

Simpatectomía periférica periarterial cubital en el manejo de la enfermedad de Raynaud

Peripheral sympathectomy periarterial ulnar managing Raynaud disease

Dr. Valero, Jorge*; Dr. Bratta, Diego**

RESUMEN

El Síndrome de Raynaud (SR) se define como una entidad, que afecta los vasos sanguíneos de las porciones distales del cuerpo (dedos, orejas, nariz) y cuya característica clínica es la presencia de ataques episódicos de vasoespasmo, se explica por una hipersensibilidad local de las arterias digitales al frío, con una intensificación de esta anomalía por la estimulación simpática normal, que generan isquemia tisular; aunque es una entidad de presentación alarmante, es importante reconocer el comportamiento benigno de ésta. Actualmente se han reconocido varios factores que influyen en la presentación del síndrome y que han permitido enfocar el manejo de estos pacientes. La simpatectomía periférica periarterial es una alternativa para el manejo de estos pacientes sintomáticos que no responden con tratamiento conservador.

Palabra clave: Enfermedad de Raynaud, Vasos Sanguíneos, Simpatectomía Periférica Periarterial, Vasoespasmo Intracraneal, Venezuela.

ABSTRACT

Raynaud's syndrome is defined as an entity that affects the blood vessels of the distal portions of the body (fingers, ears, nose) and whose clinical feature is the presence of episodic attacks of vasospasm can be explained by a local hypersensitivity digital arteries to cold, with an intensification of this abnormality by normal sympathetic stimulation, which generates tissue ischemia, although a filing entity alarming, it is important to recognize this benign behavior. Have now been recognized several factors that influence the presentation of the syndrome, which allowed focus on the management of these patients. Periarterial peripheral sympathectomy is an alternative for the management of symptomatic patients who do not respond to conservative treatment.

Key words: Raynaud Disease, Blood Vessels, Peripheral Periarterial Sympathectomy, Vasospasm Intracranial, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Raynaud es un cuadro clínico caracterizado por ataques episódicos de vasoconstricción de las arterias y arteriolas ubicadas en las extremidades superiores e inferiores inclusive dedos de las manos y pies y eventualmente puede comprometerse las orejas y la nariz. La vasoconstricción es consecuencia de una respuesta exagerada a la exposición al frío y en menor frecuencia a estímulos emocionales⁽²⁾.

Un ataque clásico consiste en la **palidez** la cual tiene lugar durante la fase isquémica del fenómeno y se debe a un vasoespasmo digital que afecta la porción distal de la extremidad. Durante la isquemia, las arteriolas, vénulas y capilares se dilatan. La **cianosis** es secundaria a la presencia de sangre sin oxigenar en estos vasos. La palidez y la cianosis suelen ir acompañadas de frío, tumefacción y parestesias. Con el calor, el vasoespasmo se resuelve produciéndose una hiperemia reactiva que confiere un enrojecimiento de la zona afectada, el **rubor**

* Traumatólogo, Cirugía de Miembro Superior, Hospital Sor Juana Inés de la Cruz. Mérida.

** Médico Internista, Intensivista, Facultad de Medicina. ULA.

(enrojecimiento inflamatorio), acompañada de parestesias (trastorno de la sensibilidad), generalmente como ardor⁽¹¹⁾.

Descrito por primera vez por Maurice Raynaud, estudiante francés de medicina quien en 1862 debía realizar una tesis como requisito para su graduación, describe los cambios de color que observaba en las manos de las mujeres que esperaban coches en los días fríos de invierno. De esta manera, postuló que este Síndrome era el resultado de una vasoconstricción arterial distal debido a la exageración de la respuesta refleja normal al frío, documentando que la anomalía estaba en el sistema nervioso central donde había un incremento en la irritabilidad de los pares centrales que se encargaban de la inervación vascular. Un siglo después, Jonathan Hutchinson postuló que dicha alteración podría ser producida por más de una causa y ahora es bien conocido que el Síndrome de Raynaud puede ser primario (aislado) o secundario (asociado a otras entidades). Sir Thomas Lewis es conocido como el primer médico científico que investiga la fisiopatología del Síndrome de Raynaud, explicando que el vasoespasmo se presenta en respuesta al contacto de las manos con agua fría, concluyendo que era el resultado de una sensibilidad anormal de la circulación cutánea digital⁽³⁾.

Es una enfermedad relativamente frecuente que afecta a aproximadamente 1 de cada 20 personas (3 al 5% de la población), siendo más frecuente en mujeres jóvenes en una relación de 4:1, en climas fríos. **La Enfermedad de Raynaud primaria** usualmente se presenta entre los 15 y 25 años de edad⁽⁶⁾. Las personas que tienen familiares con la enfermedad tienen mayor riesgo de tenerla. Los posibles mecanismos que desencadenan el síndrome de Raynaud son los siguientes:

1. Estímulos vasoconstrictores

Aumento de la actividad simpática del sistema nervioso. Hiperactividad vascular digital a los estímulos simpáticos. Bloqueo de los receptores B-adrenérgicos. Aumento de las hormonas circulares vasoactivas. (Angiotensina. Serotonina. Tromboxano A2). Administración erógena de un

vasoconstrictor. Alcaloides del ergotamina. Fármacos simpaticomiméticos.

2. Disminución de la presión intravascular

Bajo presión arterial sistémica. Enfermedades oclusivas arteriales (arteriosclerosis, tromboangiitis obliterante).

Oclusión de arterias digitales (esclerosis, artritis reumatoide, tromboembolismo). Pérdida de energía potencial (síndrome de hiperviscosidad, crioglobulinemia).

El Síndrome de Raynaud secundaria ocurre más tarde usualmente después de los 30 años de edad, en personas que tienen otras condiciones de salud que ocasionan o desencadenan el síndrome de Raynaud^(3, 11), esta puede estar relacionada con:

- **Trastornos del tejido conectivo** tales como polimiositis o dermatomiositis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus
- Trastornos endocrinos (glandulares) tales como hipotiroidismo
- **Trastornos sanguíneos** tales como enfermedad de las aglutininas frías, Policitemia vera
- **Trastornos neoplásicos** (crecimiento celular) tales como síndrome carcinoideo, síndrome paraneoplásico
- **Problemas que afectan el sistema nervioso** tales como síndrome del túnel carpiano
- **Trastornos vasculares** tales como el síndrome de la salida torácica (abertura torácica superior)
- **Enfermedades de las arterias** tales como arterioesclerosis (endurecimiento de las arterias), enfermedad de Buerger hipertensión pulmonar.

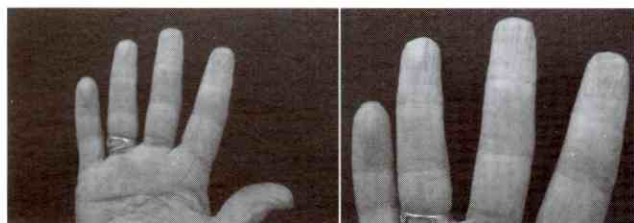
La etiología es desconocida, pero la exposición al frío o contacto con el agua fría desencadena el cuadro clínico, aunque hay casos (menos frecuentes) en los que es activada por un estímulo emocional. La labilidad del sistema nervioso autónomo, sin lesión vascular micros-

cópica subyacente puede conllevar a vasoconstricción seguida de vasodilatación⁽¹⁾.

Los factores de riesgo más conocidos en la génesis son: Historia familiar, sexo femenino, vivir en clima frío, factores ocupacionales (síndrome vibratorio mano- brazo)⁽⁷⁾ y enfermedades asociadas.

El Fenómeno de Raynaud tiene tres fases bien diferenciadas que son:

- **Fase Blanca:** Se produce por vasoconstricción de las arterias que nutren el dedo. El dedo se torna blanco y se acompaña de frialdad intensa y hormigueo.



- **Fase azul:** La sangre que se ha quedado congestionada en las arterias que irrigan los dedos, pierde poco a poco, el oxígeno y el dedo adquiere una coloración azulada. El resto de los síntomas es similar a los que aparecen en la fase blanca.
- **Fase roja:** Al final de las crisis las arterias se dilatan de forma exagerada y a través de ellas, el dedo recibe gran cantidad de sangre y adquiere un color rojo intenso. Se aprecia una elevación repentina de la temperatura del dedo que se acompaña de un dolor urente⁽²¹⁾.

El diagnóstico se realiza de acuerdo:

- 1) Interrogatorio sobre sus síntomas.
- 2) Evaluación integral del paciente.
- 3) Tomar muestras de sangre para descartar otras condiciones que presenten síntomas similares.
- 4) Analizar su estado de salud durante varias visitas.

Allen y Brown (1932), el diagnóstico del fenómeno de Raynaud secundario se basa en los siguientes criterios:

- a) Ataques intermitentes de decoloración isquémica de las extremidades
- b) Ausencia de oclusiones arteriales orgánicas.
- c) Distribución bilateral.
- d) Los cambios tróficos, en caso de estar presentes, se limitan a la piel y en ningún caso consisten en gangrena.
- e) Ausencia de otras condiciones o enfermedades sistémicas que puedan desencadenar el fenómeno de Raynaud.
- f) Duración de más de dos años.

Por lo general los nervios se asocian internamente con una red vascular, dado que la conducción nerviosa es un proceso que consume energía, por lo cual obliga a que los nervios periféricos estén irrigados en todo sus compartimientos, incluyendo una extensa red capilar endoneural en la que el sistema nervioso simpático desempeña un importante papel como regulador del grado de perfusión necesario⁽¹⁶⁾.

El nervio de Henle es el nombre de J. Henle, un anatomista de Göttingen, Alemania, que describió por primera vez en 1868. En la descripción de Henle, este nervio se origina del nervio cubital en el tercio proximal del el antebrazo a unos 16 cm de la estiloides cubital (rama palmar cubital), en casos atípicos de su origen se encontró a 8 cm por encima de la estiloides cubital. Este nervio, denominado rama cutánea palmar por McCabe y Kleinert, pone de manifiesto su relación con la arteria cubital. Este patrón de distribución sugiere que el nervio emite fibras sensitivas al área hipotenar y fibras simpáticas que inervan la arteria cubital^(15, 17).

El objetivo del tratamiento en pacientes con fenómeno de Raynaud es el de prevenir episodios de cambio de color en los dedos de las manos y los pies durante la exposición al frío o a la tensión emocional, y en casos del fenómeno de Raynaud secundario, es el de prevenir daño a los tejidos. Se puede lograr mediante protección del frío, protección de la piel, medicamentos y evitando factores agravantes, tales como fumar y excesiva tensión emocional⁽²¹⁾.

En casos severos se puede realizar:

- 1) Bloqueo nervioso de ganglios cervicotorácico.
- 2) Simpatectomía toracoscópica limitada.
- 3) Simpatectomía periférica peri arterial cubital.

Las indicaciones para la simpatectomía peri arterial periférica son:

- a) síntomas incapacitantes para la manipulación de objeto.
- b) ulceraciones en la punta de los dedos.
- c) fracaso del tratamiento farmacológico convencional.
- d) excelente respuesta al bloqueo anestésico digital con lidocaína que elimine el vasoespasmo inducido por estímulo al frío⁽²⁰⁾.

Descripción del caso

Se trata de paciente femenina de 49 años de edad, quien consulto por presentar dolor en ambas manos, específicamente en dedos incluyendo ambos pulgares con la exposición al frío, de aproximadamente 3 años de evolución. No ha presentado mejoría con los tratamientos previamente indicados, los cuales son: pentoxifilina, vessel duef duo 250 mgr y esteroides (metilprednisolona) 125 mgr vev en tres dosis, motivo por el cual consulta.

Niega antecedentes personales en relación a enfermedades reumáticas, endocrinológicas, alérgicas, cardiovasculares niega cirugías previas, niega exposición a tóxicos inhalados o manipulación de tóxicos industriales.

No hay antecedentes familiares de enfermedades reumáticas, endocrinológicas, alérgicas, cardiovasculares.

TABDS: 125/80mmhg, TABIS: 125/82 mmhg, Fc 80x', Fr 14x', SatO2 en los dedos ambas manos 98% con FIO2 de 0,21%. No hay lesiones petequiales ni equimosis, en piel se apreciaron lesiones en pulpejo con características de piel áspera, seca en faneras. Semiología neurológica sin altera-

ciones, cuello móvil sin tumoraciones no se palparon ganglios aumentados de tamaño en región del cuello, tiroide no visible no palpable, pulso carotideo++++/++++ sin soplo. Cardiovascular: pulso periféricos ++++/++++, llenado capilar menor de 3 segundos, Apex no desplazado, sin evidencia de latido para esternal izquierdo, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos sin tercer ni cuarto ruido, sin frote. Pulmonar, expansividad torácica sin alteraciones, sin aumento del trabajo ventilatorio, tolerando bien el decúbito supino, Abdomen no distendido, ruidos hidroaereos presente sin viceromegalia.

Laboratorio

TSH, T3L, T4L sin alteraciones, AAN, anti DAN negativos, creatinina, urea sin alteración, hemograma no alterado, lipidograma normal para su edad, LDH no elevada, VSG no prolongada, TP, TPT, INR, tiempo de sangría sin alteraciones.

Rx de tórax, EKG, Eco abdominal y tiroideo sin alteraciones.

Medicina interna realiza prueba de la cubeta con agua fría describiendo cambios de coloración compatible con la Triada del fenómeno de Raynaud (palidez, cianosis, rubicundez). Solicitando valoración por traumatología.

La paciente es valorada por el servicio de Traumatología en la consulta especializada de cirugía de mano donde se evidencia cambios tróficos a nivel del pulpejo de los dedos de las manos, sin alteración de la sensibilidad epicrítica discriminativa y del llenado capilar. Se corrobora diagnóstico clínico de triada del fenómeno de Raynaud realizando la prueba de la cubeta con agua fría. Se complementa estudios especiales como son Electromiografía y velocidad de conducción en miembro Superior, con hallazgos normales.

Igualmente se realizo Eco Doppler de Miembro vascular en dicho miembro.

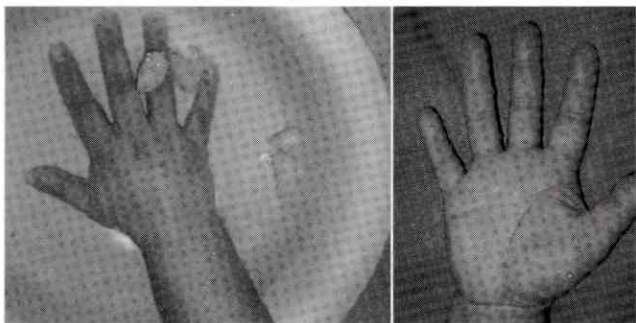
Conducta Quirúrgica

Se practico abordaje quirúrgico volar sobre el flexor carpis ulnaris a 8 cm proximal de la estiloides cubital, diéresis por planos hasta visualizar la arteria cubital, bajo magnificación óptica con lupas de micro cirugía de 3.5 x e instrumental de microcirugía, se procede a la identificación, Neuroadhesiolisis del nervio de Henle de 2 a 3 cm de su trayecto sobre la arteria cubital, neurotomía del mismo, control de sangrado con cauterio bipolar coagulación de 25 a 30 herz. Cierre por plano dejando drenaje aspirativo.



Seguimiento

La paciente a quien se realizo la simpatectomía periférica peri arterial cubital (neurotomía del nervio de Henle) evoluciono satisfactoriamente remitiéndose su cuadro clínico .Al año de la simpatectomía no se evidencia cambios tróficos en la piel de los dedos de la mano, la prueba de la cubeta con agua fría no se observo las tres fases del síndrome de Raynaud⁽¹⁸⁾.



DISCUSIÓN

En el Fenómeno de Raynaud no se conoce bien la etiología de esta entidad clínica, pero si se sabe que es

desencadenado generalmente por el frío y a veces por problemas emocionales. El objetivo del tratamiento es prevenir los ataques y prevenir daño a los tejidos debido a la disminución de la disponibilidad de oxígeno, así como también debe ser individualizado de acuerdo con las causas subyacentes del síndrome de Raynaud secundario y de la severidad de los síntomas.

El manejo inicial consiste en la protección contra el frío, evitar exceso de stress emocional, no fumar y cuidado de la piel, muchos autores consideran que este es el pilar fundamental del tratamiento⁽²⁾.

No hay medicamentos específicamente aprobados por la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) para el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, muchas medicinas aprobadas para tratar presión arterial alta, dolor precordial causado por cardiopatía isquémica se emplean para tratar el fenómeno de Raynaud y parecen ser efectivas. Las más populares son los bloqueadores de los canales de calcio como nifedipina, amlodipina e isradipina. Otros fármacos que producen vasodilatación entre los cuales tenemos losartan, prazosin, nitroglicerina tópica, inhibidores de la recaptación de serotonina como fluoxetina, e inhibidores de la fosfodiesterasa como sildenafil y tadalafil, actualmente aprobados para la disfunción eréctil en el hombre, Algunos de estos medicamentos pueden tener efectos secundarios como cefalea, palpitaciones, mareos, petequias, edema en la región facial o de otras partes del cuerpo, tos seca, pérdida del gusto(Hipogeusea), náuseas, cansancio y otros. Entre los medicamentos que exacerban los síntomas en el Raynaud podemos citar: La ergotamina, Beta-bloqueadores que se usan para el tratamiento de la Angina, Hipertensión arterial y Jaquecas. Tales como: El Lopresor, el Corgard y el Inderal; medicamentos que se usan para los resfríos, en algunas dietas para bajar de peso como la Fenilpropanolamina, Naldecol y el Sudafed⁽¹⁰⁾.

El bloqueo del ganglio estrellado es una opción de tratamiento en la insuficiencia vascular por oclusión traumática, embólica o circulatoria aguda o crónica, en la literatura se describen buenos resultados con este

procedimiento, la mejoría puede obtenerse en semanas e incluso horas post operatoria, Si con la implementación de este procedimiento, y de manera complementaria con la terapia física, el alivio no se obtiene, se recomienda repetir el procedimiento hasta lograr la recuperación completa; pero si los síntomas regresan a pesar de un segundo y tercer intento y nos referimos con esto a casos de isquemia crónica, es aconsejable intentar con nuevas técnicas^(12,13,16).

Se necesita de un amplio conocimiento de la anatomía topográfica de la región para realizar este procedimiento; las complicaciones más frecuentes aparecen por difusión del anestésico local en la proximidad de estructuras nerviosas cercanas, entre las cuales podemos citar: ronquera temporal, neuralgia en la caja torácica y la zona interna del brazo, hematomas, efecto desagradables del síndrome de Horner (miosis, ptosis, enoftalmo), convulsiones, afectación del plexo braquial. Este procedimiento está contraindicado en: pacientes con tratamiento con anticoagulante, infarto cardíaco reciente, glaucoma^(16,19).

En 1995 Bonjer HJ, Hamming, publicaron en el Surgical Endoscopy, ventajas de realizar la simpatectomía toracoscópica limitada a transección del tronco interganglionar o resección de uno o dos ganglios torácicos, para hiperhidrosis axilar 6 pacientes, Síndrome de Reynaud 4 pacientes y 9 pacientes con distrofias en la manos, en su serie describieron que dos de nueve pacientes con distrofia en las manos obtuvieron remisión de los síntomas a los 11 meses del procedimiento, el resto de los pacientes evolucionaron satisfactoriamente, sin embargo la incidencia de síndrome de Horner varía de 0 a 9.7%, la hiperhidrosis compensatoria en cara, tronco y piernas fue del 48 a 68% posterior a la simpatectomía. (14,18) Son candidatos para realizar simpatectomía periférica peri arterial los pacientes que presenten isquemia digital crónica, manifestada como una intolerancia severa al frío y dolor, con o sin ulceración de la punta. Estos pacientes deben tener una completa evaluación diagnóstica, incluyendo la valoración de enfermedades sistémicas y locales, así como el estudio de todo el árbol vascular de la extremidad superior. En estos pacientes es obligatorio que dejen de fumar^(8, 9, 11, 20).

Brigitta Balogh, MD, Julia Valencak, MD and col, publicaron un trabajo en 1999 sobre The nerve of henle: An anatomic and immunohistochemical study, Demostrando que el nervio de Henle se encontró bien definido en un 58%, emitiendo fibras simpáticas a la arteria cubital.

En conclusión el síndrome de Raynaud se caracteriza:

1. El síndrome de Raynaud se caracteriza por isquemia cutánea digital episódica, manifestada por palidez, cianosis y rubor de los dedos de manos y pies expuestos al frío o cuando el paciente está sujeto a un estrés emocional.
2. Este fenómeno se puede asociar con muchas entidades patológicas, como enfermedades vasculares (arteriosclerosis, conectivopatías como la esclerodermia), o ser primario.
3. Las manifestaciones clínicas del síndrome de Raynaud se caracterizan por la aparición de episodios intermitentes de vasoconstricción de las pequeñas arterias, probablemente también de venas pequeñas, de las extremidades ante diversos estímulos, como el frío, emociones, etc.
4. Es importante adoptar medidas pertinentes para evitar la reaparición del cuadro clínico, como protegerse del frío evitando lavarse con agua fría, usar guantes y medias abrigadas, etc. Debe evitarse también la ingesta de medicamentos como la ergotamina, beta bloqueantes y anticonceptivos orales, ya que podrían desencadenar nuevos episodios.
5. El abandono del hábito de fumar debe conseguirse en todos los casos, porque la nicotina es una sustancia que induce a la vasoconstricción de las arterias y arteriolas, con la consiguiente reaparición de los síntomas.
6. El tratamiento debe ser individualizado de acuerdo con las causas subyacentes del Síndrome de Raynaud secundario y de la severidad de los síntomas.
7. La simpatectomía peri arterial periférica constituye una alternativa eficaz para el manejo de esta patología debido a la baja tasa de complicación en comparación al bloqueo del ganglio estrellado

(cervicotorácico) o a la simpatectomía toracoscópica limitada.

8. Solo un 50% de los pacientes responden a la administración farmacológica. Algunos fracasos se deben a los efectos colaterales y a que ninguno de los fármacos actúa sobre la enfermedad de base.

REFERENCIAS

1. O'Connor C.M. Raynaud's phenomenon. *J. Vasc Nurs* 2001; Sep. 19(3):87-92.
2. Clements P. Musculoskeletal and skin diseases, question and answers about Raynaud's Phenomenon. University of California, Los Angeles, 1996:97.
3. Dowd P., Goldsmith P., et al. Raynaud's phenomenon. *Lancet*, 1995; 346:283-90.
4. Duran M. Enfermedades arteriales de los miembros superiores. *Patol Vasc* 2000; 16(3): 217-23.
5. Brand F.N., Larson M.G., Kannel W.B., McGuirk J.M. The occurrence of Raynaud's phenomenon in a general population: the Framingham Study. *Vasc Med* 1997. 2(4): 296-301.
6. Voulgari P.V., Alamanos Y., Papazisi D., et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Greek population. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(3):206-10.
7. McLafferty R.B., Edwards J.M., Ferris B.L. et al. Raynaud's syndrome in workers who use vibrating pneumatic air knives. *J Vasc Surg* 1999; 30(1):1-7.
8. Palesch Y.Y., Valter I., Carpentier P.H. et al. Association between cigarette and alcohol consumption and Raynaud's phenomenon. *J Clin Epidemiol* 1999; 52(4): 321-8.
9. Caplan O.E. The big chill: diseases exacerbated by exposure to cold. *Can Med Assoc J.* 1999; 160:88. [Medline].
10. Belch J.J., Ho M. Pharmacotherapy of Raynaud's phenomenon. *Drugs* 1996; 52(5): 682-95.
11. Guilmot J.L., Diot E., Lasfargues G., et al. Raynaud's phenomenon and connectiv tissue diseases. *Rev Prat* 1998; 48(15):1647-52.
12. García-Carrasco M., Sisó A., Ramos-Caslas M. y col. El tratamiento del Fenómeno de Raynaud. *Rev. Esp. Reumatol.* 2000; 27(7):322-7.
13. Raja S. Risk-benefit ratio for surgical sympatectomy: dilemmas in clinical decision making. *J Pain* 2000; 4(1): 261-65.
14. Di Lorenzo N., Sica G.S., Sileri P., et al. Thoracoscopic sympatectomy for vasospastic diseases. *JSLs* 1998; 2(3):249-53. [Medline]
15. Morgan R.F., Reisman N.R., Wilgis E.F.S. Anatomic localization of sympathetic nerves in hand. *J Hand Surg.* 1983; 8: 283-288.
16. E.Freire y M.A Camba. Técnicas e indicaciones del bloqueo del ganglio estrellado para el tratamiento del dolor. *Rev. Soc. Esp. Dol.* 2002; 9:328-3327.
17. Brigitta Balogh, M.D., Julia Valencak, M.D., Michael Vesely, M.D., Helmut Gruber, M.D. The Nerve of Henle: An Anatomic and Immunohistochemical Study. *J Hand Surg* 1999; 1103-1108.
18. H.J.Bonjer, J.F.Hamming, N.A.J.J. du Bois. Advantages of limited thoracoscopic sympatectomy. *Surg. endoscopy.* 1996; 10:721-723.
19. Marc A. Valley, M.D., James N. Rogers, M.D., and David W. Gale, M.D. Relief of Recurrent Upper Extremity Sympathetically-Maintained pain with contralateral sympathetic Blocks: for crossover sympathetic innervation. *Journal of pain and symptom Management.* 1995; jul. 10(5).
20. Strickland. James W., *Master Techniques in Orthopaedic Surgery. The Hand.* 1ª ed, editorial, Marban Libros, S.L. Madrid España, 1999; pag. 351-573.
21. Stein. Jay H., *Medicina Interna, 2ª Edición,* Editorial Salvat S.A, Tomo 1, Madrid España. 1987; pag. 571-573.