor limitado para la clasificación de pacientes con VC primaria.
- Son necesarios mayores esfuerzos para la mejor definición de la PSH en niños y adultos. En este sentido, el desarrollo de unos nuevos criterios basados en estudios prospectivos que engloben un gran número de pacientes podría ayudar a la mejor clasificación de los pacientes con VC.
- La VC asociada a fármacos está generalmente relacionada con la administración de antibióticos y AINES. En la mayoría de casos tiene un pronóstico favorable, aunque un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar daño renal residual.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology. Text and atlas. 3rd Ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins; 1995.
2. Braverman IM. Ultrastructure and organization of the cutaneous microvasculature in normal and pathologic state. *J Invest Dermatol* 1989; 93(Suppl 2): 2S-9S.
3. Yen A, Braverman IM. Ultrastructure of the human dermal microcirculation: the horizontal plexus of the papillary dermis. *J Invest Dermatol* 1976; 66(3): 131-142.
4. Braverman IM. The cutaneous microcirculation. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2000; 5(1): 3-9.
5. Rhodin JAG. The ultrastructure of mammalian arterioles and precapillary sphincters. *J Ultrastruct Res* 1967; 18(1): 181-223.
6. Rhodin JAG. Ultrastructure of mammalian venous capillaries, venules, and small collecting veins. *J Ultrastruct Res* 1968; 25(5): 452-500.
7. Braverman IM, Sibley J. Ultrastructural and 3-dimensional analysis of the contractile cells of the cutaneous microvasculature. *J Invest Dermatol* 1990; 95(1): 90-96.
8. Johnson OPC, Wayland H. Regulation of blood flow in single capillaries. *Am J Physiol* 1967; 212(6): 1405-1415.
9. Joyce NC, Haire MF, Palade GE. Contractile proteins in pericytes. II. Immunocytochemical evidence for the presence of two isomyosins in graded concentrations. *J Cell Biol* 1985; 100(5): 1387-1395.
10. Braverman IM, Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation II. The capillary loops of the dermal papillae. *J Invest Dermatol* 1977; 68(1): 44-52.
11. Braverman IM, Keh-Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation. III. The vessels in the mid- and lower dermis and subcutaneous fat. *J Invest Dermatol* 1981; 77(3): 297-304.
12. Braverman M, Braverman IM. Three-dimensional reconstruction of serial sections using a microcomputer graphics system. *J Invest Dermatol* 1986; 86(3): 290-294.
13. Braverman IM, Keh-Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation. IV. Valve-containing collecting veins at the dermal-subcutaneous junction. *J Invest Dermatol* 1983; 81(5): 438-442.
14. Pulido-Pérez A, Avilés-Izquierdo JA, Suárez-Fernández R. Vasculitis cutáneas. *Actas Dermosifiliorg* 2012; 103(3): 179-191.
15. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M. Cutaneous Vasculitis in Children and Adults. Associated Diseases and Etiologic Factors in 303 Patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77(6): 403-418.
16. Gibson LE. Cutaneous vasculitis. Approach to diagnosis and systemic associations. *Mayo Clin Proc* 1990; 65(2): 221-229.
17. Gibson LE, Su WPD. Cutaneous vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(2): 309-324.
18. Jennette JC, Milling DM, Falk RJ. Vasculitis affecting the skin. A review. *Arch Dermatol* 1994; 130(7): 899-906.
19. Carlson JA, Bernard T, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 2005; 27(6): 504-528.
20. Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2013; 12(4): 467-476.
21. Blanco Alonso R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez Valverde V. Protocolo diagnóstico del paciente con púrpura no trombopénica. *Medicine* 2001; 8(32): 1695-1698.

22. Hodge SJ, Callen JP, Ekenstam E. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: Correlation of histopathological changes with clinical severity and course. *J Cutan Pathol* 1987; 14(5): 279-284.
23. Gyselbrecht L, De Keyser F, Ongenaes K, Naeyaert JM, Praet M, Veys EM. Etiological factors and underlying conditions in patients with leucocytoclastic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(6): 665-668.
24. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol* 2006; 28(6): 486-506.
25. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: neutrophilic muscular vessel and eosinophilic, granulomatous, and lymphocytic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol* 2007; 29(1): 32-43.
26. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology* 2010; 56(1): 3-23.
27. Stone JH. Poliarteritis nodosa. *JAMA* 2002; 288(13): 1632-1639.
28. Zeek PM. Periarteritis nodosa: a critical review. *Am J Clin Path* 1952; 22(8): 777-790.
29. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis. Clinical pathology, immunology and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; 89(5 Pt 1): 660-676.
30. Fauci AS. Síndrome de las vasculitis. En: Harrison. Principios de Medicina Interna Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL and Jameson JL Editors. Mc Graw-Hill. Barcelona 2002. 15ª Edición, 2002: 2288-2302.
31. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8): 1068-1073.
32. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8): 1065-1067.
33. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2): 187-192.
34. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1): 1-11.
35. Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH: Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: a comparison between the 2 disorders. *J Rheumatol* 1992; 19(5): 721-728.
36. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(7): 936-941.
37. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al.: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(5): 798-806.
38. Mackel SE, Jordon RE. Leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 1982; 118(5): 296-301.
39. Ekenstam E, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: Clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol* 1984; 120(4): 484-489.
40. Sanchez NP, Hale HM, Su WPD. Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis. Report of findings in 101 cases. *Arch Dermatol* 1985; 121(2): 220-224.

41. Jessop SJ. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a clinical and aetiological study. *Br J Rheumatol* 1995; 34(10): 942-945.
42. Hodge SJ, Callen JP, Ekenstam E. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: correlation of histopathological changes with clinical severity and course. *J Cutan Pathol* 1987; 14(5): 279-284.
43. Cream JJ. Clinical and immunological aspects of cutaneous vasculitis. *Q J Med* 1976; 45(178): 255-276.
44. Jennette JC, Falk RJ. Small vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337(21): 1512-1523.
45. Gibson LE. Cutaneous vasculitis update. *Dermatol Clin* 2001; 19(4): 603-615.
46. Loricera J, González-Vela C, Blanco R, Hernández JL, Armesto S, González-López MA, et al. Histopathologic differences between cutaneous vasculitis associated with severe bacterial infection and cutaneous vasculitis secondary to other causes: study of 52 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2016. [Epub ahead of print]
47. Brinster NK. Dermatopathology for the surgical pathologist: a pattern-based approach to the diagnosis of inflammatory skin disorders (part II). *Adv Anat Pathol* 2008; 15(6): 350-369.
48. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2007; 369(9566): 976-978.
49. Cassidy JT, Petty RE. Vasculitis. In: Cassidy JT and Petty RE, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Third Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 1995: 365-422.
50. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(5): 598-602.
51. Farley TA, Gillespi S, Rasoulpour M, Tolentino N, Hadler JL, Hurwitz E. Epidemiology of a cluster of Henoch-Schönlein purpura. *Am J Dis Child* 1989; 143(7): 798-803.
52. García-Porrúa C, Calvo MC, Llorca J, Couselo JM, González-Gay MA. Henoch-Schönlein Purpura in children and adults: Clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum*. 2002; 32(3): 149-156.
53. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Henoch-Schönlein Purpura. In: *Vasculitis* Ball GV and Bridges SL Jr. Editors. Oxford University Press. New York 2006. 2nd Edition, 2006: 511-528.
54. Calvo-Río V, Loricera J, Mata C, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Alvarez L, et al.: Henoch-schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(2):106-113.
55. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and in childhood: two different expressions of the same síndrome. *Athrititis Rheum* 1997; 40(5): 859-864.
56. Calvo-Río V, Loricera J, Ortiz-Sanjuán F, Mata C, Martín L, González-Vela MC, et al. Revisiting clinical differences between hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura in adults from a defined population. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (3 Suppl. 82): S34-40.
57. White RHR. Henoch-Schönlein purpura. In *Systemic Vasculitides*. Edited by Churg A, Churg J. New York: Igaku-Shoin; 1992: 203-217.
58. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78(6): 395-409.
59. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, González-Gay M A. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2001; 80(5): 279-290.
60. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol*. 2001; 13(1): 35-40.
61. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41(2): 366-370.

62. Somer T, Finegold SM. Vasculitides Associated with infections, immunization, and antimicrobial drugs. *Clin Infect Dis*. 1995; 20(4): 1010-1036.
63. Golden MP, Hammer SM, Wanke CA, Albrecht MA. Cytomegalovirus Vasculitis. Case reports and review of the literature. *Medicine*. 1994; 73(5): 246-255.
64. Gherardi R, Belec L, Mhiri C, Gray F, Lescs MC, Sobel A, et al. The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus-infected patients. A clinicopathologic evaluation. *Arthritis Rheum*. 1993; 36(8): 1164-1174.
65. Mastrodonato M, Loconsole F, Conte A, Rantuccio F. Cutaneous vasculitis as the sole manifestation of disseminated gonococcal infection: case report. *Genitourin Med*. 1994; 70(2): 130-131.
66. Jennette JC, Wieslander J, Tuttle R, Falk RJ. Serum IgA-fibronectin aggregates in patients with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura: diagnostic value and pathogenic implications. *Am J Kidney Dis*. 1991; 18(4): 466-471.
67. Hené RJ, Velthuis P, van de Wiel A, Klepper D, Mees EJD, Kater L. The relevance of IgA Deposits in Vessel walls of clinically Normal Skin. *Arch Intern Med*. 1986; 146(4): 745-749.
68. O'Donoghue DJ, Darvill A, Ballardie FW. Mesangial cell autoantigens in immunoglobulin A nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *J Clin Invest*. 1991; 88(5): 1522-1530.
69. Casanueva B, Rodríguez-Valverde V, Merino J, Arias M, García-Fuentes M. Increased IgA-producing cells in the blood of patients with active Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum*. 1983; 26(7): 854-860.
70. Casanueva B, Rodríguez-Valverde V, Fariñas MC, Vallo A, Rodríguez-Soriano J. Autologous mixed lymphocyte reaction and T-cell suppressor activity in patients with Henoch-Schönlein purpura and IgA nephropathy. *Nephron*. 1990; 54(3): 224-228.
71. Glasier CM, Siegel MJ, McAlister WH, Shackerlford GD. Henoch-Schönlein síndrome in children: gastrointestinal manifestations. *Am J Roentgenol*. 1981; 136(6): 1081-1085.
72. Connolly B, O'Halpin D. Sonographic evaluation of the abdomen in Henoch-Schönlein purpura. *Clin Radiol*. 1994; 49(5): 320-323.
73. Katos, Shibuya H, Naganuma H, Nakahawa H. Gastrointestinal endoscopy in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 1992; 151(7): 482-484.
74. Couture A, Veyrac C, Baud C, Galifer RB, Armelin I. Evaluation of abdominal pain in Henoch-Schönlein síndrome by high frequency ultrasound. *Pediatr Radiol*. 1992; 22(1): 12-17.
75. Santiago J, Blanco R, González-Gay MA, Mateos A, Rosés L, Sánchez-Andrade A, et al. Henoch-Schönlein purpura with hemorrhagic ascites and intestinal serositis. *Gastrointestinal Endosc*. 1996; 44(5): 624-625.
76. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10(12): 2637-2644.
77. O'Donoghue DJ, Nusbaum P, Noel LH, Halbwachs-Mecarelli L, Lesavre PH. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura. *Nephrol Dial Transplant*. 1992; 7(6): 534-538.
78. Legrain V, Lejean S, Taïeb A, Guillard JM, Battin J, Maleville J. Infantile acute hemorrhagic edema of the skin: study of ten cases. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24(1): 17-22.
79. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, et al. Henoch Schönlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheumatism*. 2005; 35(3):143-153.

80. Goldstein AR, White RHR, Akuse R, Chandler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet*. 1992; 339(8788): 280-282.
81. Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in children (Schonlein-Henoch syndrome): review with a follow-up of the renal complications. *Am J Dis Child*. 1960; 99: 833-854.
82. Niaudet P, Murcia I, Beaufils H, Broyer M, Habib R. Primary IgA nephropathies in children: prognosis and treatment. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1993; 2: 121-140.
83. Hasegawa A, Kawamura T, Ito H, Hasegawa O, Ogawa O, Honda M et al. Fate of renal grafts with recurrent Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Transplant Proc*. 1989; 21(1 Pt 2): 2130-2133.
84. Roseblum ND, Winter HS. Steroid effects on the course of abdominal pain in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics*. 1987; 79(6): 1018-1021.
85. Buchanec J, Galanda V, Belakova S, Minarik M, Zibolen M. Incidence of renal complications in Henoch-Schönlein Purpura síndrome in dependence of an early administration of steroids. *Int Urol Nephrol*. 1988; 20(4): 409-412.
86. Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr*. 1992; 151(2): 140-144.
87. Saulsbury F. Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch-Schönlein Purpura. *Pediatr Nephrol*. 1993; 7(1): 69-71.
88. Oner A, Tinaztepe K, Erdogan O. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9(1): 6-10.
89. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforges L, et al. High-Dose Immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med*. 1994; 120(6): 476-484.
90. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforges L, et al. Immunomodulation with low-dose immunoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Nephron*. 1995; 69(3): 327-334.
91. Blanco R, González-Gay MA, Ibáñez D, Sánchez-Andrade A, González-Vela C. Paradoxical and persistent renal impairment in Henoch-Schönlein Purpura after high-dose immunoglobulin therapy. *Nephron*. 1997; 76(2): 247-248.
92. Counahan R, Winterborn MH, White RHR, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH, et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *Br Med J*. 1977; 2(6078):11-14.
93. Wolkenstein P, Revuz J. Drug induced severe skin reactions: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 1995; 13(1): 56-68.
94. Dubost JJ, Souteyrand P, Sauvezie B. Drug-induced vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991; 5(1): 119-138.
95. Mullick FG, McAllister HA, Wagner BM, Fenoglio JJ Jr. Drug related vasculitis: clinicopathologic correlations in 30 patients. *Hum Pathol* 1979; 10(3): 313-325.
96. Radic M, Martinovic Kaliterna D, Radic J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med* 2012; 70(1): 12-17.
97. ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002; 36(1): 130-147.
98. Cuellar ML. Drug-induced vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4(1): 55-59.
99. Wiik A. Clinical and laboratory characteristics of drug-induced vasculitic syndromes. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(5): 191-192.

100. García-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, López Lázaro L. Drug-associated cutaneous vasculitis in adults in northwestern Spain. *J Rheumatol* 1999; 26(9): 1942-1944.
101. Marques C, Sereijo M, Domingues JC, Sequeira J, Baptista AP. Leukocytoclastic vasculitis. Review of 51 cases. *Acta Med Port* 1995; 8(1): 15-22.
102. Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001; 27(4): 849-862.
103. Marzano AV, Lazzari R, Polloni I, Crosti C, Fabbri P, Cugno M. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: evidence for differences from its idiopathic counterpart. *Br J Dermatol.* 2011; 165(2): 335-341.
104. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Lueiro M, Fernandez ML. Orlistat-induced cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2002; 47(5): 567.
105. Schapira D, Balbir-Gurman A, Nahir AM. Naproxen-induced leukocytoclastic vasculitis. *Clin Rheumatol* 2000; 19(3): 242-244.
106. Lieu PK, Tok SC, Ismail NH, Chng HH. Ciprofloxacin-induced cutaneous vasculitis. *Allergy* 1997; 52(5): 593-594.
107. Hsu CY, Chen WS, Sung SH. Warfarin-induced leukocytoclastic vasculitis: a case report and review of literature. *Intern Med* 2012; 51(6): 601-606.
108. Park HY, Park SB, Jang KT, Kohn WJ. Leukocytoclastic vasculitis associated with macrolide antibiotics. *Intern Med* 2008; 47(12): 1157-1158.
109. Barroso Casamitjana E, Isla Tejera B, Ruano Ruiz J, Blanco-Molina A. Cutaneous vasculitis due to hypersensitivity probably caused by Ketorolac trometamol. *Farm Hosp* 2006; 30(1): 60-62.
110. Lillcrap MS, Merry P. Cutaneous vasculitis associated with rofecoxib. *Rheumatology* 2003; 42(10): 1267-1268.
111. Jordan KM, Edwards CJ, Arden NK. Allergic vasculitis associated with celecoxib. *Rheumatology* 2002; 41(12): 1453-1455.
112. Yildirim ND, Ayer M, Küçükkaya RD, Alpay N, Mete O, Yenerel MN, et al. Leukocytoclastic vasculitis due to thalidomide in multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37(9): 704-707.
113. Smith SM, Al-Bataineh M, Iorfido SB, Macfarlane J. A case report: multaq-induced leukocytoclastic vasculitis. *Am J Ther* 2014; 21(3): 69-70.
114. Casis FC, Perez JB. Leukocytoclastic vasculitis: a rare manifestation of propylthiouracil allergy. *Endocr Pract* 2000; 6(4): 329-332.
115. Kapoor KG, Bekaii-Saab T. Warfarin-induced allergic interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Intern Med J* 2008; 38(4): 281-283.
116. Pàmies A, Castro S, Poveda MJ, Fontova R. Leucocytoclastic vasculitis associated with golimumab. *Rheumatology.* 2013; 52(10): 1921-1923.
117. Sokumbi O, Wetter DA, Makol A, Warrington KJ. Vasculitis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(8): 739-745.
118. Halevy S, Giryes H, Avinoach I, Livni E, Sukenik S. Leukocytoclastic vasculitis induced low-dose methotrexate: in vitro evidence for an immunologic mechanism. *J Fur Acad Dermatol Venereol* 1998; 10(1): 81-85.
119. Simonart T, Durez P, Margaux J, Van Geertruyden J, Goldschmidt D, Parent D. Cutaneous necrotizing vasculitis after low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a possible manifestation of methotrexate hypersensitivity. *Clin Rheumatol* 1997; 16(6): 623-625.
120. Kandula P, Kouides PA. Rituximab-induced leukocytoclastic vasculitis: a case report. *Arch Dermatol* 2006; 142(2): 246-247.

121. Sunderkötter C. Vasculitis of small blood vessels some riddle about IgA and about the complexity of transmigration. *Exp Dermatol.* 2009; 18(1): 91-96.
122. Khetan P, Sethuraman G, Khaitan BK, Sharma VK, Gupta R, Dinda AK, et al. An aetiological and clinicopathological study on cutaneous vasculitis. *Indian J Med Res* 2012; 135: 107-113.
123. Gupta S, Handa S, Kanwar AJ, Radotra BD, Minz RW. Cutaneous vasculitides: clinicopathological correlation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75(4): 356-362.
124. Bahrami S, Malone JC, Webb KG, Callen JP. Tissue Eosinophilia as an Indicator of Drug-Induced Cutaneous Small-Vessel Vasculitis. *Arch Dermatol* 2006 Feb; 142(2): 155-161.
125. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8): 1074-1087.
126. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Pujol RM. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(1): 56-61.
127. Scott DGI, Watts RA: Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994; 33(10):897-899
128. Lie JT. Nomenclature and Classification of Vasculitis: plus ça change, plus c'est la même chose. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2): 181-186.
129. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(8): 1114-1121.
130. González-Gay MA, García-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects. *Medicine (Baltimore).*1999; 78(5): 292-308.
131. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.*1992; 20(6): 864-874.
132. Callen JP. Cutaneous vasculitis and other neutrophilic dermatoses. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5(1): 33-40.
133. Hautmann G, Campanile G, Lotti TM. The many faces of cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999; 17(5): 515-531.
134. Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, Jorizzo JL. Cutaneous small vessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(5 Pt 1): 667-687.
135. Stegeman CA, Kallenberg CG. Clinical aspects of primary vasculitis. *Springer Semin Immunopathol* 2001; 23(3): 231-251.
136. Stone JH, Calabrese LH, Hoffman GS, Pusey CD, Hunder GG, Hellmann DB. Vasculitis. A collection of pearls and myths. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27(4): 677-728.
137. Stone JH, Noursari HC. "Essential" cutaneous vasculitis: what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13(1): 23-34.
138. Sneller MC, Langford CA, Fauci AS. Síndromes de las vasculitis. En: *Harrison Principios de Medicina Interna.* 16ªed. Barcelona: Mc Graw Hill Edit; 2005. p. 2203-2215.
139. Winkelmann RK, Ditto WB. Cutaneous and visceral syndromes of necrotizing or "allergic" angitis: a study of 38 cases. *Medicine* 1964; 43: 59-89.
140. Martínez-Taboada VM, Blanco R, García-Fuentes M, Rodríguez-Valverde V. Clinical Features and outcome of 95 patients with hypersensitivity vasculitis. *Am J Med* 1997; 102(2): 186-191.

141. Micheletti RG, Werth VP. Small vessel vasculitis of the skin. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41(1): 21-32.
142. Watts RA, Jolliffe VA, Grattan CE, Elliot J, Lockwood M, Scott DG. Cutaneous vasculitis in a defined population-clinical and epidemiological associations. *J Rheumatol* 1998; 25(5): 920-924.
143. Sais G, Vidaller A, Jucglà A, Servitje O, Condom E, Peyrí J. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 1998; 134(3): 309-315.
144. Arora A, Wetter DA, Gonzalez-Santiago TM, Davis MD, Lohse CM. Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(11): 1515-1524.
145. Goeser MR, Laniosz V, Wetter DA. A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small-vessel vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2014 Aug; 15(4): 299-306.
146. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998; 129(5): 345-352.
147. Amoli MM, Martin J, Miranda-Filloy JA, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Lack of association between macrophage migration inhibitory factor gene (-173 G/C) polymorphism and cutaneous vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(5): 576-589.
148. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, García-Porrúa C, Ollier WE et al. Henoch-Schönlein purpura and cutaneous leukocytoclastic angiitis exhibit different HLA-DRB1 associations. *J Rheumatol* 2002; 29(5): 945-947.
149. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, García-Porrúa C, Ollier WE, et al. HLA-DRB1*01 association with Henoch-Schönlein purpura in patients from northwest Spain. *J Rheumatol* 2001; 28(6): 1266-1270.
150. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, García-Porrúa C, Ollier WE, et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2002;29(7): 1404-1407.
151. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, García-Porrúa C, Ollier WE, et al. Interleukin 8 gene polymorphism is associated with increased risk of nephritis in cutaneous vasculitis. *J Rheumatol* 2002; 29(11): 2367-2370.

VIII. ADDENDUM

Comunicaciones nacionales e internacionales fundamentadas en los pacientes incluidos en esta tesis

2013

** 39 Congreso Anual Sociedad Española de Reumatología. Tenerife*

1. Comunicación Póster: 67. F. Ortiz Sanjuán; V. Calvo Río; J. Loricera; H. Fernández Llaca; M.A. González López; M.C. González Vela; C. Mata; J. Rueda Gotor; V.M. Martínez Taboada; M.A. González Gay; R. Blanco. Vasculitis secundaria a fármacos. Estudio descriptivo de 232 pacientes. *Reumatol Clin.* 2013; 9 (Espec Cong). Páginas: 67; Abstract a Congreso: 67, Publicado: Mayo 2013.

**Annual Scientific Meeting. EULAR 2013. Madrid*

1. Abstract: SAT0150. F. Ortiz-Sanjuán; V. Calvo-Río; J. Loricera; H. Fernández-Llaca; M. González-López; M. González-Vela; C. Mata; J. Rueda-Gotor; V. Martínez-Taboada; M. González-Gay; R. Blanco. Cutaneous vasculitis secondary to drugs. Descriptive study of 232 patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl 3). Pages: 632-633; Meeting Abstract: SAT0150 Published: June 2013.

2014

** Annual Scientific Meeting. EULAR 2014. Paris*

1. Abstract: AB0587. F. Ortiz-Sanjuán, R. Blanco, T. Pina, V. Calvo-Río, J. Loricera, L. Martín, L. Álvarez, M. C. González-Vela, J. Rueda-Gotor, M. A. González-López, M. E. Peiró, M. Santos-Gómez, M. Arias, M. A. González-Gay. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology criteria in the classification of cutaneous vasculitis. Study of 773 cutaneous vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (Supl 2). Pages: 1000; Meeting Abstract: AB0587 Published: June 2014.

** 78 Annual Scientific Meeting. American College of Rheumatology. ACR 2014 Boston*

1. Abstract: 1791. Montserrat Santos-Gómez, Francisco Ortiz Sanjuán, Jose L. Hernández, Marcos A. González-López, Ricardo Blanco, Javier Loricera, Vanesa Calvo-Río, Trinitario Pina Murcia, Carmen Gonzalez-Vela, Marina Lacalle, Javier Rueda-Gotor, Lino Álvarez, Leyre Riancho-Zarrabeitia, Miguel A. González-Gay. Applicability of the 2006 European League Against Rheumatism (EULAR) criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. An analysis base don 766 patients with cutaneous vasculitis. *Arthritis Rheum* 2014; 66; (Supplement: S11). Pages: S786-S787; Meeting Abstract: 1791, Published: Nov 2014.
2. Abstract: 2776. Montserrat Santos-Gómez, Francisco Ortiz Sanjuán, Ricardo Blanco, Jose L. Hernández, Vanesa Calvo-Río, Javier Loricera, Carmen Gonzalez-Vela, Trinitario Pina Murcia, Hector Fernandez-Llaca, Susana Armesto, Víctor Martínez-Taboada, Javier Rueda-Gotor, Leyre Riancho-Zarrabeitia, Miguel A. González-Gay. Drug-Associated cutaneous vasculitis: Study of 239 patients from a single referral center. *Arthritis Rheum* 2014; 66; (Supplement: S11). Page: S1212; Meeting Abstract: 2776, Published: Nov 2014.

VIII. ADDENDUM

Publicaciones relacionadas pero no incluidas en esta tesis

1. Calvo-Río V, Loricera J, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Alvarez L, González-Vela MC, González-Lamuño D, Mata C, Gortázar P, Rueda-Gotor J, Arias M, Peiró E, Martínez-Taboada VM, González-Gay MA, Blanco R. Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy: a comparative clinical study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jan-Feb;31(1 Suppl 75):S45-51.
2. Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, González-Vela MC, Alvarez L, Mata C, González-Lamuño D, Martínez-Taboada VM, González-Gay MA, Blanco R. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Nov;92(6):331-343.
3. Loricera J, Calvo-Río V, Mata C, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Alvarez L, González-Vela MC, Armesto S, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, González-Gay MA, Blanco R. Urticarial vasculitis in northern Spain: clinical study of 21 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Jan;93(1):53-60.
4. Calvo-Río V, Loricera J, Ortiz-Sanjuán F, Mata C, Martín L, Alvarez L, González-Vela MC, Rueda-Gotor J, González-López MA, Armesto S, Peiró E, Arias M, Pina T, González-Gay MA, Blanco R. Revisiting clinical differences between hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura in adults from a defined population. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 May-Jun;32(3 Suppl 82):34-40.
5. Calvo-Río V, Loricera J, Mata C, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Alvarez L, González-Vela MC, González-Lamuño D, Rueda-Gotor J, Fernández-Llaca H, González-López MA, Armesto S, Peiró E, Arias M, González-Gay MA, Blanco R. Henoch-Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Mar;93(2):106-13.
6. López-Mejías R, Genre F, Pérez BS, Castañeda S, Ortego-Centeno N, Llorca J, Ubilla B, Remuzgo-Martínez S, Mijares V, Pina T, Calvo-Río V, Márquez A, Sala-Icardo L, Miranda-Filloo JA, Conde-Jaldón M, Ortiz-Fernández L, Rubio E, León Luque M, Blanco-Madriz JM, Galíndez-Aguirregoikoa E, González-Vela MC, Ocejo-Vinyals JG, González-Escribano F, Martín J, Blanco R, González-Gay MA. HLA-DRB1 association with Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Dec 2.
7. Loricera J, Blanco R, Ortiz-Sanjuán F, Hernández JL, Pina T, González-Vela MC, Calvo-Río V, Rueda-Gotor J, Alvarez L, González-López MA, Marcellán M, González-Gay MA. Single-organ cutaneous small-vessel vasculitis according to the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides: a study of 60 patients from a series of 766 cutaneous vasculitis cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):77-82.
8. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, Mata C, Rueda-Gotor J, Álvarez L, González-Vela MC, González-López MA, Armesto S, Pina T, González-Gay MA. Cutaneous vasculitis associated with severe bacterial infections. A study of 27 patients from a series of 766 cutaneous vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr;33(2 Suppl 89):S-36-43.
9. López-Mejías R, Genre F, Pérez BS, Castañeda S, Ortego-Centeno N, Llorca J, Ubilla B, Remuzgo-Martínez S, Mijares V, Pina T, Calvo-Río V, Márquez A, Miranda-Filloo JA, Parejo AN, Conde-Jaldón M, Ortiz-Fernández L, Argila D, Aragües M, Rubio E, Luque ML, Blanco-Madriz JM, Galíndez-Aguirregoikoa E, González-Escribano F, Ocejo-Vinyals JG, Martín J, Blanco R, González-Gay MA. Association of HLA-B*41:02 with Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis) in Spanish individuals irrespective of the HLA-DRB1 status. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr 14;17:102.
10. López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, Pérez BS, Castañeda S, Llorca J, Ortego-Centeno N, Ubilla B, Mijares V, Pina T, Calvo-Río V, Palmou N, Miranda-Filloo JA, Parejo AN, Argila D, Sánchez-Pérez J, Rubio E, Luque ML, Blanco-Madriz JM, Galíndez-Aguirregoikoa E,

Ocejo-Vinyals JG, Martín J, Blanco R, González-Gay MA. Role of PTPN22 and CSK gene polymorphisms as predictors of susceptibility and clinical heterogeneity in patients with Henoch-Schönlein purpura (IgA vasculitis). *Arthritis Res Ther*. 2015 Oct 13;17:286.

11. López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, Sevilla Pérez B, Castañeda S, Llorca J, Ortego-Centeno N, Ubilla B, Mijares V, Pina T, Calvo-Río V, Miranda-Fillooy JA, Navas Parejo A, Argila D, Sánchez-Pérez J, Rubio E, Luque ML, Blanco-Madrigal JM, Galíndez-Aguirregoikoa E, Martín J, Blanco R, González-Gay MA. Interleukin 1 beta (IL1 β) rs16944 genetic variant as a genetic marker of severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Feb 1. [Epub ahead of print]
12. Loricera J, González-Vela C, Blanco R, Hernández JL, Armesto S, González-López MA, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, Val-Bernal JF, Hermana S, Onaindia-Pérez A, González-Gay MA. Histopathologic differences between cutaneous vasculitis associated with severe bacterial infection and cutaneous vasculitis secondary to other causes: study of 52 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Apr 6. [Epub ahead of print]

VIII. ADDENDUM

Publicaciones basadas en esta tesis

1. F. Ortiz-Sanjuán, R. Blanco, J. Loricera, J.L. Hernández, T. Pina, V. Calvo-Río, L. Álvarez, M.C. González-Vela, J. Rueda-Gotor, M.A. González-López, M.A. González-Gay. Reappraisal of the 1990 American College of Rheumatology criteria for the classification of cutaneous vasculitis: an analysis based on 766 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 May-Jun;32(3 Suppl 82):51-4.
2. Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Hernández JL, Pina T, González-Vela MC, Fernández-Llaca H, Calvo-Río V, Loricera J, Armesto S, González-López MA, Rueda-Gotor J, González-Gay MA. Drug-associated Cutaneous Vasculitis: Study of 239 Patients from a Single Referral Center. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2201-7.
3. F. Ortiz-Sanjuán, R. Blanco, J.L. Hernández, M.A. González-López, J. Loricera, M. Lacalle-Calderón, T. Pina, V. Calvo-Río, L. Álvarez, M.C. González-Vela, J. Rueda-Gotor, M.A. González-Gay. Applicability of the 2006 European League Against Rheumatism (EULAR) criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. An analysis based on 766 patients with cutaneous vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr;33(2 Suppl 89):S-44-7.

