

# Valor de los inmunosupresores en las arteritis

A. Romero Valdés\* - L. M. Ochoa Bizet\*\* - M. Mahia Vilas\*\*\* - L. Serell Gómez\*\*\* - J. Ley Pozo\*\*\*\*  
I. Escalona Rodríguez\*\*\*\*\*

**Instituto de Angiología y Cirugía Vascular  
La Habana (Cuba)**

## RESUMEN

Se valora la terapéutica inmunosupresora (Prednisona y Aziatropina) en 36 pacientes diagnosticados clínica y radiológicamente como Arteritis de los miembros y que fueron asignados en dos grupos de forma aleatoria. Se observó una mejoría estadísticamente significativa en el grupo tratado con inmunosupresores desde el punto de vista clínico y en la normalización de los inmunocomplejos circulantes (ICC). Se ratifica la participación del sistema inmune en estas enfermedades. Se considera la normación de la terapéutica inmunosupresora en los pacientes portadores de Arteritis de los miembros y como estudio inmunológico evolutivo la determinación de ICC.

## SUMMARY

Inmunosuppressive therapeutics (Prednisone and Aziatropine) are valued in 36 limb arteritic patients, divided in two aleatory groups. The immune participation in these illness is ratified: a evident improvement is observed.

## Introducción

Las arteritis son procesos inflamatorios de las arterias que se observan con una mayor frecuencia en el sexo masculino, aunque en los últimos años se ha observado una mayor aparición de la enfermedad en la mujer, tal vez relacionado con el mayor hábito de fumar, factor que se ha mencionado con

una gran influencia en la evolución de estas entidades.

En la literatura el mayor número de estudios reportados de Arteritis es sobre la Tromboangeitis Obliterante, aunque la práctica diaria nos ha demostrado en nuestro medio que un considerable número de Arteritis de los miembros de causa desconocida no pueden ser así denominadas, siendo su evolución final similar, llevar a minusválidos a estos enfermos (1, 2, 3, 4).

Se ha concebido la participación sistémica de estas entidades por la presencia de lesiones en otros órganos de la economía e incluso a nivel vasculo-cerebral, demostrado por alteraciones electro-retinográficas observadas (5).

La etiopatogenia y fisiopatología de estas arteritis persisten aún sin aclararse. Desde hace algunos años se ha venido considerando la participación del sistema inmune en vasculitis asociadas a enfermedades del colágeno y a otras y se ha mencionado una inmuno-reacción mediada por los inmunocomplejos circulantes constituidos por la unión de anticuerpos y antígenos, dependiendo del equilibrio de ambos y de la concentración relativa de los mismos en la circulación (6, 7, 8, 9, 10).

En la Tromboangeitis Obliterante se ha observado la presencia de inmunocomplejos circulantes, se ha determinado anticuerpos antielastina en la pared vascular y también se ha mencionado el efecto esti-

\* Especialista de 2º Grado en Angiología y Cirugía Vascular. Investigador Auxiliar. Jefe del Dpto. Arteriología. Autor.  
\*\* Especialista de 2º Grado en Angiología y Cirugía Vascular. Investigador Titular.  
\*\*\* Licenciado en Bioquímica. Sección de Inmunología.  
\*\*\*\* Especialista de 1º Grado en Fisiología. Jefe Sección Hemodinámica. Técnica de la Sección de Inmunología.

mulante de la nicotina en los cambios inmunológicos a este nivel (11, 12, 13, 14).

**Serell y cols.** (15) observaron la presencia de inmunocomplejos circulantes en pacientes portadores de arteriopatías inflamatorias. **Inada y cols.** (16), como otros autores, también han observado cambios inmunológicos en otras enfermedades arteriales oclusivas.

Se han utilizado medicamentos inmuno-reguladores, como el Levamisol, en procesos inflamatorios crónicos en los que se ha considerado la participación de mecanismos inmunes, incluso en pacientes arteríticos (17, 18, 19).

De la misma forma se han manejado de manera aislada por algunos autores los medicamentos inmunosupresores en procesos inflamatorios vasculares como en la periarteritis nodosa, en las vasculitis necrotizantes y en otras arteritis (20, 21, 22, 23).

Con tales antecedentes, consideramos de interés realizar una evaluación terapéutica inmunosupresora en pacientes portadores de Arteritis de los miembros con fines de determinar la eficacia y evaluar los cambios clínicos, hemodinámicos e inmunológicos que pudieran producirse en estos enfermos.

## Material y método

Durante un período de 30 meses (Noviembre/84-Abril/87) fueron estudiados 36 pacientes diagnosticados clínica y radiológicamente como Arteritis de los miembros en el Servicio de Arteriología del Instituto de Angiología y Cirugía Vascular, los cuales fueron asignados en dos grupos de forma aleatoria (el grupo 0, que recibió tratamiento con inmunosupresores y el grupo 1, que se consideró como control).

Fueron excluidos del estudio 4 pacientes por presentar alergia, intolerancia gástrica, amenorrea y

Tabla 1

Síntomas	Grupo 0		Grupo 1		Total	
	Pac.	%	Pac.	%	Pac.	%
Claudicación	5	27,8	7	38,9	12	33,3
Ulceras	11	66,1	9	50,0	20	55,6
Dolor	2	11,1	2	11,1	4	11,1
Total	18	100	18	100	36	100

Tabla 2

Tiempo de evolución	Grupo 0		Grupo 1		Total	
	Pac.	%	Pac.	%	Pac.	%
Menos de 1 año	4	22,2	5	27,8	9	25,0
1 a 2 años	7	38,9	7	38,9	14	38,9
2 a 3 años	—	—	1	5,5	1	2,8
Más de 3 años	7	38,9	5	27,8	12	33,3

accidente vascular encefálico, respectivamente.

A los pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores (grupo 0), se les administró durante un período de 10 meses Prednisona y Aziatropina (Imurán). La dosis de Prednisona fue de 60 miligramos durante 7 días, disminuyendo cada semana, hasta una dosis de mantenimiento de 5 miligramos diarios. Desde el primer día se añadió la Aziatropina en dosis de 50 miligramos a cada paciente.

En ambos grupos se realizó control hematológico periódico, que comprendió hemograma con leucograma, conteo de plaquetas y pruebas funcionales hepáticas.

Antes y después del tratamiento a ambos grupos se realizó examen físico vascular (evolución clínica), estudios hemodinámicos que consistieron en plethysmografía digital y toma de índices de presiones tobillo/brazo, así como estudios inmunológicos: actividad hemolítica del complemento en suero por la Técnica de Mayer (24), determinación

de inmunocomplejos circulantes por la Técnica de Precipitación con Polilitenglicol según **Bach** (25) y los niveles de inmunoglobulinas A, G y M (IgA, IgG, IgM) en suero por la Técnica de Inmunodifusión Radial según **Mancini** (26).

En el grupo de pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores (grupo 0) las edades estaban comprendidas entre 20 y 46 años (promedio 36), siendo 12 (66,7%) del sexo masculino y 6 (33,3%) del femenino. En el grupo control las edades oscilaron entre 23 y 45 años (promedio 37) correspondiendo 11 (61,1%) al sexo masculino y 7 (38,9%) al femenino.

En el grupo en tratamiento con inmunosupresores 5 pacientes presentaron claudicación intermitente, 11 lesiones ulcerosas y 2 dolor de reposo. En el grupo control: 7 pacientes tenían claudicación intermitente, 9 lesiones ulcerosas y 2 dolor de reposo (Tabla 1).

En lo que respecta al tiempo de evolución de la enfermedad, el grupo 0 (tratado con inmunosupresor-

**Tabla 3**  
**Hábito de fumar**

	Grupo 0		Grupo 1		Total	
	Pac.	%	Pac.	%	Pac.	%
<b>Antes del tratamiento</b>						
Fumaban	16	88,9	13	72,2	29	80,6
No fumaban	2	11,1	5	22,8	7	19,4
<b>Durante el tratamiento</b>						
Continuaron fumando	10	55,6	11	61,1	21	58,3
No fumaban	8	44,4	7	38,9	15	41,7

**Tabla 4**

Operaciones anteriores	Grupo 0		Grupo 1		Total	
	Pac.	%	Pac.	%	Pac.	%
No	9	50,0	5	27,8	14	38,9
Simpectectomía lumbar	6	33,3	9	50,0	15	41,7
Simpectectomía C.T.	1	5,6	2	11,1	3	8,3
Amputaciones Mayores	1	5,6			1	2,3
Amputaciones Menores	1	5,6	2	11,1	3	8,3

**Tabla 5**  
**Variables clínicas**

	Grupo 0 (bajo tratamiento)		Grupo 1 (control)	
	Pac.	%	Pac.	%
<b>Mejoraron</b>				
Aumento distancia claudicación	12	66,7	5	27,8
Cura de lesión	5	27,8	2	11,1
Desaparición del dolor	5	27,8	3	16,7
<b>Igual</b>	2	11,1	0	0,0
<b>Empeoraron</b>	2	11,1	4	22,2
Necesitaron Amputación Mayor	—	0,0	2	11,1
Necesitaron Amputación Menor	4	22,2	9	50,0
	3	16,7	3	16,7

res) tenía 4 pacientes con menos de un año de aparecidos los primeros síntomas, 7 de uno a dos años, los 7 restantes más de tres años de evolución. En el grupo 1 (control), 5 pacientes tenían menos

de un año, 7 de uno a dos años, 1 de dos a tres años y los 5 restantes más de tres años de evolución de la enfermedad (Tabla 2).

En el grupo tratado con inmunosupresores, 16 pacientes (88,9%)

eran fumadores y 2 (11,1%) no fumaban. En el grupo control, 13 fumaban (72,2%) y 5 no (22,8%). Durante el estudio en el primer grupo continuaron fumando 10 pacientes (55,6%) y dejaron de fumar 8 (44,4%). En el segundo grupo fumaban 11 (61,1%) y habían dejado de fumar 7 (38,9%) (Tabla 3).

En el grupo 0, nueve pacientes no habían recibido tratamiento quirúrgico previo (50%), a seis se les realizó simpectectomía lumbar (33,3%), a uno simpectectomía cérvico-torácica (5,6%), uno había recibido una amputación menor (5,6%) y otro una mayor (5,6%). En el grupo 1, cinco pacientes no habían sido operados (27,8%), a nuevo se les había realizado simpectectomía lumbar (50%), a dos simpectectomía cérvico-torácica (11,1%) y a los dos restantes amputaciones menores (11,1%) (Tabla 4).

Como puede observarse en las diferentes Tablas referidas anteriormente, existe una adecuada correspondencia entre los pacientes asignados aleatoriamente a ambos grupos.

## Resultados

Durante el período en estudio se observó que los pacientes que se encontraban bajo tratamiento con inmunosupresores habían mejorado clínicamente 12 de ellos (66,7%): en cinco pacientes aumentó la distancia de claudicación, en dos desapareció el dolor de reposo y en los otros cinco curaron las lesiones, lo cual tuvo una significación estadística. De los 6 restantes 2 quedaron igual y 4 enfermos empeoraron, requiriendo 3 de ellos amputaciones menores. En el grupo control, cinco pacientes mejoraron, dos no presentaron cambios significativos y nueve empeoraron y a tres de ellos se les realizó amputaciones menores y a dos amputaciones mayores (Tabla 5).

**Tabla 6**  
**Variables hemodinámicas**

	Pletismografía						Índices t/b					
	Mejor Pac.	%	Igual Pac.	%	Peor Pac.	%	Mejor Pac.	%	Igual Pac.	%	Peor Pac.	%
Grupo 0	6	33,3	10	55,6	2	11,1	4	22,2	12	66,7	2	11,1
Grupo 1	1	5,6	11	61,1	6	33,3	0	0,0	13	72,2	5	27,8

En lo que respecta a las variables hemodinámicas, se pudo observar que en el grupo 0 mejoraron en 6 pacientes los estudios hemodinámicos pletismográficos y de éstos en 4 los índices tobillo/brazo, aunque ello no tuvo una significación estadística (Tabla 6).

En los que respecta a los niveles de inmunoglobulinas no se observaron cambios significativos en el grupo bajo tratamiento, es decir, se mantuvo una cierta estabilidad de los mismos; no así en el grupo control, donde no se observó un cambio uniforme (disminución en

do observar que de los 9 pacientes del grupo bajo tratamiento con inmunosupresores que tenían elevados los mismos, se normalizaron en 6 de ellos ( $p < 0,05$ ), no observándose cambios de interés en el grupo control (Tabla 8).

## Discusión

Desde hace varias décadas se han ensayado diferentes tipos de tratamientos, tanto médicos como quirúrgicos, en los pacientes diagnosticados como arteríticos, con resultados poco alentadores. Su etiopatogenia y fisiopatología no han sido aún bien definidas, a pesar de considerarse de un alto peso, la participación del sistema inmune en estas entidades, al igual que en en-

**Tabla 7**  
**Variables inmunológicas**

	(IgA)			(IgM)			(IgG)		
	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 0						
Antes del tratamiento	N	E	B	N	E	B	N	E	B
	10	2	6	13	4	1	6	8	2
Después del tratamiento	11	4	3	8	8	2	13	3	2
							10	6	2

N: normal; E: elevado; B: bajo.

En la actividad hemolítica del complemento no se observaron diferencias significativas en ninguno de los grupos antes y después del tratamiento con inmunosupresores.

unas y aumento en otras), tal vez relacionado con el recambio celular (Tabla 7).

En la determinación de inmuno-complejos circulantes (ICC) se pu-

permedades del colágeno y otras que justifican el empleo de medicamentos que actúan a este nivel.

En el grupo bajo tratamiento con medicamentos inmunosupresores (Prednisona y Aziotropina), los resultados se pueden considerar satisfactorios, ya que mejoraron clínicamente un 66,7% de los pacientes, lo que se hizo estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ), y aunque se observó mejoría hemodinámica en algunos enfermos, estos resultados no se correspondieron de la misma forma.

Se ratifica nuevamente en este estudio la participación del sistema inmune en estas enfermedades, ha-

**Tabla 8**  
**Variables inmunológicas (ICC)**

	Grupo 0				Grupo 1			
	Normal Pac.	%	Elevado Pac.	%	Normal Pac.	%	Elevado Pac.	%
Antes del tratamiento	9	50,0	9	50,0	10	55,6	8	44,4
Después del tratamiento	15	83,3	3	16,7	11	61,1	7	38,9

$p < 0,05$ ; NS.

biéndose observado la presencia de inmunocomplejos circulantes (ICC) en 9 de los pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores (50%) y en 8 de los del grupo control (44,4%), a pesar de que no todos se encontraban en un mismo estadio evolutivo. Después del tratamiento se logró la normalización del nivel de los mismos en 6 de los 9 pacientes del grupo bajo tratamiento con Imurán (Azatropina) y Prednisona, lo cual tuvo una significación estadística ( $p < 0,05$ ).

Los resultados satisfactorios obtenidos en el grupo de enfermos tratados con inmunosupresores justifica la incorporación de manera formal de esta terapéutica en los pacientes portadores de arteritis, considerando además que estos medicamentos no produjeron alteraciones hematológicas en estos enfermos, aunque no debemos abandonar la idea de continuar investigando en este terreno hasta su total definición.

## Conclusiones

Se observó mejoría estadísticamente significativa desde el punto de vista clínico en los pacientes tratados con inmunosupresores.

Se observaron cambios estadísticamente significativos en la normalización de los niveles de ICC en el grupo tratado con inmunosupresores.

Se corrobora la participación del sistema inmune en estas enfermedades.

La determinación de ICC fue el estudio inmunológico que brindó una mayor información.

Se valora la eficacia de los medicamentos inmunosupresores (Prednisona y Azatropina) en los pacientes arteríticos, lo que justifica su normación terapéutica en esta patología.

## BIBLIOGRAFIA

- NIELUBOWICZ, J. et al.: Natural history of Buerger's disease. *«J. Cardiovasc. Surg.»*, 21 (5): 529-541, 1980.
- VINKM (ed.): Symposium on Buerger's Disease. *«J. Cardiovasc. Surg.»*, 14 (1): 1-54, 1973.
- SRIGHT, J. VANDER: Treatment of Buerger's Disease. Peripheral arterial disease. Medical and Surgical Problems. London Academic Press 1982.
- SEOANE, B. M. y cols.: Enfermedad de Buerger. Reflexiones clínicas y terapéuticas a propósito de 17 casos. *«Angiología»*, 39 (1): 20-27, 1987.
- ROMERO, A. y cols.: Alteraciones electroretinográficas de la Tromboangiitis Obliterante. Trabajo presentado en el Congreso Caribeño de Angiología y Cir. Vasc. C. Habana. Oct. 1984.
- NADEAN, S.: Collagen Vascular Disease Vasculitis. Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid arthritis. *«Seminars in Neurology»*, 5 (4): 324-343, 1985.
- BENTATA-PESSAYRE, H.: Les vascularites. Etude immunologique, anatomo-clinique et thérapeutique. *«Nouvelle Presse Médicale»*, 10 (30): 2503-2507, 1981.
- ALARCON-SEGORIA, D.: The necrotizing Vasculitides. A New Pathogenetic classification. *«Med. Clin. of North Am.»*, 61 (2): 241-260, 1977.
- ROTHACHILD, B.: Vasculitis. *«Primary Care»*, 11 (2): 235-239, 1984.
- MCGRATH, M. A.: Microcirculation in Vasculitis. *«Progress in Microcirculation Research»*, II: 178-186, 1984.
- LEU, H. J.: Thrombangiitis Obliterans Buerger. *«Schweiz Med. Wissche»*, 115: 1080-1086, 1985.
- HORSCH, H. A. K. et al.: Beitrag zur Diagnose der Thrombangiitis Obliterans (Morbus V. Winiwarter-Buerger) durch den Nachweis von Anti-Elastin Antikörpern. *«VASA»* Band 14 (1): 5-10, 1985.
- LAMBRECHT, R. et al.: Diagnostische und Therapeutische Probleme bei der Endangitis Obliterans. *«Zbl. Chirurgie»*, 108: 1414-1421, 1983.
- SURINDER, M.; GULATI, I.: Auto-antibodies in Thromboangiitis Obliterans (Buerger's disease). *«Angiology»*, 33 (10): 642-651, 1983.
- SORELL, L. y cols.: Detección de inmunocomplejos circulantes en arteriopatías inflamatorias. *«Rev. Cub. Med.»*, 23 (4): 422-433, 1984.
- INADA, K. et al.: Immunological studies in Chronic Occlusive arterial disease. Adaptability of Vascular Wall. Proceeding of the XIth International congress of Angiology, Prague, 165, 1980.
- SCHERAK, O. et al.: Effect of Levamisole on immunological parameters in patients with systemic lupus erythematosus. *«Scand. J. Rheumatol.»*, 9: 106-112, 1980.
- FELDMAN, J. L. et al.: Effectiveness of Levamisole in rheumatoid arthritis. Inmune changes and long term results. *«Scand. J. Rheumatol.»*, 10: 1-8, 1981.
- SORELL, G. L. y cols.: Valor de la terapia inmunorreguladora en el tratamiento de pacientes arteríticos I. A. 1983.
- GUILLERIN, L.: Les immunosupresseurs au cours de la périarterite nouvaise. *«La Presse Médicale»*, 12 (19): 235-237, 1983.
- LEIB, E. S. et al.: Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *«Am. J. Med.»*, 67: 941-947, 1979.
- FAUCI, A. S. et al.: Cyclophosphamide Therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *«N. Engl. J. Med.»*, 301: 235-238, 1979.
- HEINE, H.; HEINEMANN, L.: Arteritis, Angiologie in der Arzthchen, Praxis, 1981.
- MAYER, M. M.: «Complement and complement fixation. Experimental Immunohistochemistry», 2<sup>nd</sup> Ed. 1967.
- DIGEIN, M.; BACH, J. F.: Detection des complexes immuns circulants par la technique utilisant le polyéthylène glycol. *«Le Nouvelle Presse Médicale»*, 6: 43-47, 1977.
- MANCINI, G. et al.: Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *«Immunochim.»*, 2: 233-238, 1965.