

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SECRETARÍA DE SALUD

**PERFIL CLÍNICO Y TRATAMIENTO DE LA
POLIARTERITIS NODOSA ANÁLISIS
CUALITATIVO DE LA LITERATURA**

TRABAJO DE TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO

TUTOR DE TESIS

DR. JORGE ZARCO ROMAN

TUTOR METODOLÓGICO

DR. CARLOS JIMÉNEZ GUTIERREZ



MÉXICO, D. F.

2008

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SECRETARÍA DE SALUD

**PERFIL CLINICO Y TRATAMIENTO DE LA
POLIARTERITIS NODOSA ANÁLISIS
CUALITATIVO DE LA LITERATURA**

TRABAJO DE TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO

TUTOR DE TESIS

DR. JORGE ZARCO ROMAN

TUTOR METODOLOGICO

DR. CARLOS JIMÉNEZ GUTIERREZ



MÉXICO, D. F.

2008

PERFIL CLINICO Y TRATAMIENTO DE LA POLIARTRITIS NODOSA.
ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA





DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBÁÑEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JORGE ZARCO ROMAN
TUTOR DE TESIS



DR. CARLOS JIMÉNEZ GUTIERREZ
TUTOR DE TESIS

DEDICATORIA

A Armando

Por enseñarme a luchar con fortaleza y por ser el guía que me lleve a alcanzar la meta propuesta.

A mis padres y hermano

Por ser mis amigos, compañeros y sobre todo la fuerza que me impulsa a continuar en el camino elegido con firmeza y dedicación.

A mis abuelos

Por su cariño y apoyo incondicional

A Patricia, Mario y Víctor

Por su ejemplo, cariño y por la enseñanza de vida que me han dado.

A mis tutores

Que trabajaron con gran vocación para la realización de este trabajo.

INDICE

	Páginas
Antecedentes y Marco Teórico	1-10
Justificación	10 -11
Pregunta de Investigación	11
Objetivos	11
Material y Métodos	11 - 13
Resultados	14 - 78
Discusión	79 – 85
Conclusiones	86 – 88
Anexo 1	89 – 96
Referencias Bibliográficas	97 - 98

1. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

1.1 Aspectos generales de la Enfermedad.

Epidemiología

La Poliarteritis Nodosa es una vasculitis poco frecuente. Su incidencia anual es de 2 a 9 casos por millón y tiene una prevalencia de 6.3 por 100,000 habitantes, esta cifra es mayor en poblaciones endémicas de Hepatitis B, como en Alaska donde se reportan 77 casos por millón.

Puede presentarse a cualquier edad, sin embargo tiene su pico de incidencia en la edad adulta entre los 40 y 50 años, en población pediátrica es rara sin embargo se presenta con mayor frecuencia entre los 9 y 10 años. Es mas frecuente en hombres que en mujeres con una relación 2:1.

No se ha identificado una asociación genética clara sin embargo se ha observado que mas del 1% de los pacientes con Fiebre del Mediterráneo desarrollan Poliarteritis Nodosa asociándose con un mejor pronóstico. (1,2,4,5,6)

Definición

La Poliarteritis Nodosa (PAN) es una patología poco común, definida en 1994 como una vasculitis necrosante sistémica que afecta arterias de mediano y pequeño calibre sin glomerulonefritis, ni vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas. Las lesiones son generalmente segmentarias e histopatológicamente hay proliferación de la íntima, necrosis fibrinoide, trombosis, isquemia e infarto en grados variables. La PAN carece de síntomas o signos patognomónicos, presenta manifestaciones clínicas diversas que pueden afectar cualquier órgano en grado variable. (1,2)

Historia

Fue la primera vasculitis no infecciosa descrita y estudiada en detalle hace mas de un siglo. El primer caso fue descrito en 1852 por Karl Rokitansky, sin embargo fue hasta 1866 cuando Adolf Kussmaul y Rudolf Maier describieron una vasculitis sistémica necrosante denominándola Periarteritis nodosa y en 1922 Friedrich Wohlwill introdujo el termino Poliarteritis nodosa microscópica. El nombre poliarteritis nodosa aguda fue introducido por Enrico Ferrari en 1903 observando que la enfermedad tenia un curso agudo y enfatizó que la lesión vascular afectaba la capa adventicia y la media. La vasculitis necrosante confinada a la piel sin manifestaciones sistémica fue descrita en 1951 por Slinger y Starck

Desde sus inicios se describieron 5 teorías en cuanto a la patogenia de la PAN. Inicialmente algunos autores como Kussmaul, Schmorl y Versé asociaron a la enfermedad con la presencia de Sífilis sin embargo ninguno de ellos pudo demostrar la presencia de esta. La segunda teoría se refería a la presencia de factores mecánicos como hipertensión o debilidad congénita de la capa elástica de los vasos. Ferrari propuso una tercer teoría en la cual sustancias tóxicas como el alcohol condicionan debilidad de las paredes arteriales causando la enfermedad. Recientemente algunos autores asociaron a la PAN con la presencia de bacterias como el Streptococcus y el Staphylococcus aureus, que causarían la enfermedad arterial por efecto directo o por liberación de toxinas. A partir de 1903 varios autores exploraron una quinta teoría basada en el concepto de hipersensibilidad como la causa de la PAN.

En 1926 William VonGlahn y Alwin Pappenheimer describieron las diferencias en la patología vascular de la PAN en comparación con la fiebre reumática, notando que la presencia de trombosis y aneurismas en la PAN que no se encontraban en la fiebre reumática. Ross Paul reconoció que la PAN se relacionaba con el desarrollo de hepatitis. En 1970 David J. Gocke demostró la presencia de antígeno de superficie de Hepatitis B e IgM en las arterias de un paciente con PAN. Posteriormente otros virus se describieron en asociación con esta patología entre los que se encuentran el Virus de Hepatitis A, Hepatitis C, Citomegalovirus y Parvovirus entre otros. (3)

Clasificación

Los criterios de Chapel Hill publicados en 1994 incluye dos tipos diferentes de PAN la clásica y la poliangeitis microscópica. Esta clasificación se realizó de acuerdo a la experiencia en pacientes adultos basada en el tamaño del vaso afectado pero se ha probado que es poco satisfactoria cuando es aplicada a población pediátrica. (7)

Recientemente para población pediátrica se ha categorizado a la PAN en cuatro grupos:

- I. Poliarteritis cutánea
- II. Poliarteritis microscópica
- III. Poliarteritis nodosa clásica asociada a Hepatitis B
- IV. Poliarteritis Nodosa Sistémica

Poliarteritis Cutánea.- Esta se caracteriza por estar limitada a la piel con afección en mayor o menor grado de articulaciones y sistema neuromuscular. Tiene un curso benigno con exacerbaciones y remisiones que no comprometen la vida del paciente. Algunos autores han referido que la PAN cutánea constituye un estadio en el desarrollo de la PAN sistémica, debido a que se ha descrito progresión de las lesiones cutáneas a una forma sistémica. La causa es desconocida, sin embargo se ha postulado que puede estar causada por inmunocomplejos ya que se ha observado la presencia de complejos inmunes circulantes, así como depósitos de IgM y C3 en las lesiones.

Se ha asociado a otras patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias, e infecciones por VIH así como parvovirus B19. En población pediátrica se ha reportado su asociación con la infección por estreptococo con elevación de títulos de antiestreptolisinas y antihialuronidasa.

Afecta predominantemente extremidades, tronco, cabeza, cuello y glúteos, presentando nódulos subcutáneos rojizos de 0.5 a 3 cm de diámetro dolorosos que pueden agruparse y formar áreas de livedo reticularis hasta en el 80% de los casos. LA afección neuromuscular se encuentra en el 50% de los casos presentando mialgias o neuropatía periférica. El 50% de los pacientes presentan artralgias.

El diagnóstico definitivo se realiza con el estudio histológico en la cual se puede observar vasculitis leucocitoclástica con necrosis fibrinoide, destrucción de la lámina elástica, tendencia a la formación de trombos y obstrucción laminar. (8,9,10,11,12,13,14,15)

Poliarteritis Microscópica.- Los ANCA contribuyen al proceso inmune e inflamatorio de esta vasculitis. Se clasifican en dos grupos (perinucleares y citoplasmáticos) dependiendo de su

fluorescencia, observando que en la PAN se encuentran involucrados los ANCA perinucleares (P-ANCA). Se ha observado que los Anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilo (ANCA) son positivos en pacientes con Poliangiitis Microscópica en el 80 a 85% de los casos. (16)

Poliarteritis Asociada a Virus de Hepatitis B.- En esta variedad de la enfermedad se encuentra presente el antígeno de superficie del virus de Hepatitis B (HBsAg) en los pacientes, contribuyendo a la patogenia de esta, la presencia de complejos inmunes circulantes, se asocia con un buen pronostico en cuanto a la vasculitis, sin embargo son pacientes que tienden hacia la cronicidad de la infección por Hepatitis.

Diagnóstico

El Colegio Americano de Reumatología (Cuadro 1) publicó en 1990 los criterios para el diagnóstico de la PAN con una sensibilidad y especificidad del 80% en adultos, estos criterios aún no han sido validados en niños, para los cuales se han propuesto criterios por el grupo de Ozen (Cuadro 2) los cuales tienen aun que ser validados para tener mejor especificidad. (17,18)

La presencia de tres o mas de los siguientes criterios tienen una sensibilidad de 82.2% y una especificidad de 88.6% (4)

Cuadro 1. COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA Criterios para la clasificación de la PAN.
Pérdida de peso de 4Kgs o mas
Livedo Reticular
Dolor espontáneo o a la palpación en testiculos
Mialgias, debilidad o dolor de piernas a la palpación
Mononeuropatía o polineuropatía
Presión diastólica > 90mmHg
Incremento de BUN o creatinina
Virus de Hepatitis B
Anormalidades arteriográficas
Biopsias de arterias de calibre fino o mediano que contienen polimorfonucleares

Definición de los criterios de la PAN

Pérdida de peso: Se refiere a la pérdida de 4 kg o más desde el inicio de la enfermedad y que no es asociado a otros factores

Livedo reticular: Patrón reticular moteado en la piel en extremidades o hemicuerpo superior

Dolor en testículos: Dolor espontáneo o a la palpación en los testículos que no es causado por infección, traumatismo y otros cuadros

Mialgias, debilidad o dolor de piernas a la palpación: Mialgias difusas (después de excluir las de la cintura escapular y pélvica) o debilidad de músculos o dolor de músculos de la pierna a la palpación

Mononeuropatía o polineuropatía: Aparición de mononeuropatía, mononeuropatía múltiple o polineuropatía

Hipertensión: Presencia de tensión arterial diastólica mayor de 90mmHg

Incremento de BUN o creatinina: Incremento de BUN por arriba de 40mg/dl o creatinina por arriba de 1.5mg/dl no debido a deshidratación u obstrucción

Virus de Hepatitis B: Presencia de antígeno de superficie de Hepatitis B o anticuerpos en suero.

Anormalidades arteriográficas: Arteriograma que indica aneurismas u oclusiones de arterias viscerales que no provienen de aterosclerosis; displasia fibromuscular o causas no inflamatorias

Biopsia de arterias de pequeño o mediano calibre: Cambios histológicos que denotan la presencia de granulocitos o polimorfonucleares en la pared arterial.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la toma de biopsia del sitio afectado sin embargo errores y dificultades en la toma de esta pueden afectar su resultado.

La angiografía ayuda a confirmar la sospecha diagnóstica, cuando la biopsia no es concluyente. Los hallazgos incluyen aneurismas, ectasia y enfermedad oclusiva presentándose en el 40 a 90% de los pacientes, predominantemente en arterias viscerales pero también en arterias de las extremidades y en ramas pequeñas de la aorta. Otras vasculitis pueden tener alteraciones angiográficas similares, por lo que la correlación con las manifestaciones clínicas es importante.

En un estudio realizado por Stanton y Friese en el 2000 se observó que de un total de 56 pacientes 61% presentaba lesiones aneurismáticas y 98% lesiones oclusivas entre las que se encontraban irregularidades luminales y estenosis. (19)

Cuadro 2. Criterios para el diagnóstico de PAN en niños

Criterios mayores

- Insuficiencia renal
- Alteraciones músculo-esqueléticas

Criterios Menores

- Alteraciones cutáneas
- Manifestaciones gastrointestinales
- Neuropatía periférica
- Afección del SNC
- Hipertensión
- Manifestaciones cardíacas
- Afección pulmonar
- Síntomas constitucionales
- Elevación de reactantes de fase aguda
- Presencia de antígeno de superficie de Hepatitis B

Diagnóstico Diferencial

Múltiples enfermedades del tejido conectivo deben ser consideradas para el diagnóstico diferencial de la PAN ya que no presenta datos clínicos patognomónicos sin embargo usualmente pueden ser diferenciados por la presencia de autoanticuerpos los cuales se encuentran ausentes en la PAN y otros criterios que están presentes en las diferentes enfermedades. (1,2)

Cuadro 3. Diagnóstico Diferencial de la PAN

Enfermedades sistémicas asociadas con autoinmunidad

- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad mixta del Tejido Conectivo
- Síndrome Antifosfolípidos
- Artritis Reumatoide
- Enfermedad de Still

Vasculitis sistémicas

- Granulomatosis de Wegener
- Poliangeitis microscópica
- Síndrome de Churg-Strauss
- Crioglobulinemia
- Vasculitis aisladas de nervios periféricos

Infecciones

- Endocarditis
- Infecciones micóticas (Histoplasmosis, Coccidioomicosis, blastomicosis)

Misceláneos

- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Sarcoidosis
- Eritema nodosa
- Displasia fibromuscular
- Linfoma

Cuadro Clínico

La Poliarteritis Nodosa es una enfermedad heterogénea, con un cuadro clínico que puede manifestarse a nivel de cualquier órgano, esto depende de la severidad y extensión de la enfermedad oclusiva que puede ser desde una forma limitada hasta una falla orgánica fulminante. Las manifestaciones iniciales varían en cada paciente pero la mayoría presentan síntomas generales como fiebre, pérdida de peso y malestar general. (4,20)

Los síntomas a nivel del sistema nervioso son comunes causando morbilidad importante, se han reportado síntomas neurológicos entre el 14 y 72% de los pacientes (ver cuadro 4), la afección a nivel del sistema nervioso periférico es más frecuente (60%) en comparación con los síntomas del sistema nervioso central (40%). Dentro de las manifestaciones del Sistema nervioso periférico la mononeuropatía múltiple es el síntoma más frecuente presentándose hasta en el 70% de los casos. Los signos motores y periféricos son asimétricos y afectan sobre todo a los miembros inferiores. (21,22,23,24,25,26)

Cuadro 4. Síntomas neurológicos	
<i>Síntoma</i>	<i>Porcentaje</i>
Neuropatía periférica	67
Cefalea	30
Retinopatía	29
Encefalopatía difusa	16
Infartos focales	14
Afección en nervios craneales (II, IV, VI, VII, VIII)	9
Crisis convulsivas	7
Miopatía	6
Hemorragia Subaracnoidea	1

Los Síntomas Gastrointestinales ocurren aproximadamente en el 50% de los pacientes con PAN, es difícil su diagnóstico ya que la mayoría de los síntomas puede simular a otras patologías comunes. Dentro de los síntomas principales se encuentran: Dolor abdominal postprandial relacionado a angina hasta en 34%, sangrado de tubo digestivo y perforación intestinal, aunque también se puede presentar como apendicitis o colecistitis. (27,28,29,30)

Levine y Hellman en el 2002 publicaron una serie de 24 pacientes con PAN en la cual observaron que el 44% presentaban manifestaciones gastrointestinales de estos 13 pacientes desarrollaron datos de abdomen agudo requiriendo tratamiento quirúrgico el 92% de ellos ya sea al diagnóstico o durante su seguimiento. La presencia de dolor abdominal fue el síntoma más común seguido de náuseas, vómito, melena, hematoquezia, diarrea y constipación. Así mismo se presentaron 8 casos de infarto o perforación intestinal así como 4 rupturas de aneurismas. La mortalidad de los pacientes con abdomen agudo fue del 23% y del 9% en los pacientes que presentaban síntomas gastrointestinal sin abdomen agudo. Concluyendo que las complicaciones gastrointestinales son una causa substancial de morbimortalidad. (31)

Las manifestaciones renales se presentan en el 40% de los pacientes, esta puede deberse a infartos renales de manera que pueden presentarse oliguria y anuria. Así mismo puede existir estenosis uretral como consecuencia de vasculitis periuretral. Se han descrito casos de ruptura renal bilateral en pacientes con PAN. (32)

La frecuencia de manifestaciones cardiovasculares va del 0 al 86% en diferentes series, las principales manifestaciones incluyen pericarditis, infarto, alteraciones electrocardiográficas e insuficiencia cardiaca congestiva. En 1997 Güñal publicó una serie de 15 niños con PAN en la cual se observó que 5 pacientes presentaban manifestaciones cardiacas entre las que se encontraban pericarditis, arritmias y falla cardiaca. (33, 34)

Las manifestaciones cutáneas son frecuentes en los pacientes con PAN presentándose hasta en el 60% de ellos, entre estas se encuentran livedo reticularis, nódulos, pápulas, úlceras e isquemia digital. Las artralgias de grandes articulaciones como tobillos y hombros se presentan hasta en el 50% de los pacientes, sin embargo la presencia de sinovitis es rara. (4)

Otra manifestación es la orquitis que se presenta hasta en el 36% de los pacientes que cursan con PAN asociada a Hepatitis B, así mismo puede encontrarse afección a nivel del epidídimo, sin embargo esta se encuentra normalmente como hallazgo en la necropsia. (35)

Hallazgos de laboratorio

No existe ningún dato en los estudios de laboratorio que sea característico de la PAN, sin embargo se pueden encontrar alteraciones que ayudan a caracterizar a la enfermedad como un proceso inflamatorio.

Cuadro 5. Estudios de laboratorio	
Estudio	Resultado
Biometría hemática completa	- Anemia normocítica, normocrómica - Leucocitosis moderada ($18 \times 10^9/L$) - Trombocitosis ($400 \times 10^9/L$)
Pruebas de funcionamiento renal	- Elevación de Creatinina sérica - Proteinuria (Rango nefrítico) - Hematuria
Pruebas de funcionamiento Hepático	- Elevación moderada de transaminasas séricas
Reactantes de fase aguda	- Elevación de velocidad de sedimentación glubular y Proteína C reactiva
ANA	- Negativo
Anticuerpos anti-Ro, LA y Sm	- Negativo
Factor reumatoide	- Negativo
C3 y C4	- Elevados
ANCA	- Títulos bajos de P-ANCA
Serología de hepatitis B y C	- Positiva en menos del 10% de los casos

Pronóstico

A inicios de los años 50 el pronóstico de las vasculitis sistémicas mejoró dramáticamente con la introducción del tratamiento con esteroides, aumentando la sobrevida a 5 años del 13 al 57% . Con la introducción de inmunosupresores como la ciclofosfamida la supervivencia aumento al 82% a 5 años. (4)

Se han identificado factores de mal pronóstico basados en una cohorte prospectiva de 342 pacientes con PAN y la mortalidad se incrementaba con la presencia de una de los siguientes 5 características, por lo que es definida como "Five factor score" (ver cuadro 6). Considerando que los pacientes tienen buen pronóstico cuando no presentan ninguno de los siguientes factores. Los pacientes con una puntuación de 0 tienen una mortalidad a 5 años de 12%, con una

puntuación de 1 la mortalidad se eleva a 26% a 5 años y con 2 o mas puntos a 46%. (36,37,38,39)

La mortalidad atribuible a la vasculitis usualmente ocurre en los 6 primeros meses de haber realizado el diagnóstico. Las recaídas en esta patología son poco frecuentes observándose solo en el 10% de los casos.

Sin embargo la morbilidad es alta, ya que las secuelas de la enfermedad se deben en gran parte a la afección vascular.

Cuadro 6. Factores de mal pronóstico “Five Factor Score”

- Síntomas renales (1 punto)
 - Proteinuria <1 gr/día
- Creatinina >120 μ mol/L (1 punto)
- Involucro gastrointestinal (1 punto)
 - Hemorragia gastrointestinal
 - Perforación intestinal
 - Pancreatitis
- Involucro Sistema Nervioso Central (1 punto)
- Cardiomiopatía relacionada con vasculitis (1 punto)

1.2 Consideraciones generales del Tratamiento de la Poliarteritis Nodosa.

El tratamiento de la Poliarteritis Nodosa se ha establecido de manera empírica basándose en estudios retrospectivos así como en casos anecdóticos.

Desde la introducción de los esteroides en 1950 el pronóstico de la PAN mejoró dramáticamente aumentando la sobrevida a 5 años del 10% en los años cincuentas a mas del 55% en los años setentas. La sobrevida mejoró aún mas con la introducción del tratamiento inmunosupresor (Azatioprina o Ciclofosfamida). Con el tratamiento convencional (ciclofosfamida y esteroides) el pronóstico mejoró a 82% de sobrevida. (40,41)

1.2.1 Tratamiento de PAN no asociada a infección

Esteroides

La administración de pulsos de metilprednisolona es el paso inicial de tratamiento de esta vasculitis dada su rápida acción y pocos efectos adversos. La dosis empleada usualmente es de 15mg/kg intravenoso repitiendo a intervalos de 24 hrs por 1 a 3 días. La dosis de tratamiento se

ha establecido de manera empírica y se ha observado que dosis menores a 1,000mg son efectivas.

La elección del tratamiento de primera línea debe establecerse dependiendo de los factores de severidad así como por los factores pronósticos, establecidos por el "Five Factor Score (FFS)". Es posible que pacientes con FFS de 0 puedan ser tratados únicamente con prednisona, dejando a la ciclofosfamida como tratamiento de segunda línea en caso de actividad persistente o recaída.

Ciclofosfamida

La administración de Ciclofosfamida (CFM) en pacientes con mal pronóstico (FFS >1) es preferible en bolos que por vía oral, ya que se obtiene una respuesta mas veloz al administrar este medicamento por vía intravenosa.

La Ciclofosfamida vía oral se ha empleado cuando el régimen intravenoso ha fallado en el control de la enfermedad o cuando existe recaída en los primeros 6 meses de tratamiento. De manera controversial se ha observado que la administración intravenosa de la CYC no es efectiva después de presentar falla al tratamiento administrado vía oral.

El número y frecuencia de ciclos de CYC deben ajustarse dependiendo de las condiciones del paciente, así como de la función renal, hematológica y la respuesta a la tratamiento con terapias previas.

La dosis inicial va de 0.5grm² a 1 grm² con intervalos de 1 semana a 1 mes. Dosis altas del medicamentos deben ajustarse dependiendo de la función renal del paciente. Así mismo para reducir los efectos adversos se emplea hiper hidratación y Mesna.

Dentro de los efectos adversos mas importantes se encuentran cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, supresión de médula ósea, falla ovárica y neoplasias (relacionado con dosis acumulativas de CYC).

Plasmaféresis

No existe evidencia para el empleo de plasmaféresis al momento del diagnóstico de PAN no asociado a infección por Virus de Hepatitis B aun en pacientes con mal pronóstico. Sin embargo se ha empleado como tratamiento de segunda línea para PAN refractaria al tratamiento convencional, demostrando su utilidad para el tratamiento de PAN asociada a infección por VHB (41)

1.2.2 Tratamiento de PAN asociada a infección por Virus de Hepatitis B

En el caso de infección por Virus de Hepatitis B (VHB) se ha observado que los esteroides y los agentes inmunosupresores tienen efectos deletéreos y puede haber un aumento de la replicación viral. Sin embargo proporcionan mejoría en cuanto a los síntomas de la vasculitis. Aun que también se ha observado que facilita la cronicidad de la infección y su progresión a cirrosis.

Dado que se ha demostrado la eficacia de los agentes antivirales y la plasmaféresis en el tratamiento de la infección por VHB se han empleado estas dos terapias en los paciente con PAN.

La secuencia del tratamiento se basa en iniciar con esteroides para control de las manifestaciones de PAN que pueden poner en peligro la vida del paciente y posteriormente emplear plasmaféresis. La combinación de agentes antivirales como vidarabina, interferon alfa-2b han mostrado buenos resultados en el control de la enfermedad. Obteniendo una sobrevida a 10 años de 83%.

El tratamiento de la PAN normalmente es de 1 año y de 3 meses cuando la patología se asociada a infección por VHB. (41)

2. JUSTIFICACIÓN

La Poliarteritis Nodosa es una enfermedad poco frecuente sobre todo en población pediátrica, en México se desconoce su incidencia. El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de tercer nivel por lo que se considera un centro de referencia nacional de esta y otras patologías que afectan a la población infantil y adolescente. En el servicio de Medicina Interna en los últimos 10 años se tienen registrados 16 casos, de los cuales la mayor parte correspondió a PAN clásica, solo un caso de la forma cutánea y uno de poliangeitis microscópica, existiendo una mortalidad del 12.5%, lo que nos habla de la baja incidencia así como de su alto índice de mortalidad y discapacidad.

Existe poca información acerca de la historia natural de la PAN; la información disponible esta basada en reportes y seguimientos de casos clínicos. El Colegio Americano de Reumatología publicó en 1990 criterios para la clasificación de este padecimiento, sin embargo estos fueron ideados para reclutar pacientes e incluirlos en estudios epidemiológicos. La disponibilidad de este tipo de información es de gran utilidad para los clínicos ya que les permite tomar decisiones clínicas sobre la propia historia natural de la enfermedad .

El grupo de Ozen en 1994 publicó criterios diagnósticos para la población pediátrica, sin que aun estos criterios estén validados. Así mismo se desconoce con exactitud la patogenia de esta enfermedad asociándose a varios factores, sin embargo no se ha establecido claramente la etiología de este padecimiento, existiendo aun controversia en su clasificación y diagnóstico.

A nivel mundial existe únicamente un grupo colaborativo francés, para el estudio de esta patología, este grupo es el único que ha realizado ensayos clínicos aleatorizados (ECAS) con un tamaño de muestra grande evaluando la eficacia de algún tratamiento y el pronóstico de esta enfermedad.

El tratamiento de la PAN se basa en el empleo de esteroides e inmunosupresores como ciclofosfamida, sin embargo este se ha establecido en estudios retrospectivos, existiendo poca información valida sobre el tratamiento de esta patología.

En población pediátrica, no se ha realizado ningún estudio epidemiológico o experimental (cohorte o ensayo clínico aleatorizado) que evalúe la efectividad del tratamiento, así como los efectos secundarios a corto y largo plazo; por ello, la información disponible sobre tratamientos se toma y extrapola de los estudios realizados en población adulta.

De acuerdo a las estrategias del Programa de Acción Investigación en Salud (PAIS) que busca vincular el que hacer de los investigadores a las prioridades nacionales de salud así como mejorar la calidad de las publicaciones científicas nacionales. Las enfermedades como la

Poliarteritis Nodosa no se considera prioritaria para el desarrollo de investigación, ya que su incidencia y prevalencia en nuestra población es baja.

De acuerdo a la Ley General de Salud que establece el derecho a la protección de la salud de la población, tampoco incluye ningún apartado específico que haga referencia a enfermedades poco frecuentes del tipo de las vasculitis.

Dentro de la misión y la visión del INP que a la letra señalan : Visión “ Desarrollar modelos de atención a la infancia, adolescencia a través de la investigación científica básica, clínica y epidemiológica, aplicada a las necesidades priorizadas de la población a través de la formación y desarrollo de recursos humanos de excelencia para la salud así como de la asistencia en salud, con gran calidad y constituyendo un modelo de atención de gran calidad” y la Misión “ser la institución líder en investigación con alto rigor científico, en la formación de recursos humanos de alta calidad y los modelos de atención a la salud de la infancia y adolescencia que impacte en los indicadores básicos de salud en la disminución de los problemas relacionados con el rezago social y que priorice el ataque oportuno a los factores causales de los factores emergentes debiéndose mantener a la vanguardia en la formación de personal de salud y en los métodos y procedimientos de alta calidad.”

Los padecimientos raros y poco frecuentes, tienen su indicación en las dificultades de establecer un diagnóstico certero, uso de pruebas diagnósticas validadas, invasivas y altamente costosas, tratamientos que siendo de gran efectividad en otras enfermedades, no se sabe con exactitud su eficacia y efectividad en estas y muy rara vez existe un programa institucional de seguimiento a la población pediátrica y adolescente afectada.

El estudio intencionado de este tipo de padecimientos debe contribuir a la generación de conocimiento científico sobre la historia natural de la enfermedad que impacte en la toma de decisiones en la atención clínica y a la formación especializada del personal médico-pediátrico. Así mismo, deben contribuir a impulsar a la adopción del expediente clínico institucional, a la generación de bases de datos de enfermedades raras con un alto rigor en la calidad del registro a nivel institucional y nacional, propiedad intelectual de la secretaria de salud, a la que todo profesional de salud tenga acceso gratuito.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil clínico de la PAN y tratamiento idóneo de la Poliarteritis Nodosa?

4. OBJETIVOS

- Describir el perfil clínico de la PAN
- Describir el uso de los Esteroides e Inmunosupresores para el manejo de la PAN

5. MATERIAL Y METODOS

5.1 Estrategia de Búsqueda de la Información

Se realizará una búsqueda de la literatura en las bases de datos más relevantes como MEDLINE, PubMed, EMBASE, Clinical Trials Registered, LILACS, ARTEMISA, IMBIOMED y Biblioteca Cochrane.

Las palabras utilizadas son: polyarteritis nodosa, poliarteritis nudosa, poliarterite nodosa, poliarteritis esencial, arteritis necrotizante, periarteritis nudosa, hepatitis B, anticuerpos antineutrófilos y Poliarteritis cutánea.

Los limitadores de la búsqueda fueron: humanos, sin limitación de idioma o edad, buscando inicialmente estudios clínicos aleatorios y posteriormente sin limitación en este sentido.

Diseños de estudios: Se incluirán todos los artículos cuyo diseño sea estudios clínicos aleatorios, observacionales y series de casos.

Período de búsqueda: de 1990 al 2006.

5.2 Criterios de selección de los estudios.

5.2.1 Criterios de Inclusión

Tipos de estudios y participantes. Dado que en la literatura científica existe muy poca información sobre el tratamiento de la PAN, y que no existen estudios prospectivos aleatorios publicados en población pediátrica, se incluirán todos los artículos sobre el tratamiento de esta patología en cualquier edad desde 1990 hasta 2006, con el fin de analizar toda la información disponible. Así mismo se incluirán todos los artículos referentes a las manifestaciones clínicas de la patología ya sean retrospectivos o reportes de casos.

5.2.2 Criterios de Exclusión

Se excluirán los artículos en los cuales los pacientes participantes cursen con otros tipos de vasculitis no asociados a PAN, así como estudios en los que incluyan pacientes en los cuales el diagnóstico de PAN no se haya realizado en base a biopsia o arteriografía

5.3 Tipo de intervención

Se incluirán todas las formas de tratamiento reportadas para PAN no asociada a infección, asociada a Infección por Virus de Hepatitis B o Poliarteritis Cutánea. Así como todos los artículos referentes a manifestaciones de la PAN a nivel de cualquier órgano o sistema y a cualquier edad.

5.4 Calidad Metodológica

Se llevará a cabo la evaluación de la calidad metodológica de los artículos en texto completo seleccionados utilizando la escala de Jadad ⁽⁴²⁾ para estudios clínicos aleatorios y Jovell ⁽⁴³⁾ para estudios observacionales (Cuadro 7 y 8).

Cuadro 7. Escala de Jadad

- | |
|---|
| 1.¿El estudio fue descrito como aleatorizado? |
| 2.¿Se describe el método para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado? |
| 3.¿El estudio se describe como doble ciego? |
| 4.¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado? |
| 5.¿Existió una descripción de las pérdidas y retiradas? |

Escala de Jovell

Cuadro 8	
Diseño de Estudio	Jovell
Revisión Sistemática c/s meta análisis	I Adecuada
Ensayos Clínicos Aleatorizados	II adecuada III Buena-Reg
Ensayos Clínicos s/Aleatorización	IV Buena-Reg
Ensayos Clínicos no aleatorizados retrospectivos	V Regular
Estudios Longitudinales	VI Regular
Casos Control	VII Regular
Estudios Transversales	VIII Pobre
Series Clínicas sin grupo control	VIII Pobre
Comités de Expertos	VIII Pobre
Conferencias de Consenso	VIII Pobre
Experiencia Clínica	IX Pobre
Anécdotas Clínicas	IX Pobre

La síntesis de la literatura se realizó en cuadros diseñados en el programa Word para Windows 2005. Todas las variables, a través de las cuales se resumió la información, fueron definidas de forma arbitraria por los autores (alumna y tutores) de este trabajo (Cuadro 9).

Cuadro 9. Variables de estudio para la síntesis de la información

1. Autores
2. Año de publicación
3. País
4. Características de la Población
5. Número de sujetos
6. Etiología
7. Pruebas diagnósticas
8. Pronóstico
9. Medidas preventivas
10. Diseño del estudio
11. Número de sujetos
12. Aleatorización
13. Método de Aleatorización
14. Tratamiento
15. Cegamiento
16. Método de cegamiento
17. Eliminación (Perdidas y Retiradas)
18. Nivel de gradiente científico
19. Resultados
20. Conclusiones
21. Limitaciones del estudio
22. Direcciones futuras de investigación

6. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos en función del tipo de estudio analizado, en el siguiente orden.

Sección 1

Estudios Clínicos Aleatorios.

Sección 2

Descripción de los artículos de acuerdo a la Historia Natural de la Poliarteritis Nodosa

- Poliarteritis Nodosa Cutánea
- Poliarteritis Nodosa Asociada a Virus de Hepatitis B
- Poliarteritis Nodosa con afección gastrointestinal
- Poliarteritis Nodosa con afección en Sistema Nervioso Central y Periférico
- Poliarteritis Nodosa con afección renal
- Poliarteritis Nodosa con afección cardiovascular
- Poliarteritis Nodosa con asociación a Fiebre Familiar del Mediterráneo
- Poliarteritis Nodosa y Criterios de Clasificación
- Poliarteritis Nodosa y Herramientas Diagnósticas
- Poliarteritis Nodosa y Pronóstico

SECCION 1. DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS CLINICOS ALEATORIOS.

Se incluyen 8 artículos de los cuales 7 fueron realizados por el grupo francés encabezado por el Dr. Guillevin y uno fue realizado por Adu D. en Birmingham.

En 1994 se desarrolló el grupo de estudio cooperativo de Poliarteritis Nodosa por un grupo de expertos franceses en la materia, quienes han realizado la mayoría de los estudios clínicos aleatorios publicados hasta la fecha.

El primer artículo fue publicado en 1991 con pacientes reclutados de entre 1980 y 1983, el segundo publicado en 1992 con pacientes de 1983 a 1988, el tercer artículo se publicó en 1994, el artículo de 1995 tenía pacientes reclutados entre 1989 y 1993, en 1997 se realizaron 2 estudios el segundo por el grupo francés con pacientes reclutados entre 1989 y 1993, en el estudio publicado en 2001 los pacientes incluidos fueron reclutados entre 1980 y 1993, el último estudio fue publicado en 2003, con un periodo de realización de 1994 a 2000.

Los 8 artículos son estudios clínicos aleatorios, en los cuales se incluyeron pacientes de ambos sexos con edades de 15 a 75 años, en los cuales se realizó el diagnóstico de Poliarteritis Nodosa con o sin factores de mal pronóstico y que tuvieran o no infección por virus de Hepatitis B. El número de pacientes incluidos fueron entre 25 y 278.

En 7 artículos se realizó aleatorización de los sujetos de estudio, especificando el método de realización en 6 de estos. En 4 la aleatorización se llevó a cabo por personal del centro de coordinación, en uno por números aleatorios generados por computadora y en otro se asignaron consecutivamente en 4 grupos de estudio.

En el artículo de 1991 de Guillevin el tratamiento fue el siguiente: grupo A consistió en prednisona a 1 mg/kgd por 2 meses y plasmaféresis 13 durante 6 meses y el grupo B en prednisona 1 mg/kgd por 2 meses, plasmaféresis 13 en 6 meses y ciclofosfamida 2 mg/kgd por 1 año. En 1992 Guillevin comparó prednisona 1 mg/kgd por 1 mes, plasmaféresis y en caso de falla al tratamiento ciclofosfamida 2 mg/kgd contra prednisona 1 mg/kgd y en caso de falla al tratamiento prednisona 2 mg/kgd. El estudio de Générat de 1994 comparó metilprednisolona 15 mg/kgd por 3 días, prednisona 1 mg/kgd por 6 semanas y ciclofosfamida 0.6g/m² mensualmente contra el mismo tratamiento con realización de plasmaféresis 3 sesiones por semana por 3 semanas. En 1995 Guillevin comparó metilprednisolona a 15mg/kgd por 3 días, prednisona 1 mg/kgd por 1 mes y ciclofosfamida 0.6mg/m² 1 vez por mes por 1 año con el mismo tratamiento mas plasmaféresis 9 en tres semanas. Adu en 1997 comparó pulso de ciclofosfamida y prednisolona IV a los 0,2 y 4 meses de tratamiento contra prednisolona, ciclofosfamida oral y azatioprina. Y Gayraud comparó prednisona 1 mg/kgd por 1 mes y ciclofosfamida 2mg/kgd por 12 meses contra prednisona 1 mg/kgd por 1 mes y pulso mensual de ciclofosfamida a 0.6gm² por 12 meses.

En el 2000 Gayraud comparó 4 grupos de tratamiento el 1 incluía pacientes sin Hepatitis B que recibieron tratamiento con esteroides, plasmaféresis y ciclofosfamida a 2mg/kgd por 1 año, el grupo 2 consistió esteroides y plasmaféresis aleatoria, el grupo 3 esteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis y el grupo 4 incluía pacientes con infección por Hepatitis B en los cuales el tratamiento consistió en esteroides, plasmaféresis y un agente antiviral (vidarabina o interferon alfa). En el 2003 Guillevin comparó metilprednisolona 15 mg/kgd por 3 días, prednisona 1 mg/kgd por 3 semanas y 6 pulsos de ciclofosfamida contra el mismo manejo con 12 pulsos de ciclofosfamida.

Ningún artículo se realizó de manera ciega y ni se especificó si existieron pérdidas o retiradas durante la realización del estudio.

En cuanto a las conclusiones en 1991 Guillevin refiere que la asociación entre ciclofosfamida, esteroides y plasmaféresis reducen la incidencia de recaídas y mejoran la respuesta al tratamiento. En 1992 este mismo autor concluye que el tratamiento con prednisona y plasmaféresis no es superior al tratamiento con prednisona sola por lo que no debe emplearse la plasmaféresis de manera sistemática en el tratamiento inicial de la PAN. Este mismo año en otro estudio concluye que la prednisona asociada con ciclofosfamida mejora el control de la enfermedad a pesar de los efectos adversos infecciosos y que el pacientes con PAN asociada a infección por virus de Hepatitis B la primera línea de tratamiento consiste en plasmaféresis y antivirales. En 1994 Généráu concluyo que dosis bajas diarias de ciclofosfamida oral pueden ser de utilidad para el manejo de vasculitis sistémicas cuando la ciclofosfamida IV ha fallado en inducir remisión clínica o cuando ha habido recaídas.

En 1995 Guillevin refiere como en 1992 que el tratamiento con esteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis no es superior al tratamiento con prednisona y ciclofosfamida únicamente por lo que la plasmaféresis no debe ser propuesta como parte del tratamiento inicial de la PAN.

En 1997 Adu concluyó que el empleo de pulsos de ciclofosfamida y esteroides fueron igual de efectivos para inducir remisión que el empleo de ciclofosfamida continua oral y esteroides. Ese mismo año Gayraud recomienda el empleo de ciclofosfamida en pulsos sobre la administración oral por el alto número de efectos adversos.

Gayraud en 2001 refiere que los rangos de sobrevida en pacientes severamente enfermos fueron mejores cuando recibían ciclofosfamida como tratamiento de primera línea. Y en el 2003 Guillevin refiere que el empleo de 6 pulsos de ciclofosfamida es menos efectivo de 12 pulsos para el tratamiento de PAN severa por la presencia de mayor número de recaídas.

Solo 5 estudios refieren sus limitaciones, en todos siendo que el número pequeño de pacientes que se incluyeron no permiten tener conclusiones definitivas.

La direcciones futura de investigación se dirigen hacia el estudio del empleo de dosis menores de ciclofosfamida así como de su empleo en pulsos comparado con la administración oral con el fin de disminuir efectos adversos.

CUADRO 1. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA PAN. ESTUDIOS CLINICOS ALEATORIOS.

<i>Autores</i> <i>Año de publicación / Realización</i> <i>País</i>	<i>Diseño del estudio</i>	<i>Características población</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Aleatorización</i> <i>Método Aleatorización</i>	<i>Tratamiento 1</i>	<i>Tratamiento 2</i>	<i>Cegamiento</i> <i>Método Cegamiento</i>	<i>Eliminación (Pérdidas y retiradas)</i>	<i>Nivel de gradiente científico</i> <i>Escala Jadad</i>
Guillevin L y Cols ¹ 1991 1980-1983 Francia	Estudio Clínico Aleatorio	Pacientes de ambos sexo Edad 15 a 75 años Diagnóstico de PAN	71 pacientes	Si No especifica	<i>Grupo A.-</i> Prednisona 1mg/kgd por 2 meses Plasmaféresis 13 tratamientos durante 6 meses	<i>Grupo B.-</i> Prednisona 1mg/kgd por 2 meses Plasmaféresis 13 tratamiento durante 6 meses Ciclofosfamida 2mg/kgd por 1 año	No	No se especifica Se excluyeron 19 pacientes 10 casos por falla en el tratamiento (9 pacientes del grupo A y 1 del grupo B) y 9 pacientes por efectos adversos del tratamiento (1 grupo A y 8 en grupo B)	1
Guillevin y Cols ² 1992 1983-1988 Francia	Estudio Clínico Aleatorio	Pacientes de ambos sexos Edad 15 a 75 años Diagnóstico de PAN no asociada a VHB	78 Pacientes	Si Asignados por centro de coordinación	<i>Grupo A.-</i> Prednisona 1mg/kgd por 1 mes y Plasmaféresis 12 procedimientos en los primeros 2 meses En caso de falla de tratamiento Ciclofosfamida 2mg/kgd	<i>Grupo B.-</i> Prednisona 1mg/kgd por 1 mes En caso de falla de tratamiento Ciclofosfamida 2mg/kgd	No	No especifica	2

¹ Guillevin L, Jarrousse B, Lhote F, Jais JP et al. Longterm Followup After Treatment of Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Angiitis with Comparison of Steroids, Plasma Exchange and Cyclophosphamide to Steroids and Plasma Exchange. A Prospective Randomized trial of 71 Patients. J Rheumatol 1991;18:567-74

² Guillevin L, Fain O, Lhote F et al. Lack of Superiority of Steroids Plus Plasma Exchange to Steroids Alone in the Treatment of Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome. A Prospective, Randomized Trial in 78 Patients. Arth Rheum 1992;35:208-15

Généreau T y Cols ³ 1994 Francia	Estudio Clínico Alcatatorio	Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de PAN o SCS con factores de mal pronóstico	54 pacientes	No	Grupo A.- Metilprednisolona 15mgkgd por 3 días, posteriormente prednisona 1mgkgd por 6 semanas. Ciclofosfamida mensualmente por 1 año a dosis de 0.60g/m2	Grupo B.- Metilprednisolona 15mgkgd por 3 días, posteriormente prednisona 1mgkgd por 6 semanas. Ciclofosfamida mensualmente por 1 año a dosis de 0.60g/m2. Plasmaféresis 3 sesiones por semana por 3 semanas.	No	No especificado	1
Guillevin L y Cols ⁴ 1995 1989-1993 Francia	Estudio Clínico Alcatatorio	Pacientes de ambos sexos Edad de 16 a 74 años Diagnóstico de PAN con factores de mal pronóstico	62 pacientes	Si Asignado por un investigador del centro de coordinación	Grupo A.- Metilprednisolona 15mgkgd por 3 días Prednisona 1 mgkgd por 1 mes, Ciclofosfamida 0.6mgm2 1 vcz al mes por 1 año	Grupo B.- Metilprednisolona 15mgkgd por 3 días Prednisona 1 mgkgd por 1 mes, Ciclofosfamida 0.6mgm2 1 vcz al mes por 1 año. Plasmaféresis 9 procedimientos en las primeras 3 semanas de tratamiento	No	No especificado	2

³ Généreau T, Lortholary O, Leclercq P, grenet D, Tubéry M, Sicard D, Caubarrère I, Guillevin L. Treatment of Systemic Vasculitis with Cyclophosphamide and Steroids: Daily Oral Low-Dose Cyclophosphamide Administration After Failure of a Pulse Intravenous High-Dose Regimen in Four Patients. B J Rheumatol 1994;33:959-962

⁴ Guillevin L, Lhote F, Cohen P et al. Corticosteroids Plus Pulse Cyclophosphamide and Plasma Exchanges Versus Corticosteroids Plus Pulse Cyclophosphamide Alone in The Treatment of polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome Patients with Factors Predicting Poor Prognosis. A Prospective, Randomized Trial in Sixty-Two Patients. Arth Rheum 1995;38:1638-1645

Adu D y Cols ⁵ 1997 EUA	Estudio Clínico Alcatorio	Paciente de ambos sexos Edad de 15 a 70 años Diagnóstico de vasculitis necrotizante sistémica (Granulomatosis de Wegener, Poliarteritis Nodosa y Poliarteritis microscópica)	54 Pacientes	Si Números alcatorios generados por computadora colocados en sobres cerrados	<u>Grupo PCYP</u> - Pulso de ciclofosfamida y prednisolona intravenoso a los 0, 2 y 4 meses	<u>Grupo CCAZE</u> - Prednisolona, Ciclofosfamida oral, continuo hasta la remisión de la enfermedad y posteriormente Azatioprina	No	No especifica	2
Gayraud M y Cols ⁶ 1997 1989-1993 Francia	Estudio Clínico Alcatorio	Pacientes de ambos sexos Edad de 15 a 75 años Diagnóstico de PAN con factores de buen pronostico	25 pacientes	Si Pacientes alcatorizados por investigadores del centro de coordinación	<u>Grupo A</u> - Prednisona 1 mg/kgd por 1 mes Ciclofosfamida 2mg/kgd por 12 meses	<u>Grupo B</u> - Prednisona 1 mg/kgd por 1 mes Pulso mensual de ciclofosfamida en infusión a 0.6gm ² por 12 meses Profilaxis para cistitis hemorrágica	No	No especifica	2

⁵ Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. Q J Med 1997;90:401-409

⁶ Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, Lhote F, Cacoub P et al. Treatment of Good Prognosis Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome: Comparison of Steroids and Oral or Pulse Cyclophosphamide in 25 Patients. Br J Rheum 1997;36:1290-1297

Gayraud M y Cols ⁷ 2001 1980-1993 Francia	Estudio Clínico Alcatario	Pacientes de ambos sexos Edad de 15 a 75 años	278 Pacientes	Si Alcatarizados consecutivamente en 4 grupos	<u>Protocolo 1.</u> - (PAN sin hepatitis B).- esteroides, plasmaféresis, y Ciclofosfamida 2mgkgd por 1 año <u>Protocolo 2.</u> - (PAN sin hepatitis B).- esteroides y plasmaféresis alcataria	<u>Protocolo 3 .</u> - (PAN sin hepatitis B con y sin factores de mal pronóstico).- Esteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis <u>Protocolo 4 .</u> - (PAN con Hepatitis B).- Esteroides, plasmaféresis y antiviral (vidarabina e interferon alfa)	No	No especifica	2
Guillevin L y Cols ⁸ 2003 1994-2000 Francia	Estudio Clínico Alcatario	Pacientes de ambos sexos Edad de 15 a 75 años Pacientes que tengan al menos 1 factor de mal pronóstico y que no hallan recibido tratamiento previo	65 Pacientes	Si La alcatarización fue centralizada por el centro de coordinación	<u>Grupo A.</u> - Corticoesteroides en pulsos de 15mgkgd por 3 días y posteriormente 1 mgkgd de manera oral por 3 semanas 6 pulsos de ciclofosfamida	<u>Grupo B.</u> - Corticoesteroides en pulsos de 15mgkgd por 3 días y posteriormente 1 mgkgd de manera oral por 3 semanas 12 pulsos de ciclofosfamida	No	No especifica	2

⁷ Gayraud M, Guillevin L, Toumelin P, Cohen P, Lhote F et al. Long-Term Followup of Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, and Churg-Strauss Syndrome. Analysis of Four Prospective Trials Including 278 Patients. Art Rheum 2001;44:666-675

⁸ Guillevin L, Cohen P, Mahr A, Arcne JP, Mouthon L et al. Treatment of Polyarteritis Nodosa and Microscopic Polyangiitis UIT Poor Prognosis Factors: A Prospective Trial Comparing Glucocorticoids and Six or Twelve Cyclophosphamide Pulses in Sixty-Five Patients. Art Rheum 2003;49:93-100

<i>Autores</i> Año de publicación / Realización País	Resultados	Conclusiones
Guillevin L y Cols ⁽¹⁾ 1991 1980-1983 Francia	Se incluyeron 39 pacientes en el grupo A y 32 en el B. La media de seguimiento fue de 69 meses para el grupo A y 68 para el B. La mortalidad en el grupo A fue de 11 pacientes (26.7%) y 8 en el grupo B (25%). Se presentó recuperación completa en 13 pacientes del grupo A y 16 del grupo B. En estos pacientes se habían administrado esteroides por 17.1 +/- 6.7 meses en el grupo A y 16.6 +/- 5.2 meses en el grupo B. Hubo remisión en 7 pacientes del grupo A y 10 pacientes del grupo B a 6 meses y 4 del grupo A y 10 del grupo B a 10 años. Se presentaron recaídas en 15 pacientes (38.5%) en el grupo A y 3 pacientes en el grupo B (9.4%) p<0.01. De los 15 pacientes del grupo A con recaída 10 tuvieron una segunda remisión pero 3 desarrollaron enfermedad renal terminal requiriendo hemodiálisis, tres pacientes murieron 2 por vasculitis sistémicas y otro por complicaciones hemorrágicas. En el grupo B de los 3 pacientes con recaídas 2 remitieron con altas dosis de esteroides y el tercero con esteroides, plasmaféresis y ciclofosfamida.	La asociación de ciclofosfamida, esteroides y plasmaféresis reducen la incidencia de recaídas y mejora la respuesta al tratamiento. Las recaídas son raras, la recuperación es frecuente y la remisión es buena cuando se emplea este tratamiento.
Guillevin y Cols ⁽²⁾ 1992 1983-1988	La actividad de la enfermedad fue controlada en los primeros 6 meses en 77.7% del grupo A y 83.3% del grupo B. 9 murieron durante este periodo 5 del grupo A y 4 del B. En 3 pacientes del grupo A y 3 del B hubo falla en el control de la enfermedad por lo que se adicionó al tratamiento ciclofosfamida, de ellos 5 tuvieron recuperación y 1 falleció. A un año se observó un alto número de recaídas 10 en el grupo A y 12 en el B, por lo que se aumentó la dosis de esteroides en 4 del	El tratamiento con prednisona y plasmaféresis no es superior al tratamiento con prednisona solo y no debe emplearse de manera sistemática en el tratamiento inicial de la PAN. En la mayoría de los casos el tratamiento de segunda línea con ciclofosfamida es efectivo y bien tolerado.

Francia	grupo A y 6 del grupo B. A 7 años de seguimiento 56 pacientes tuvieron una recuperación completa 27 pacientes de grupo A y 29 del grupo B. Siete pacientes con remisión completa. 15 pacientes murieron (6 del grupo A y 9 del grupo B). A 7 años no hubo diferencia significativa en la supervivencia acumulada entre los 2 grupos (83% y 79% respectivamente)	
Généreau T y Cols ⁽³⁾ 1994 Francia	Se incluyeron 54 pacientes en el estudio clínico, de los cuales 8 fallecieron y en 6 hubo falla para tener una remisión clínica. Estos 6 pacientes recibieron tratamiento alternativo: en dos pacientes ciclofosfamida oral diaria, en un paciente metotrexato y disulfone, en un paciente azatioprina, en un paciente alta dosis de ciclofosfamida y un paciente se perdió en el seguimiento.	Este estudio preliminar sugiere que bajas dosis diarias administradas de manera oral de ciclofosfamida pueden ser de utilidad para el manejo de vasculitis sistémicas severas cuando la ciclofosfamida IV ha fallado en inducir una remisión clínica o cuando se ha presentado recaída.
Guillemin L y Cols ⁽⁴⁾ 1995 1989-1993 Francia	La media de seguimiento fue de 31.1 meses para grupo A y 35.9 meses para el B. A 5 años de seguimiento 38 pacientes (61.3%) presentaban cura (16 del grupo A y 22 del grupo B) y 5 pacientes remisión (8.1%) (3 del grupo A y 2 del grupo B). 8 pacientes (12.9%) 2 del grupo A y 6 del grupo B se consideraron en remisión clínica requiriendo mantenimiento con esteroides a bajas dosis. Once pacientes fallecieron durante el periodo de estudio. No hubo diferencia significativa en la supervivencia acumulada a 5 años entre los 2 grupos (75% del grupo A y 88% del grupo B)	El tratamiento con esteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis no es superior al tratamiento con prednisona y ciclofosfamida solos. El tratamiento con plasmaféresis no debe ser propuesto de manera sistemática como el tratamiento inicial de la PAN
Adu D y Cols ⁽⁵⁾ 1997 EUA	Se incluyeron 24 pacientes en el grupo PCYP (PANC =3, GW n=16, PAM n=5) y 30 en el CCAZP (PANC n=5, GW n=13, PAM n=12). Los del grupo CCAZP tenían una media de edad de 62 años vs. 47 del grupo PCYP (P=0.1). En los pacientes del grupo CCAZP la media de tratamiento con ciclofosfamida fue de 3 meses después se inicio azatioprina. De los 54 pacientes 39 tenían ANCA positivo. De los pacientes con PANC 13% tenían anticuerpos anti-proteína 3 y 25% anti-microperoxidasa. De los pacientes de PCYP 33.3% tuvieron remisión completa y 23.3% del grupo de CCAZP. Se encontró remisión parcial en 50% de los que recibieron PCYP y 63.3% de los CCAZP. A 3 años la supervivencia del grupo PCYP fue de 77% y 90% de los tratados con CCAZP (p=0.38). La mortalidad fue del 20% en el grupo de PCYP y 13.3% en el grupo CCAZP.	El empleo de pulsos de ciclofosfamida y esteroides fueron igual de efectivos para inducir remisión que el empleo continuo de ciclofosfamida y esteroides.
Gayraud M y Cols ⁽⁶⁾ 1997 1989-1993 Francia	La media de seguimiento fue de 60.8 meses. Efectos adversos relacionados con la administración de ciclofosfamida y esteroides se presentaron en 27 ocasiones en el grupo A y 14 veces en el grupo B. 9 pacientes del grupo A y 10 del grupo B presentaron recuperación completa. Los efectos adversos se presentaron con mayor frecuencia en mujeres (P<0.02). No se estableció superioridad en la eficacia entre los 2 regímenes de tratamiento.	Se recomienda el empleo de la ciclofosfamida en pulsos sobre la ciclofosfamida vía oral, por el alto número de efectos adversos.
Gayraud M y Cols ⁽⁷⁾ 2001 1980-1993 Francia	El seguimiento fue de 88 meses (rango 3 días a 192 meses). Se reportaron 85 muertes de las cuales 41 fueron por vasculitis progresiva o sus consecuencias. La mortalidad refleja la severidad de la enfermedad ya sea con Five Factor score (FFS) (P = 0.004) o con la escala de actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS) (P<0.0002). El tratamiento con esteroides y ciclofosfamida conlleva una supervivencia prolongada para pacientes con FFS >2 (P = 0.041). Las recaídas fueron iguales en los diferentes regímenes de tratamiento. La ciclofosfamida se asoció con mayor frecuencia de efectos adversos (P<0.00001)	La mortalidad de estas patologías reflejan la severidad de la enfermedad. Los rangos de supervivencia en pacientes severamente enfermos fueron mejores cuando recibían ciclofosfamida como primera línea de tratamiento. El uso de FFS y BVAS mejoran la habilidad de evaluar la respuesta al tratamiento.

Guillevin L y Cols ⁽⁸⁾ 2003 1994-2000 Francia	El seguimiento fue de 32±21 meses. El análisis de supervivencia mostró una probabilidad de recaída menor (P=0.02) y mayor supervivencia libre de eventos (P= 0.02) en el grupo de 12 ciclos de ciclofosfamida, sin diferencia en la mortalidad entre ambos grupos (P= 0.47). La mortalidad a 3 años fue de 18% para el grupo de 6 ciclos y de 26% para el de 12 ciclos de ciclofosfamida	El empleo de 6 pulsos de ciclofosfamida es menos efectivo que el empleo de 12 para el tratamiento de la PAN severa particularmente con respecto al riesgo de recaídas.
---	--	--

<i>Autores</i> Año de publicación / Realización País	Limitaciones del Estudio	Direcciones Futuras de Investigación
Guillevin L y Cols ⁽¹⁾ 1991 1980-1983 Francia	El estudio tiene una muestra pequeña con lo que no es posible establecer la indicación de ciclofosfamida, esteroides y plasmaféresis en pacientes con mal pronóstico como involucro renal y edad avanzada.	El empleo de dosis menores de ciclofosfamida para el tratamiento de la PAN
Guillevin y Cols ⁽²⁾ 1992 1983-1988 Francia		El empleo de ciclofosfamida en pulsos con el fin de disminuir efectos adversos
Généreau T y Cols ⁽³⁾ 1994 Francia		Se requieren estudios controlados para determinar el régimen de administración óptima de la ciclofosfamida en las vasculitis sistémicas severas.
Guillevin L y Cols ⁽⁴⁾ 1995 1989-1993 Francia	Número pequeño de pacientes en cada grupo de estudio	Realización de estudios para optimizar el tiempo de tratamiento y la dosis de los esteroides y la ciclofosfamida para evitar los efectos adversos
Adu D y Cols ⁽⁵⁾ 1997 EUA	Dado que el estudio es pequeño no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la toxicidad detectada, pequeñas diferencias que pueden ser importantes podrían existir entre los tratamientos.	El desarrollo de regímenes de tratamiento más efectivos y menos tóxicos para mantener la remisión de la enfermedad

Gayraud M y Cols ⁽⁶⁾ 1997 1989-1993 Francia	El número de la muestra es muy reducido para realizar una conclusión definitiva	Es necesario definir la mejor modalidad de tratamiento, específicamente evaluando el riesgo beneficio de los regímenes terapéuticos empleados. Evaluar la posibilidad de disminuir la dosis y el tiempo de tratamiento con el fin de disminuir los efectos adversos
Gayraud M y Cols ⁽⁷⁾ 2001 1980-1993 Francia		Basados en los resultados actuales deben realizarse nuevos estudios clínicos para especificar las indicaciones de la ciclofosfamida y otros agentes inmunosupresores. Así como para disminuir la dosis de la ciclofosfamida en pacientes con vasculitis severa.
Guillemin L y Cols ⁽⁸⁾ 2003 1994-2000 Francia	Un número pequeño de pacientes en cada grupo. Inclusión de pacientes críticamente enfermos al momento de la aleatorización.	Valorar si este régimen terapéutico no requiere tratamiento de mantenimiento subsecuente mediante un mayor seguimiento de los pacientes. Valorar estrategias terapéuticas con dosis menores de ciclofosfamida

SESION 2.

DESCRIPCIÓN DE LOS ARTICULOS DE POLIARTERITIS NODOSA CUTÁNEA.

Se encontraron 12 estudios referentes a PAN cutánea, los autores fueron Moreland L, David J, Sheth AP, Siberry GK, Brañas P, Till SH, Cvancara JL, Mocan H, Uziel Y, Núñez GA, Fathalla BM y Kikuchi K. Se encontraron artículos publicados de 1990 a 2001. De estos estudios 6 fueron realizados en EUA, 1 en Turquía, 1 en Japón, 2 en España, 1 en Inglaterra y 1 en Israel.

5 fueron reporte de un caso y 7 fueron series de casos. 9 de los artículos eran referentes a población pediátrica y 3 fueron de población adulta. El número de pacientes vario de 1 hasta 20.

En 7 se refiere que la etiología de la enfermedad se debe posiblemente a depósitos de complejos inmunes, en 2 se refiere que es una enfermedad secundaria a infección por *Streptococo*. En un artículo se refiere que se desconoce cual es la etiología de esta patología y en 2 artículos no es específica nada al respecto.

En todos los artículos el diagnóstico fue realizado a partir de la manifestaciones clínicas y a la realización de biopsia cutánea con presencia de infiltrado inflamatorio y necrosis fibrinoide.

Los hallazgos de laboratorio mas frecuentes fueron elevación de los reactantes de fase aguda y cambios en la biometría hemática. En 11 se encontró la presencia de VSG elevada, en 9 artículos leucocitosis, PCR positiva en tres artículos. Y en 4 estudios se encontraron antiestreptolisinas elevadas.

El pronóstico de la enfermedad en todos los artículos es referido como benigno, sin embargo puede tener un curso crónico con recaídas y exacerbaciones frecuentes.

En 4 artículos no se refiere ninguna medida preventiva de la enfermedad, y en el resto se comenta la posibilidad del empleo de penicilina profiláctica contra el *Streptococo* con el fin de evitar recaídas.

En el artículo de Moreland y Cols de 1990, se describen 6 casos de PAN cutánea, con un seguimiento de 10.4 años, ningún caso desarrolló vasculitis sistémica y no se presentó mortalidad. David en 1993 describe 12 pacientes con una edad promedio de 8 años, todos los pacientes presentaban malestar general, fiebre, pérdida de peso y nódulos eritematosos dolorosos, en dos pacientes se presentó involucro sistémico con alteraciones arteriográficas.

En 1994 se describen dos series de casos una por Seth quien describe 4 pacientes con edades de entre 2 y 14 años, quienes presentaban fiebre, mialgias, artralgias y nódulos subcutáneos dolorosos. En dos pacientes se presentó livedo reticularis. Todos recibieron tratamiento con aspirina, y tres con prednisona y profilaxis con penicilina. Siberry describió 2 pacientes de 2 y 6 años que presentaban nódulos eritematosos, dolorosos, fiebre, artralgias y artritis, sin presencia de manifestaciones sistémicas severas. Uno recibió tratamiento con aspirina y prednisona y el otro con solumedrol y prednisona.

Brañas en 1996 presentó el reporte de un paciente de 9 años con presencia de artralgias, fiebre, cianosis en dedos con zonas de necrosis en 2 y 3er dedo del pie derecho y 3er dedo del pie izquierdo, que recibió tratamiento con deflazacort.

En 1997 Till presentó 2 pacientes quienes presentaban fiebre, artritis, mialgias y nódulos eritematosos. Uno recibió tratamiento con AINES y ambos con penicilina.

Se encontraron 3 artículos publicados en 1998 el primero por Cvancara quien presenta el caso de una paciente de 47 años con lesiones nodulares en extremidades inferiores de 5 años de evolución que se relacionaban con el tratamiento con esteroides conjugados y remitieron al suspenderlos. Recibió tratamiento con tamoxifen. Mocan describió un paciente de 8 años con

fiebre, livedo reticularis y erupción eritematosa maculo papular en extremidades inferiores, recibió tratamiento con prednisona sufriendo recaída por lo que inicio con metilprednisolona. Uziel presentó un paciente de 9 años con fiebre, eritema nodular doloroso, así como artralgiyas y mialgiyas. Recibió tratamiento con inmunoglobulina, ASA y penicilina profiláctica.

En el 2001 Núñez presentó un caso de una paciente de 3 años con dolor y limitación en rodilla y cadera izquierda. Así como lesiones nodulares rojizas en tobillos, muñeca, espalda, codos, manos y dedos. Recibió tratamiento con metilprednisolona con recaída a los 11 meses recibiendo deflazacort. En 2005 se describen por Kikuchi 20 pacientes en los que se encontró que los niveles de factor de crecimiento vascular endotelial fueron más altos en comparación con pacientes controles.

Las conclusiones que se obtuvieron de estos artículos es que la PAN cutánea es una enfermedad benigna que pueden presentar remisión completa, que puede ser parte de una misma enfermedad sistémica con la PAN clásica aunque sin las complicaciones que distingue a esta última. Además existe evidencia de infección por estreptococo sugiriendo su relación causal. En cuanto al tratamiento se sugieren los esteroides, con una duración variable.

Únicamente el artículo publicado por Kikuchi en 2005 refiere una limitación del estudio que en este caso por que la muestra era muy pequeña para realizar conclusiones definitivas.

Las direcciones futuras de investigación en el artículo de Sheth se refiere la necesidad de realizar estudios controlados para probar el empleo de profilaxis con penicilina, en el de Uziel refiere la necesidad de realizar estudios multicéntricos con referencia al papel de la inmunoglobulinas para el tratamiento de la PAN cutánea y en el de Kikuchi se habla de la realización de estudios longitudinales acerca del papel de las citocinas angiogénicas como marcadores de actividad de la enfermedad

CUADRO 2. ANALISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA. ARTICULOS DE POLIARTERITIS NODOSA CUTANEA

<i>Autores</i> <i>Año de publicación / Realización</i> <i>País</i>	<i>Diseño del estudio</i> <i>Nivel de gradiente científico</i>	<i>Características de la población</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Etiología</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Pruebas diagnósticas (Pruebas de Laboratorio)</i>	<i>Pronóstico</i>	<i>Medidas Preventivas</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
Moreland L y Cols ¹ 1990 1989 EUA	Scric de casos	Pacientes con edades de entre 15 a 72 años Diagnóstico de poliarteritis cutánea	6 pacientes	Probablemente mediado por complejos inmunes basado en la demostración de depósitos de IgM y C3 en biopsia	Clínico y por biopsia del sitio cutáneo afectado, encontrando necrosis de arterias de pequeño y mediano calibre en el pániculo y la dermis	Velocidad de sedimentación globular elevada en los 6 pacientes	Bueno en comparación con Poliartritis sistémica	Prevención de infección por Hepatitis B y Estreptococo del Grupo B	Se describen 6 casos, el promedio de edad de aparición de síntomas fue 33 años, el seguimiento fue de 10.4 años (rango 2-19años). No se presentó mortalidad y nadie desarrollo vasculitis sistémica.	La PAN Cutánea es una enfermedad benigna en la que se puede presentar remisión espontánea o con el empleo de esteroides. La recurrencia es común

¹ Moreland LW, Ball GV. Cutaneous Polyarteritis Nodosa. Am J Med 1990;88:426-430

David J y Cols ² 1993 1971-1990 EUA	Serie de casos	Pacientes pediátricos con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa Cutánea asociada a infección por Estreptococo	12 pacientes	No especificado	Características del exantema y en 6 pacientes examen histológico con vasculitis necrosante que involucraba vasos de la dermis profunda.	En todos los pacientes se encontraron VSG >50mm, PCR 55mg/dl, leucocitosis, hipergamaglobulinemia con IgG >15g/l y Antistreptolisina O mayor de 1060 U. 2 presentaron hiponatremia y 1 hipokalemia. 3 pacientes con cultivo faríngeo positivo para estreptococo β hemolítico.	7 pacientes tuvieron evolución crónica con lesiones de vasculitis recurrentes. 5 se recuperaron completamente sin presentar exacerbaciones.	No referido	La edad promedio fue de 8 años, 75% tenían infección de vías aéreas superiores previa. Todos presentaban malstar general, fiebre y pérdida de peso y nódulos eritematosos dolorosos en pies, 58% presentaban las lesiones en tronco y 25% en la cara. Tres pacientes tenían historia de fiebre reumática. Uno presentó gangrena digital. Todos recibieron penicilina oral y antiinflamatorios no esteroideos. 10 requirieron prednisona a 2mg/kg por 14 días. Recibieron penicilina profiláctica por largo tiempo (mas de 15 años). Dos pacientes tuvieron involucro sistémico con alteraciones arteriográficas requiriendo tratamiento inmunosupresor.	La mayoría de los casos de PAN cutánea tienen una evolución benigna, sin embargo se debe realizar arteriografía en todos los pacientes con lesiones cutáneas recurrentes ya que pueden requerir tratamiento mas agresivo para control de la enfermedad. La presencia de aneurismas en casos PAN cutánea sugiere que es parte continua de la enfermedad sistémica pudiendo ocurrir posterior a infección por Estreptococo.
---	----------------	---	--------------	-----------------	---	---	---	-------------	---	---

² David J, Ansell BM, Woo P. Polyarteritis Nodosa Associated with Streptococcus. Arch Dis Child 1993;69:685-688

Sheth AP y Cols ³ 1994 EUA	Serie de casos	Pacientes pediátricos con diagnóstico de PAN cutánea asociada a infección por Estreptococo	4 pacientes	La causa de la PAN es desconocida	Manifestaciones clínicas y realización de biopsias con presencia de infiltrados inflamatorios y necrosis fibrinoide.	Anticuerpos antihialuronidasa, antiestreptolisinas, VSG, elevados en los 4 pacientes. Leucocitosis en 3 pacientes, C3 elevado en 2 pacientes y C4 en 1	No especificado	Prevención de la infección por estreptococo	Se describen 4 casos, con rango de edad de 2 a 14 años, las manifestaciones iniciales fueron erupciones cutáneas, presentándose fiebre, mialgias, artralgias y nódulos subcutáneos dolorosos en los 4 pacientes, 2 presentaron livedo reticularis y 2 miopatía moderada. Se realizaron en 2 arteriografías las cuales fueron normales. Todos recibieron tratamiento con aspirina, tres recibieron prednisona y profilaxis con penicilina. Ninguno requirió tratamiento inmunosupresor. Dos pacientes presentaron recaída los cuales tenían poco apego al tratamiento con penicilina.	En niños con Poliarteritis Nodosa la evaluación debe incluir estudios de laboratorio para detectar infección por Estreptococo.
Siberry GK y Cols ⁴ 1994 EUA	Serie de casos	Pacientes pediátricos con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa Cutánea	2 pacientes	Depósitos de complejos inmunes, en relación con infección por Estreptococo	Datos clínicos y biopsia de piel con infiltrado transmural y perivascular de eosinófilos y neutrófilos, necrosis fibrinoide y destrucción vascular.	Leucocitosis, VSG elevada en ambos pacientes, antiestreptolisinas O 1:800 U Todd y 1:125 U Todd respectivamente	Es una enfermedad benigna aunque se ha descrito un curso crónico de la enfermedad	No referido	Se describen dos pacientes de 2 y 6 años de edad, que presentaban múltiples nódulos eritematosos, dolorosos, en extremidades, cara y tronco, acompañados de fiebre, artralgias y artritis. No presentaban manifestaciones de enfermedad sistémica severa. Un paciente recibió tratamiento con aspirina 100mg/kg, penicilina y prednisona 1 mg/kgd y otro con solumedrol y prednisona 2mg/kgd por 6 meses.	En niños con Poliarteritis Nodosa Cutánea, se pueden presentar síntomas sistémicos, aunque la ausencia de complicaciones distingue esta enfermedad relativamente benigna de la Poliarteritis Nodosa Sistémica.

³ Sheth AP, Olson JC, Esterly NB. Cutaneous Poliarteritis Nodosa in Childhood. J Am Acad Dermatol 1994;31:561-566

⁴ Siberry GK, Cohen BA, Jonson B. Cutaneous Poliarteritis Nodosa. Report of Two Cases in Children and Review of the Literature. Arch Dermatol 1994;130:884-889

Brañas P y Cols ⁵ 1996 1995 España	Reporte de un caso	Masculino de 9 años con diagnóstico de Poliarteritis Cutánea	1 paciente	Desconocida. Posible relación con Estreptococo	Histológico con necrosis coagulativa de la dermis superficial y media, con vasculitis leucocitoclástica de vasos de pequeños y mediano calibre	Reactantes de fase aguda elevado (VSG, PCR y fibrinógeno). Elevación de IgG e IgA. Antistreptolisina O elevada	Asintomático después de 4 meses de tratamiento. Curso benigno	Profilaxis antibiótica para niños con PAN cutánea por el riesgo de progresión hacia lesiones sistémicas típicas de la PAN	Paciente de 9 años con las siguientes manifestaciones: Fiebre vespertina, artralgias, cianosis en ambos pies con zonas de necrosis en 2do y 3er dedo de pie derecho y 3er dedo de pie izquierdo. Recibió tratamiento con deflazacort 60 mg/día que controló el dolor y la fiebre. En la segunda semana se redujo la dosis del esteroide, suspendiéndolo a las 8 semanas, sin haber reactivación a las 4 semanas de seguimiento	En la mayoría de niños con PAN cutánea existen evidencias directas o indirectas de infección por estreptococo reciente, lo que sugiere su relación causal.
Till SH y Cols ⁶ 1997 1996 Inglaterra	Serie de casos	Pacientes pediátricos con diagnóstico de Poliarteritis cutánea asociada a Estreptococo	2 pacientes	Respuesta inmunológica a infección por Estreptococo	Biopsia de piel con presencia de vasculitis de vasos de la dermis, sin presencia de granulomas o células gigantes.	Leucocitosis en 1 paciente, VSG elevada y Antistreptolisina O elevada en los 2 pacientes	Enfermedad benigna con potencial recurrencia con infecciones repetidas por Estreptococo después de periodos largos de remisión	Profilaxis con penicilina de por vida.	Se presentan dos casos de Poliarteritis cutánea asociada probablemente a infección Estreptococo. Las manifestaciones clínicas que se presentaron fueron fiebre, artritis, mialgias y nódulos eritematosos. Un paciente recibió tratamiento con AINES y ambos recibieron tratamiento con Penicilina V.	La Poliarteritis cutánea se asocia a infección por Estreptococo, presentando exacerbaciones posteriores a re infecciones por Estreptococo.

⁵ Brañas P, Torrolo A, Mediero IG, Saldaña DL, Zambrano A. Panarteritis Nodosa Cutánea. An Esp Pediatr 1996;45:185-186

⁶ Till SH, Amos RS. Long-Term Follow-up of Juvenile-Onset Cutaneous Polyarteritis Nodosa Associated With Streptococcal Infection. Br J Rheum 1997;36:909-911

Cvancara JL y Cols ⁷ 1998 EUA	Reporte de caso	Paciente de 47 años con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa Cutánea	1 paciente	Mediado por complejos inmunes, sin embargo en la mayoría de los casos la patogénia se desconoce	Diagnóstico clínico y con biopsia de arteria muscular demostrando inflamación transmural.	Todos los estudios fueron normales (Antistreptolisinas, c-ANCA, p-ANCA, PCR, C3, C4, VSG, Biometría Hemática, química sanguínea, pruebas de función tiroidea y hepática)	Remisión de la enfermedad con el pulso de Tamoxifen	Evitar el empleo de estrógenos ya que puede hacer a las mujeres más susceptibles a enfermedades inmunológicas y Poliarteritis Nodosa Cutánea	Paciente de 47 años, con lesiones en extremidades inferiores de 5 años de evolución que aparecieron con el tratamiento de estrógenos conjugados, al suspender el medicamento remitían pero al iniciarlo nuevamente que reactivaban. Se inicio tratamiento con tamoxifen a dosis de 10 mg 2 veces al día con lo que remitió	El tratamiento con pulsos de Tamoxifen puede ser una terapéutica adicional benéfica para pacientes con Poliarteritis Nodosa Cutánea.
Mocan H y Cols ⁸ 1998 1997 Turquia	Reporte de caso	Paciente de 8 años de edad, con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa Cutánea	1 paciente	Se desconoce la etiología, se presume que es mediado por complejos inmunes basados en la demostración de depósitos de IgM y C3	Clínico y con biopsia de piel con infiltrados de células inflamatorias (polimorfonucleares) en la dermis profunda, arterias musculares y necrosis fibrinoide	Hematocrito 29%, Leucocitos 8700, Plaquetas 498 mil, VSG 38 mm/h. Antistreptolisina O 1:400 Todd	Se presenta mejoría clínica con el tratamiento, incluso llegando a estar asintomático	No referido	Paciente con fiebre, edema en tobillo derecho y artralgiás. Presentaba livedo reticularis con erupción eritematosa maculopapular en extremidades inferiores. Se inicio tratamiento con prednisona 2 mg/kg por 2 meses ocurriendo recurrencia, por lo que se inicio metilprednisona a altas dosis (30mg/kg) mensual.	El tratamiento con altas dosis de metilprednisona se deben considerar para pacientes que requieren tratamiento prolongado con esteroides.

⁷ Cvancara JL, Meffert JJ, Lestón DM. Estrogen-sensitive Cutaneous Polyarteritis Nodosa: Response to Tamoxifen. J Am Acad Dermatol 1998;39:643-646

⁸ Mocan H, Mocan MC, Peru H, Ozoran Y. Cutaneous Polyarteritis Nodosa in a Child and a Review of the Literature. Acta Paediatr 1998;87:351-353

Uziel Y y Cols ⁹ 1998 1997 Israel	Reporte de caso	Paciente de 9 años, con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa Cutánea	1 paciente	Posiblemente causada por complejos inmunes	Clinico y con toma de biopsia de piel con vasculitis leucocitoclástica, trombosis de arteriolas y necrosis fibrinoid	Leucocitosis 27400, VSG elevada 125mm/h, Plaquetas 614 mil, C3 (1.08g/L) y C4 (0.36g/L) elevados.	Enfermedad benigna, con remisión posterior al tratamiento	Profilaxis con Penicilina	Paciente con fiebre e infección en garganta 2 semanas antes de presentar eritema nodular doloroso, tres días después con artralgias, mialgias. Posteriormente presente edema periorbitario nódulos púrpura de predominio en extremidades y cara. Recibió tratamiento con inmunoglobulina 1grkgdía, ASA y penicilina profiláctica. Se presentó remisión a la semana 7	La Inmunoglobulina puede ser considerada en el tratamiento de la Poliarteritis Nodosa Cutánea como alternativa al tratamiento con esteroides.
Núñez Giralda A y Cols ¹⁰ 2001 España	Reporte de caso	Paciente masculino de 3 años con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa Cutánea	1 paciente	La causa es desconocida posiblemente mediada por inmunocomplejos con la presencia de IgM y C3 en las lesiones y la detección de inmunocomplejos circulantes.	Biopsia con infiltración inflamatoria polimorfa en epidermis que infiltraba la pared de los vasos de mediano calibre con oclusión de la luz vascular. C3+ en las paredes de los vasos.	Leucocitosis 28700, VSG 90mm/h, PCR 22mg/dl, Antiestreptolisina O 1,200 unidades Todd. En el examen de orina se observaron 150 hematies/μl	La evolución es benigna, con frecuentes exacerbaciones que ceden con tratamiento antiinflamatorio.	Profilaxis con penicilina se recomienda su uso por periodos prolongados ya que infecciones estreptocócicas recurrentes precipitan las exacerbaciones.	Paciente 3 años, cuadro febril de 3 días, con dolor y limitación de rodilla y cadera izquierda. Posteriormente lesiones nodulares rojizas y dolorosas en ambos tobillos, muñeca derecha, espalda, codo derecho, manos y dedos. Inicio tratamiento con metilprednisolona 1.5mgkgdía y 2 mgkgdía. A los 11 meses tuvo brote similar recibiendo deflazacort 1mgkgd. Sin nuevo brote al año y medio de seguimiento.	La poliarteritis cutánea es una enfermedad benigna que requiere tratamiento con esteroides y en algunas ocasiones con inmunosupresores. La duración del tratamiento es variable.

⁹ Uziel Y, Silverman ED. Intravenous Immunoglobulin Therapy in a Child with Cutaneous Polyarteritis Nodosa. Clin Exp Rheum 1998;16:187-189

¹⁰ Núñez Giralda A, Espejo Ortega M, Ibáñez Rubio M, Torcelo Fernández A et al. Panarteritis nodosa cutánea infantil. An Esp Pediatr 2001;54:506-509

Fathalla BM y Cols ¹¹	Serie de casos	Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa Cutánea	4 pacientes	El origen y la patogenia de la Poliarteritis Nodosa Cutánea es incompleta siendo relacionada con complejos inmunes	Biopsia de piel con la presencia de vasculitis necrotizante en arteriolas subcutáneas y arterias con número variable de mononucleares, neutrófilos y eosinófilos.	Leucocitosis y VSG elevados en 4 pacientes. 3 pacientes con ANAs + en títulos bajos (1:80-1:320). 4 pacientes con anticuerpos antifosfolípidos +, 2 pacientes con anticestrepolisina O + (>200IU), un paciente con cultivo positivo de estreptococo β hemolítico del grupo A	El curso clínico en general es benigno. Con presencia de amputación de puntas de dedos de manos y pies con mayor frecuencia en pacientes menores de 10 años. Las recaídas y exacerbaciones son comunes.	Uso de penicilina profiláctica en pacientes con infección por Estreptococo.	4 pacientes (3 hombres y 1 mujer), con edad promedio de 6.5 años, la media de seguimiento fue de 67.5 meses. Los 4 presentaban nódulos eritematosos de 0.5 cms, en tronco y extremidades. Todos los pacientes presentaban fiebre y artritis transitoria. Dos pacientes presentaban faringitis al momento del diagnóstico. Los 4 recibieron tratamiento con prednisona con exacerbaciones una vez que se suspendía continuando tratamiento con metotrexate, dapsona, colchicina y ciclofosfamida. Ningún paciente tuvo involucro sistémico después de 12 a 114 meses de seguimiento.	La Poliarteritis nodosa cutánea es una forma específica de vasculitis cutánea. El término debe ser exclusivo para describir inflamación de las paredes vasculares de las arterias de pequeño y mediano calibre.
----------------------------------	----------------	--	-------------	--	---	--	---	---	---	---

¹¹ Fathalla BM, Miller L, Brady S, Schaller J. Cutaneous Polyarteritis Nodosa in Children. J Am Acad Dermatol 2005;53:724-728

Kikuchi K y Cols ¹² 2005 Japón	Serie de casos	Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa Sistémica y Cutánea.	20 pacientes	No especificado	Biopsias de piel con presencia de vasculitis necrosante en vasos de mediano calibre	Hemoglobina < de 20g/l en 4 pacientes con PAN sistémica, VSG > 90mm/hr en 4 pacientes con PAN sistémica y en 1 con PAN cutánea.	PAN sistémica presenta alta mortalidad y morbilidad asociado con deterioro fulminante y progresivo asociado con exacerbaciones agudas. La PAN cutánea muestra recaídas crónicas con un curso benigno.	No referido	Los niveles de FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) no se detecto en pacientes control, se encontró en 4 de 5 pacientes con PAN sistémica (30pg/ml) y en 3 de 15 pacientes con PAN cutánea. (P <0.05) Los niveles de el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) fueron significativamente mas altos en pacientes con PAN que en pacientes controles. (P <0.005). Los estudios inmunohistoquímicos muestran una elevada expresión de FGF en las células endoteliales dañadas con lesiones vasculares necrosantes.	Los niveles séricos de FGF y de VEGF pueden ser marcadores útiles de la actividad de la enfermedad en pacientes con PAN
---	----------------	---	--------------	-----------------	---	---	---	-------------	--	---

<i>Autores</i> Año de publicación / Realización País	Limitaciones del Estudio	Direcciones Futuras de Investigación
Moreland LW y Cols 1990 1989 EUA		
David J y Cols 1993 1971-1990 EUA		
Sheth AP y Cols 1994 EUA		Realización de estudios controlados para probar el empleo de profilaxis con penicilina.

¹² Kikuchi K, Hoashi T, Kanazawa S, Tamaki K. Angiogenic cytokines in serum and cutaneous lesions of patients with Polyarteritis Nodosa. J Am Acad Dermatol 2005;53:57-61

Siberry GK y Cols 1994 EUA		
Brañas P y Cols 1996 1995 España		
Till SH y Cols 1997 1996 Inglaterra		
Cvancara JL y Cols 1998 1998 EUA		
Mocan H y Cols 1998 1997 Turquia		
Uziel Y y Cols 1998 1997 Israel		Realización de estudios multicéntricos controlados sobre el uso de la inmunoglobulina para el tratamiento de la Poliartritis Nodosa Cutánea
Núñez Giralda A y Cols 2001 España		
Fathalla BM y Cols 2005 EUA		
Kikuchi K y Cols 2005 Japón	El estudio es muy pequeño para realizar conclusiones definitivas.	Niveles elevados de citocinas angiogénicas pueden ser marcadores de la actividad de la enfermedad. Por lo que se deben realizar estudios longitudinales para aclarar este punto.

DESCRIPCIÓN DE LOS ARTICULOS DE PAN ASOCIADOS A INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS B

Se encontraron 6 artículos de los cuales 4 fueron publicados por el grupo de Guillevin en Francia en 1993, 1994, 1995 y 2004, uno por Krüger en 1997 en Alemania y otro por Erhardt en Alemania en el 2004.

De estos 2 fueron reporte de un caso y 4 artículos fueron serie de casos. Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa relacionada a infección por virus de Hepatitis B.

Las series de casos incluían 33, 6, 41 y 10 pacientes. En los 6 artículos hay referencia de que la enfermedad es causada por complejos inmunes de Hepatitis B.

El diagnóstico en todos los artículos se baso en las manifestaciones clínicas, así como en los hallazgos angiográficos e histológicos de PAN.

En 4 artículos se encontró elevación de las transaminasas, en 3 afección renal con aumento de creatinina, hematuria y proteinuria. En dos artículos se refiere la presencia de leucocitosis. En todos se refiere la presencia de serología positiva para demostrar infección por Virus de Hepatitis B.

En dos artículos de Guillevin de 1993 y 1994 se refiere en cuanto al pronóstico es la recuperación completa de la vasculitis sin embargo con una tendencia a la cronicidad de la infección por Hepatitis B. En el artículo de Guillevin de 1995 se refiere que la sobrevida de los pacientes con PAN es alta sin embargo esta disminuye cuando se asocia a infección por VHB. En el artículo de Krüger se refiere que el paciente se encontró asintomático posterior al tratamiento. En el artículo de Erhardt se hace referencia a que la PAN sin tratamiento tiene un pronostico pobre con una sobrevida a 5 años de 10 a 20% sin embargo no hacen referencia a la sobrevida de pacientes con PAN e infección por VHB. En el artículo de Guillevin no se hace referencia sobre el pronóstico de la patología.

En todos los artículos se hace referencia a la prevención de la infección por Virus de Hepatitis B.

Los resultados fueron los siguientes: Guillevin en 1993 reporta 33 pacientes los cuales recibieron tratamiento con prednisona, vidarabina y plasmaféresis. Encontrando control de la enfermedad en 6 meses en el 78.8% de los pacientes. El 72.2% mostró recuperación completa sin evidencia de vasculitis. La supervivencia a 7 años fue del 76%, observando seroconversión en 36.2% después de un ciclo de Vira A. En el artículo de 1994 se presentan 6 pacientes en los que el tratamiento fue a base de esteroides en caso de vasculitis severa e interferón y plasmaféresis en todos los casos. En los 6 pacientes se presentó recuperación completa de la vasculitis al termino del estudio, y en 4 con recuperación de la infección por VHB, los 2 pacientes restantes continuaron con tratamiento con INFa2b por presentar hepatitis crónica activa. El artículo de este mismo autor de 1995 en el cual los pacientes recibieron tratamiento con prednisona, plasmaféresis, vidarabina, INFa2b y ciclofosfamida. Se encontró seroconversión de 51.2% a anti-HbeAb y 24.4% a anti-HbSAb. En 56% no se encontró evidencia serológica de replicación de VHB. Al final del estudio 19 pacientes presentaron curación. Con una mortalidad del 19.5%. Krüger presentó un paciente con poliartralgias, disestesias, dolor abdominal, hipertensión, polineuropatía e infarto isquémico que no respondió al tratamiento con esteroides, requiriendo tratamiento con interferón alfa-2b y famciclovir, presentando seroconversión a 1 año de tratamiento. Erhardt reportó un paciente de 58 años con dolor en extremidad inferior e incapacidad para deambular, recibió tratamiento con prednisolona e interferón a2b por 1 año, continuando con la sintomatología por lo

que se agregó lamivudina existiendo seroconversión a los 6 meses, sin presentar recaída a los 9 meses de seguimiento.

En el artículo de Guillevin del 2004 presentó 10 pacientes que recibieron tratamiento con esteroides, lamivudina y plasmaféresis existiendo a los 6 meses en 9 pacientes recuperación clínica, con 66% de seroconversión a los 9 meses. Siendo el tratamiento bien tolerado en 9 pacientes y presentándose un fallecimiento con sepsis por *S. Epidermidis*.

Las conclusiones son en relación a que los antivirales deben ser el tratamiento de primera elección en pacientes que presenta PAN asociada a infección por Virus de Hepatitis B.

En los artículos de Guillevin de 1993, 1994 y 1995 las limitaciones de los estudios fue que tuvieron un número reducido de sujetos, con lo que no se pueden realizar conclusiones definitivas y en el de 1995 que se emplearon diferentes antivirales durante el tiempo de estudio. En el estudio del 2004 la limitación fue que la terapéutica estudiada no se había evaluado en un estudio aleatorizado. El resto de los estudios no refieren limitaciones en su realización.

Las direcciones futuras de investigación se refieren al estudio mas detallado del empleo de los antivirales como interferón alpha 2b, famciclovir y lamivudina, así como del empleo de esteroides e inmunosupresores en estos pacientes ya que estos fármacos pueden facilitar la replicación viral.

CUADRO 3. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA. PAN ASOCIADA A INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS B

<i>Autores Año de publicación / Realización País</i>	<i>Diseño del estudio Nivel de gradiente científico</i>	<i>Características de la población</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Etiología</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Pruebas diagnósticas (Pruebas de Laboratorio)</i>	<i>Pronóstico</i>	<i>Medidas Preventivas</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
Guillevin L y Cols ¹ 1993 1984-1988 Francia	Serie de casos	Pacientes de ambos sexos Edad 15 a 75 años Diagnóstico de PAN asociado a VHB (Virus de hepatitis B)	33 pacientes	Complejos inmunes virales antígeno anticuerpo se han relacionado con la patogénesis de la vasculitis	Diagnóstico clínico de PAN, así como evidencia patológica de lesiones vasculares o evidencia arteriográfica de vasculitis con presencia de infección por VHB	6 pacientes con creatinina >1.6mg/dl, elevación de transaminasas en 24 pacientes. HBSAg y HbcAg fueron positivos en todos los casos, IgM anti HBc fue positivo en 5 pacientes	La evolución de la PAN y la infección por VHB usualmente están disociados con recuperación de la vasculitis y cronicidad de la infección por Hepatitis B	Prevención de la infección por virus de Hepatitis B	Todos los pacientes recibieron tratamiento con prednisona, vidarabina y plasmaféresis. La enfermedad se controló en los primeros 6 meses en el 78.8% de los pacientes. El 72.7% mostró recuperación completa sin evidencia clínica o de laboratorio de vasculitis sistémica después de 18 meses sin tratamiento. La supervivencia a 7 años fue del 76%. Se observó seroconversión en 36.3% después de un ciclo de Vira A. Al final del estudio en 51.5% de los pacientes no presentaba evidencia serológica de replicación de HBV.	Esta nueva terapéutica controla efectivamente la vasculitis sistémica y se asoció con recuperación de infecciones crónicas de HBV

¹ Guillevin L, Lhote F, Leon A et al. Treatment of Polyarteritis Nodosa Related to Hepatitis B Virus with short Term Steroid Therapy Associated with Antiviral Agents and Plasma Exchanges. Prospective Trial in 33 patients. J Rheumatol 1993;20:289-98

Guillevin L y Cols ² 1994 1988-1992 Francia	Serie de casos	Pacientes con diagnóstico de PAN con involucro multisistémico e infección por VHB con replicación viral activa.	6 pacientes	Se ha sugerido que complejos inmunes circulantes Ag/Ac de hepatitis B tiene un rol importante en la patogénesis de las lesiones vasculares	Manifestaciones sistémicas de PAN, así como evidencia histológica o angiográfica de vasculitis.	En un paciente se encontró creatinina elevada 2.4mg/dl, todos los pacientes presentaban HbsAg y HbcAg positivos, 1 paciente presentaba IgM anti HBc. Se encontraron transaminasas elevadas en 3 pacientes.	Recuperación completa de las manifestaciones de vasculitis con tendencia a evolución a hepatitis crónica activa.	Prevención de la infección por VHB	Los pacientes con manifestaciones severas de PAN recibieron prednisona a 1 mg/kg. Todos recibieron INFa2b 3 veces por semana, así como plasmaféresis. La edad promedio fue de 56.5 años (rango 32-72 años). 3 pacientes presentaron datos clínicos de hepatitis viral antes del desarrollo de PAN. El seguimiento fue de 20.1 meses. La actividad de la enfermedad se controló en la primera semana de tratamiento. Los 6 pacientes tenían una recuperación completa al término del estudio. Cuatro pacientes con recuperación de la HBV. Dos pacientes restantes continuaron con INFa2b por presentar hepatitis crónica activa. Tres pacientes tuvieron secuelas de PAN.	La terapia antiviral tiene un papel primordial como medicamento de primera línea en el tratamiento de vasculitis inducida por virus.
---	----------------	---	-------------	--	---	--	--	------------------------------------	---	--

² Guillevin L, Lhote F, Sauvaget F et al. Treatment of Polyarteritis Nodosa Related to Hepatitis B Virus with Interferon-alpha and Plasma Exchanges. Ann Rheum Dis 1994;53:334-337

Guillevin L y Cols ³ 1995 1981-1993 Francia	Serie de casos	Pacientes de ambos sexos Edad de 15 a 75 años Diagnóstico de PAN con involucro sistémico, asociada a VHB	41 pacientes	Presencia de vasculitis mediada por inmuno complejos de hepatitis B	Manifestaciones de PAN con evidencia histológica y arteriográfica de vasculitis.	Se presentó anemia en 19 pacientes, eosinofilia 500/mm ³ en 10 casos. La ALT y AST se encontraron elevadas en 16 y 18 pacientes. En todos se encontró HbsAg y HbcAg, en 6 se encontró IgM anti-HBcAb	La sobrevida de los pacientes con PAN es alta 55 a 80% sin embargo cuando se asocia a infección por VHB esta disminuye.	Prevención de infección por VHB	De 1984-1988 recibieron Prednisona 1mg/kgd. Plasmaféresis 14 tratamientos y Vidarabina 15mg/kgd por 1 semana y 7.5mg/kg por 2 semanas A partir de 1987 INFa2b 3millones 3 veces por semana por 1 año. Ciclofosfamida 2 mg/kgd. De 1988-1992 recibieron Plasmaféresis e INFa2b, tratamiento con prednisona opcional en caso de manifestaciones severas El seguimiento fue de 44.8 meses, 51.2% seroconvirtieron a anti-HbcAb y 10 (24.4%) seroconvirtieron a anti-HbsAb.23 pacientes (56%) sin evidencia serológica de replicación de HBV. Al final de estudio 19 presentaban cura (sin manifestaciones clínicas, con supresión de la replicación del HBV y con seroconversión), 13 pacientes con recuperación clínica y 1 con remisión. 8 Pacientes (19.5%) fallecieron durante el periodo de estudio 3 por falla en el tratamiento para el control de la PAN	El pronóstico de los pacientes tratados con esteroides, antivirales y plasmaféresis. Las ventajas de esta terapéutica es suficiente para proponer este régimen como el tratamiento de primera línea para la PAN relacionada con HBV.
Krüger M y Cols ⁴ 1997 1996 Alemania	Reporte de caso	Masculino de 56 años con diagnóstico de PAN asociado a HBV	1 paciente	Asociada a virus de Hepatitis B y a complejos inmunes circulantes	Manifestaciones clínicas de la PAN con involucro de SNC, neuropatía periférica e hipertensión asociada a Hepatitis B crónica	Leucocitosis 16,000 mil, VSG elevada, proteinuria, hiperlipidemia. Serología de Hepatitis B positiva para HbsAg y HBcAg	En este artículo el paciente se presentó asintomático posterior al tratamiento	Prevención de infección por virus de Hepatitis B	Paciente con dolor muscular, poliartralgias, disestesias, dolor abdominal, hipertensión, polineuropatía periférica e infarto isquémico. No respondió a tratamiento con esteroides. Se interfirió con alfa-2b y famciclovir. A un año de tratamiento presentó seroconversión HbcAg-anti-Hbc . HbsAg continuo positivo.	La terapia antiviral con análogos nucleosídicos como Famciclovir puede considerarse como terapia de primera línea en el tratamiento de enfermedad vascular inducida por virus.

³ Guillevin L, Lhote F, Cohen P et al. Polyarteritis Nodosa Related to Hepatitis B: A Prospective Study with Long-Term Observation of 41 Patients. Medicine 1995;75:238-53

⁴ Krüger M, Böcker K, Zeidler H, Manns M. Treatment of Hepatitis B-related Polyarteritis Nodosa with Famciclovir and Interferon alfa-2b. J Hepatol 1997;26:935-939

Erhardt A y Cols ⁵ 2000 Alemania	Reporte de caso	Masculino de 58 años con diagnóstico de PAN asociado a infección por VHB	1 paciente	El mecanismo que se ha dilucidado es depósitos de complejos inmunes HbsAg y HbcAg en los vasos.	Biopsia de nervio sural que demostró vasculitis necrosante transmural de arterias de pequeño y mediano calibre.	Leucocitosis 19800/ μ l, trombocitosis 611 mil/ μ l. Presentó elevación de bilirrubinas, ALT y AST	La PAN sin tratamiento tiene un pobre pronóstico con una supervivencia a 5 años del 10 al 20%	Prevención de infección por virus de Hepatitis B	Paciente de 58 años con hiperestesia del 2do y 3er dedo de la mano derecha, así como dolor en la pierna con incapacidad para deambular. Se detectó serología positiva para hepatitis B (HbsAg, HbcAg y IgM anti HB). Recibió tratamiento con prednisolona 100mg por día e interferón α 2b por 12 meses. El paciente continuó con sensación de dolor en la pierna. Se cambió el tratamiento a Lamivudina 150mg/día y prednisolona a 20 mg. Después de 6 meses de tratamiento HbcAg y HbsAg no se detectaban y hubo seroconversión. Al terminar el tratamiento no hubo recaída de la hepatitis B a los 9 meses de seguimiento.	El triple tratamiento con prednisolona, α -interferón y lamivudina es un tratamiento nuevo prometedor para pacientes con PAN asociada a virus de Hepatitis B
Guillevin L y Cols ⁶ 2004 1999-2000 Francia	Serie de casos	Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años que cumplieran con los criterios del Colegio Americano de Reumatología para el dx de PAN relacionado con VHB	10 Pacientes	Depósitos de complejos inmunes en las paredes de los vasos causando inflamación	Pacientes que cumplen los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología, con evidencia histológica de vasculitis.	Se encontró proteinuria en 3 pacientes, hematuria en 1 paciente. Ningún paciente presentó elevación de ALT o AST	No referida	Prevención de infección por virus de Hepatitis B	Se incluyeron 8 pacientes 8 hombre y 2 mujeres con una edad promedio de 50.4 años. Un paciente falleció posterior a la respuesta clínica inicial. A 6 meses 9 de los 10 pacientes presentaban recuperación clínica. A los 9 meses el 66% de los 9 sobrevivientes presentaron Hbc seroconversión. HbsAg fue indetectable en 3 pacientes con seroconversión anti-HBsAb. El tratamiento fue bien tolerado en 9 de los 10 pacientes. La defunción fue secundaria a sepsis por Estafilococo epidermidis	El tratamiento con esteroides, lamivudina y plasmáferesis es efectivo para la recuperación de pacientes con PAN asociada a HBV. Dada la seguridad y la fácil administración de la lamivudina esta puede ser considerada como el antiviral de elección para esta patología

⁵ Erhardt A, Sagir A, Guillevin L, Neuen-Jacob E, Haussinger D. Successful treatment of hepatitis B virus associated polyarthritis nodosa with a combination of prednisolone, α -interferon and lamivudine. J Hepatology 2000;33:677-683

Autores	Limitaciones del Estudio	Direcciones Futuras de Investigación
Año de publicación / Realización País		
Guillevin L y Cols ⁽¹⁾ 1993 1984-1988 Francia	Muestra pequeña de pacientes sin grupo control para establecer la eficacia del tratamiento en cuanto a la seroconversión del HbcAG/anti-HBcAb	El desarrollo de nuevos agentes antivirales como interferón alpha 2b como régimen de primera línea para el tratamiento de vasculitis inducidas por virus.
Guillevin L y Cols ⁽²⁾ 1994 1988-1992 Francia	La muestra es muy pequeña para realizar conclusiones definitivas.	Empleo de deflazacort como antiinflamatorio equivalente a la prednisona, requiriendo la realización de un estudio clínico controlado.
Guillevin L y Cols ⁽³⁾ 1995 1981-1993 Francia	Muestra muy pequeña para realizar conclusiones y empleo de diferentes antivirales durante el tiempo del estudio	Estudio de los antivirales sobre terapia inicial sobre los esteroides y la ciclofosfamida ya que estos últimos pudieran facilitar la replicación viral y el desarrollo de infección crónica por HBV.
Kröger M y Cols ⁽⁴⁾ 1997 1996 Alemania		Realización de estudios clínicos controlados para evaluar la efectividad del famciclovir en el tratamiento de la PAN.
Erhardt A y Cols ⁽⁵⁾ 2000 Alemania		Se deben realizar estudios controlados para evaluar el uso de la lamivudina en el tratamiento de PAN asociada a infección por Hepatitis B.
Guillevin L y Cols ⁽⁶⁾ 2004 1999-2000 Francia	Esta terapéutica nunca se ha evaluado en un estudio aleatorizado	Estudio de lamivudina en estudios prospectivos placebo controlados, para evaluar los beneficios de esta estrategia terapéutica.

⁶ Guillevin L, Mahr A, Cohen P, Larroche C, Queyrel V et al. Short-Term Cortocosteroids Then Lamivudine and Plasma Exchanges to Treat Hepatitis B Virus-Related Polyarteritis Nodosa. Art Rheum 2004;51:482-487

DESCRIPCIÓN DE LOS ARTICULOS DE PAN CON AFECCIÓN GASTROINTESTINAL.

Se encontraron 6 artículos referentes a manifestaciones gastrointestinales de esta patología los autores fueron: Edwards 1992 en EUA , en Turquía Gündogdu en 1993 y Oguzkurt 2000, Levine en 2002 en EUA, Maeda en 2006 en Japón y Saikia en 2006 en la India.

Fueron 4 reportes de un caso y dos series de casos, solo un artículo fue en población pediátrica y 5 en adultos. Las series de casos incluyeron 4, 54 y 2 pacientes.

En cuanto a la etiología en el artículo de Gündogdu se refiere que no es conocida en el de Maeda que es posiblemente secundaria al depósito de complejos inmunes y en el resto de artículos no se hace referencia a la etiología de esta enfermedad.

En todos los artículos el diagnóstico se llevo a cabo mediante estudio histológico con necrosis fibrinoide en las arterias de pequeño y mediano calibre y hallazgos arteriográficos con estenosis o microaneurismas.

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron leucocitosis en 2 artículos, elevación de reactantes de fase aguda (PCR y VSG) en tres artículos, elevación de transaminasas en 2 artículos y serología positiva para infección por Virus de Hepatitis B en un artículo.

En el artículo de Gündogdu se refiere que el paciente estudiado se encontraba sintomático a los 6 meses de seguimiento, y en el Edwards a los 3 años. En el artículo de Oguzkurt se refiere que la mortalidad de los pacientes con infartos intestinales es de 60 a 80% y en el de Levine que la mortalidad es del 23% en pacientes con abdomen agudo. Maeda refiere que las manifestaciones gastrointestinales de PAN se asocian con una mortalidad alta. En un artículo no se refiere el pronóstico.

En ninguno de los 6 artículos se especifican medidas preventivas de la patología.

En cuanto a los resultados Edwards describe a una paciente de 22 años quien presentó necrosis intestinal por trombosis de la arteria mesentérica superior y arteria celiaca, así como infartos en bazo, recibió tratamiento con ciclofosfamida a 0.75mgm² y metilprednisolona. Gündogdu describe a un paciente de 8 años de edad que presentaba dolor abdominal, vómito y lesiones purpúricas, quién posteriormente presentó perforación intestinal requiriendo laparotomía exploradora . Recibió tratamiento con nutrición parenteral, antibióticos, antihipertensivos y prednisona a dosis de 2 mgkg

Oguzkurt describe 4 pacientes en quienes el síntoma más constante fue la presencia de dolor abdominal generalizado intermitente, así como vómito, evacuaciones con sangre y diarrea. A todos los pacientes se le realizó laparotomía encontrando necrosis masiva de intestino delgado. Tres pacientes fallecieron. Levine en 2002 presentó 54 pacientes con compromiso gastrointestinal en 13 de ellos se presentan datos de abdomen agudo quirúrgico. Recibieron tratamiento con prednisona o metilprednisolona. Las arteria con mayor frecuencia involucrada fue la mesentérica. Maeda presentó un paciente de 22 años quien presentó hematemesis encontrando en endoscopia una úlcera gástrica a nivel de cardias y perforación colónica. Saikia reportó un paciente de 24 años con hematemesis por úlcera gástrica que requirió gastrectomía por hematemesis masiva, recibió tratamiento con metilprednisolona y hemodiálisis ya que presentó insuficiencia renal.

Las conclusiones son la sospecha de PAN en pacientes con manifestaciones gastrointestinales para la realización de un diagnóstico y tratamiento temprano.

Solo el artículo de Levine refiere limitaciones en su estudio que son el diseño retrospectivo del estudio y la posibilidad de tener datos incompletos acerca de algunos aspectos de esta enfermedad.

En ningún estudio se refieren direcciones futuras de investigación.

CUADRO 4. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA. PAN CON AFECCIÓN GASTROINTESTINAL

<i>Autores</i> <i>Año de publicación / Realización</i> <i>País</i>	<i>Diseño del estudio</i> <i>Nivel de gradiente científico</i>	<i>Características de la población</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Etiología</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Pruebas diagnósticas (Pruebas de Laboratorio)</i>	<i>Pronóstico</i>	<i>Medidas Preventivas</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
Edwards Cols ¹ 1992 EUA	Reporte de caso	Paciente de 22 años con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa	1 paciente	Causada por depósitos de complejos inmunes	Arteriografía con oclusión del tronco celiaco, y cambios aneurismáticos en arterias renales y mesentérica superior. Pieza de patología con arteritis necrotizante en la arterias de mediano calibre.	Glucosa 256mg/dl, leucocitosis 11800, creatinina 1.2mg/dl, TGO 954 IU/L,	Sin manifestaciones clínicas a tres años de seguimiento.	No específica	Paciente de 22 años con historia de DM1, con 4 días de dolor abdominal, se le realiza laparotomía con resección intestinal donde se encontró un coágulo en la arteria mesentérica superior el cual se retiró mediante un catéter de Fogarty, se encontraron hemorragias en uñas bilateral. Sufrió paro sospechando sepsis abdominal por lo que se realizó nueva laparotomía, presentando nuevo paro requiriendo esternotomía para masaje cardíaco encontrando tamponade a tensión, la exploración abdominal mostró la arteria celiaca trombosada, con múltiples infartos en bazo. Inicio tratamiento con ciclofosfamida 0.75mg2 y 30 mg de metilprednisolona . Presentó abscesos intra-abdominales los cuales fueron drenados. Continuó con tratamiento con nutrición parenteral, esteroides y ciclofosfamida.	El éxito del tratamiento de la PAN depende de la realización temprana del diagnóstico, una vez que se hace este el tratamiento medico y quirúrgico es esencial para controlar el proceso activo de la enfermedad y la prevención de futuras complicaciones.

¹ Edwards WH, Martin RS, Edwards WH, Mulhcrin JL. Surviving Gastrointestinal Infarction Due to Polyarteritis Nodosa. A rare event. Am Surgeon 1992; 58:167-172

Gündogdu ols ² 1993 Turquía	Reporte de caso	Paciente de 8 años con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa	1 paciente	La etiología es desconocida	Estudio histológico de resección intestinal con necrosis fibrinoide segmentaria en la pared de las arterias de pequeño y mediano calibre.	Leucocitosis de 13400, 51% neutrófilos, 22% bandas, 9% linfocitos.	Sin sintomatología a 6 meses de seguimiento.	No especificado	Paciente de 8 años de edad. Con dolor abdominal, vómito, lesiones purpúricas localizadas en piernas y región glútea de 24 hrs de evolución. A su ingreso presentó fiebre de 38 grados y se extendieron las lesiones purpúricas a cara y hematuria microscópica. Al 8vo día se presenta rigidez y distensión abdominal, observando aire libre peritoneal se realiza laparotomía exploradora encontrando 2 áreas de gangrena de 10 y 25 cms a 10 y 60 cms del ligamento de Treitz. Posterior a la cirugía presentó tos, sibilancias e infiltrados pulmonares sugiriendo inflamación de los vasos pulmonares. Recibió tratamiento con nutrición parenteral, antibióticos, antihipertensivos y prednisona 2 mg/kg	Los niños que tienen sospecha o diagnóstico de Poliarteritis Nodosa deben vigilarse cuidadosamente de las manifestaciones gastrointestinales, las cuales pueden presentarse como una perforación.
---	--------------------	---	---------------	-----------------------------------	---	---	---	--------------------	---	---

² Gündogdu HZ, Kale G, Tanyel FC, Büyükpamukcu N, Hicsonmez A. Intestinal Perforation as an Initial Presentation of Poliarteritis Nodosa in an 8-Year-Old Boy. J Pediatric Surg 1993;28:632-634

Oguzkurt P y Cols ³ 2000 1981-1996 Turquía	Señal de casos	Pacientes con oclusión vascular mesentérica con necrosis intestinal 2 de ellos con diagnóstico de PAN	4 pacientes	No especificado	En dos pacientes se observaron lesiones vasculares que incluían fibrosis, obliteración, e infiltrado de polimorfocitos en las paredes vasculares consistentes con PAN	No referido	La mortalidad de los pacientes que presentan infartos intestinales es del 60 al 80%	No especificado	El síntoma más constante fue la presencia de dolor abdominal el cual era intenso, intermitente y generalizado. Los síntomas acompañantes fueron vómito, evacuaciones con sangre y diarrea. A todos los pacientes se les realizó laparotomía encontrando necrosis masiva de intestino delgado. Tres pacientes murieron por necrosis intestinal masiva, falla orgánica múltiple y manifestaciones sistémicas de PAN. El paciente que sobrevivió recibió tratamiento para PAN sistémica	La oclusión mesentérica es rara en niños pero tiene una alta mortalidad. Requiere un diagnóstico y tratamiento urgente, con un tratamiento postoperatorio adecuado de la enfermedad subyacente.
--	----------------	---	-------------	-----------------	---	-------------	---	-----------------	--	---

³ Oguzkurt P, Emin M, Cifci AO, Tanyel FC, Büyükpamukcu N. Mesenteric Vascular Occlusion Resulting in Intestinal Necrosis in Children. J Pediatric Surg 2000;35:1161-1164

Levine SM y 2002 1986-2000 EUA	Serie de casos	Pacientes con diagnóstico de PAN	54 pacientes	No especificado	Arteriografías con presencia de aneurismas de arterias de mediano calibre, dilatación arterial en segmentos fusiformes con áreas de estenosis o microaneuris- mas en arterias pequeñas	VSG elevada 66+/- 35mm/h. 6 pacientes con serología positiva para hepatitis (2 hepatitis B, 3 hepatitis C y 1 hepatitis B y C), 31% de los pacientes presentaron elevación de transaminasas	La mortalidad fue del 23% para los pacientes con abdomen agudo y del 9% para los que tuvieron otros síntomas gastrointestina- les	No especificado	Se identificaron 54 pacientes con PAN, 63% fueron mujeres, 44% tenían compromiso gastrointestinal (náusea, vómito, melena, hematoquezia, constipación y sangrado de tubo digestivo), 13 pacientes tuvieron abdomen agudo quirúrgico (perforación, ruptura aneurismática, colecistitis aguda). Todos los pacientes recibieron esteroides al diagnóstico 40mg de prednisona o 1 g de metilprednisolona. Todos los pacientes presentaron dolor abdominal en el curso de la enfermedad. Otros síntomas que presentaron fueron hipertensión, lesiones cutáneas y mialgias. La arteria involucrada con mayor frecuencia fue la mesentérica, y el hallazgo angiográfico más frecuente fueron aneurismas.	El involucro gastrointestinal ocurre comúnmente en pacientes con PAN y conlleva un mal pronóstico. Sin embargo la mortalidad por sus complicaciones ha disminuido por la realización de diagnóstico temprano.
---	-------------------	---	-----------------	--------------------	---	---	--	--------------------	---	--

⁴ Levine SM, Hellmann DB, Stone JH. Gastrointestinal Involvement in Polyarteritis Nodosa: Presentation and outcomes in 24 patients. Am J Med 2002;112:

Maeda K y 2006	Reporte de caso	Paciente con diagnóstico de PAN con afección gastrointestinal	1 paciente	La patología es poco entendida, es posiblemente causada por complejos inmunes.	Manifestaciones clínicas y angiografía con aneurismas en la arteria renal.	Hb 7.3g/dl, VSG 10mm/h, PCR 2.7mg/dl, hipoproteinemia 5.2mg/dl.	Las complicaciones gastrointestinales de PAN son comúnmente asociadas a una alta mortalidad.	No especificado	Paciente masculino de 22 años de edad, con diagnóstico de PAN quien había recibido tratamiento con esteroides e inmunosupresores, presentó hematemesis encontrando en la endoscopia una úlcera gástrica (Tipo Dieulafoy) a nivel del cardias, recibió tratamiento con medidas hemostáticas. Un año después presentó perforación del colon transverso y tres eventos de hematemesis por úlcera gástrica recurrente. Posteriormente se realizó arteriografía de la arteria gástrica izquierda en la cual se observó marcada dilatación aneurismática en las arterias distales.	Este es el primer caso reportado de úlcera de Dieulafoy y perforación colónica asociada a la PAN, las complicaciones abdominales se han asociado con una alta mortalidad.
Japón										

⁵ Maeda K, Hayashi Y, Morita I, Matsuoka O, Nishiyama M, Nishimura H, Aoyagi K, Sakisaka S. Recurrent Dieulafoy's ulcers in the Stomach and Colonic Perforation Caused by Polyarteritis Nodosa: Report of a Case. Gastrointest Endoscopy 2006;63:349-352

Saikia N y 2006	Reporte de caso	Paciente con diagnóstico de PAN con hemorragia gastrointestinal	1 paciente	No especificado	Estudio histológico de la pieza de gastrostomía con úlcera con base necrótica, trombos en vasos de mediano y pequeño calibre consistentes con PAN. Angiorconancia con microaneurismas en ambas arterias renales.	Hemoglobina 4.5g/dl, BUN 150 mg/dl, Creatinina 15.2mg/dl	No especificado	No especificado	Femenino de 24 años con historia de 1 semana con dolor epigástrico intermitente asociado con diarrea, vómito y 2 episodios de melena, internada por hematemesis masiva. A su ingreso se encontraba pálida, con taquicardia, taquipnea e hipotensión. Se transfundieron 4 unidades de sangre y se realizó endoscopia encontrando coágulos en estómago y una úlcera en la curvatura mayor, se inyectó epinefrina alrededor de la úlcera. Doce horas después presentó otro evento de hematemesis masiva requiriendo gastrectomía parcial. El postoperatorio curso sin eventualidades, recibió pulso de metilprednisolona y hemodiálisis.	La PAN es una causa poco común de Hemorragia Gastrointestinal, aunque debe ser considerada en el diagnóstico diferencial cuando la endoscopia muestra úlceras gigantes.
India										

<i>Autores</i>	Limitaciones del Estudio	Direcciones Futuras de Investigación
Año de publicación / Realización		
País		
Edwards WH y Cols 1992 ----- EUA		
Gündogdu H y Cols 1993 ----- Turquía		

⁶ Saikia N, Talukdar R, Mazumder S, Kabra S, Khanna S, Vij JC. Polyarteritis Nodosa Presenting as Massive Upper Gastrointestinal Haemorrhage. Gastrointestinal Endoscopy. 2006;63:868-870

Dguzkurt P y Cols 2000 1981-1996 Turquía		
evine SM y Cols 2002 1986-2000 EUA	Las limitaciones de este estudio están dadas primcramente por el diseño retrospectivo y la posibilidad de tener datos incompletas accrea de algunos aspectos de esta enfermedad.	
Macda K y Cols 2006 ----- Japón		
saikia N y Cols 2006 ----- India		

DESCRIPCIÓN DE LOS ARTICULOS DE PAN CON AFECCIÓN EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO.

Se encontraron 6 artículos, con los siguientes autores: Topaloglu en Turquía 1992, Walz LeBlanc 1994 y Bert en 1999 en EUA, Ragge en Inglaterra 2003, Panzeri en Brasil y Ordóñez en México en 2004.

Fueron 4 reportes de caso y una serie de casos la cual incluía 4 pacientes. En 5 artículos no se hace referencia de la etiología del padecimiento y en uno se refiere que esta es desconocida.

En 3 artículos el diagnóstico se realizó mediante biopsia encontrando necrosis fibrinoide en vasos de pequeño y mediano calibre, en uno con angiografía con presencia de aneurismas renales, y en 2 con estudio histológico y angiografía.

En 4 estudios se encontró VSG elevada, en tres se entraron anemia y leucocitosis, creatinina elevada en 1, y ANCA positivo en 1 estudio.

En 5 artículos no se refiere cual es el pronóstico y en uno se refiere que es bueno posterior al tratamiento con esteroides y ciclofosfamida. En ninguno se especifican medidas preventivas de la enfermedad.

En el estudio de Topaloglu se reportan 4 pacientes dos con parálisis del III par, un paciente del III y IV par y un paciente con parálisis facial periférica. Walz LeBlanc reportó un paciente de 69 años, con dolor occipital, fiebre, fatiga y linfadenopatías inguinales, cervical y mialgias, recibió tratamiento con prednisona por tres semanas. Bert presentó un paciente de 9 años con fiebre intermitente, ceguera del ojo izquierdo, cefalea, anorexia, confusión intermitente y déficit de memoria, así mismo presentaba dilatación pupilar paradójica y atrofia del nervio óptico; recibió tratamiento con esteroides. Ragge presentó una paciente de 5 años con fiebre, letargia, anemia y mialgias, así como hemiparesia facial y aumento de la presión intracraneal, así como reacción ocular de inclinación. Panzeri reportó un paciente de 9 años con fiebre, cefalea, fatiga, disnea, artralgias, exantema, vómito y diplopía, identificando vasculitis a nivel de SNC recibiendo tratamiento con dexametasona a 0.6mg/kgd y posteriormente lesiones nodulares eritematosas en piernas. Ordóñez presenta un paciente de 42 años con ataque al estado general, odinofagia, otalgia izquierda, acúfenos, vértigo y fluctuación de la audición, así como hipoacusia conductual, se dio manejo con esteroides, ciclofosfamida y gammaglobulina sin mejoría, el paciente evolucionó a falla orgánica múltiple y falleció.

Las conclusiones van en relación a que las manifestaciones en sistema nervioso son más prevalentes en población pediátrica y a que las manifestaciones neurológicas de las vasculitis primarias ya que el diagnóstico y tratamiento apropiado disminuyen la morbilidad y la mortalidad.

Ningún estudio hace referencia a limitaciones del estudio y a direcciones futuras de investigación.

CUADRO 5. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA. PAN CON AFECCIÓN A SNC Y SNP

<i>Autores</i> <i>Año de publicación / Realización</i> <i>País</i>	<i>Diseño del estudio</i> <i>Nivel de gradiente e científico</i>	<i>Características de la población</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Etiología</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Pruebas diagnósticas (Pruebas de Laboratorio)</i>	<i>Pronóstico</i>	<i>Medidas Preventivas</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
Topaloglu R y Cols ⁱ 1992 1991 Turquía	Serie de casos	Pacientes pediátricos con diagnóstico de PAN con involucro de nervios craneales	4 Pacientes	No especificado	Realización de biopsia con presencia de vasculitis de arterias de pequeño y mediano calibre	Velocidad de sedimentación globular elevada, Proteína C reactiva positiva en los 4 pacientes.	Buena con remisión de síntomas posterior al tratamiento con esteroides y ciclofosfamida	No especificado	Dos pacientes presentaron parálisis del III par, un paciente del III y IV par y un paciente presentó parálisis facial periférica	La PAN es una enfermedad rara en niños. El involucro a nivel de nervios craneales es más prevalente en población pediátrica que en adultos
Walz LeBlanc y Cols ⁱⁱ 1994 1991 EUA	Reporte de caso	Paciente con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa con artritis temporal y linfadenopatía	1 paciente	No especificado	Biopsia de ganglio supraclavicular con vasculitis necrotizante compatible con poliarteritis	Leucocitos 14900, VSG 107mm/h, C3 2.04, ANCA positivo >1/320	No especificado	No especificado	Masculino de 69 años, desde 1991 con dolor occipital, cuello y cefalca tratado con analgésicos y fisioterapia, 2 semanas después presentó fiebre, fatiga, linfadenopatía inguinal y cervical y mialgias. A la exploración presentaba adenomegalias cervicales, submandibulares, supraclaviculares e inguinales de menos de 1 cm, se palpaban las arterias temporales pulsátiles. Presentando dolor pleurítico. Recibió tratamiento con prednisona 30mg por tres semanas.	Se presenta un caso inusual de PAN, este caso sirve para recordarnos que la clasificación de las vasculitis no es la ideal. En nuestro conocimiento no se habían presentado reporte de linfadenopatía asociados con PAN

Bert RJ y Cols ⁱⁱⁱ 1999 1997 EUA	Reporte de caso	Paciente de 9 años de edad, arteritis temporal como manifestación de PAN	1 paciente	No especificado	Clinico, TAC de cráneo y Biopsia de arterial temporal izquierda con hiperplasia de la íntima, infiltrado celular mixto y necrosis fibrinoide. Arteriografía abdominal con múltiples microaneurismas renales y mesentéricos, en la bifurcación de vasos pequeños	VSG elevado 57mm/h, leucocitos 4300 K/MI	No especificado	No especificado	Niña de 9 años con déficit de audición sensorineural desde los 4 años. 2 meses de evolución con fiebre intermitente, ceguera del ojo izquierdo, cefalea temporal y periorbital izquierda, odinofagia, anorexia, confusión intermitente y déficit de memoria. A la EF con arteria temporal pulsátil, dilatación pupilar paradójica, y atrofia de nervio óptico. Recibió tratamiento intravenoso con esteroides, presentó recaída con ceguera binocular aguda, hematuria microscópica y alteraciones en el estado mental	La arteritis temporal es un padecimiento raro en edad pediátrica, cuando esta es agresiva los datos clínicos y de laboratorio ayudan a diferenciar de un proceso infeccioso. Si este no es infeccioso la PAN debe considerarse en el diagnóstico.
Ragge NK y Cols ^{iv} 2003 2002 Inglaterra	Reporte de caso	Paciente de 5 años de edad con diagnóstico de PAN y alteraciones oftalmológicas	1 paciente	No especificado	Angiografía con presencia de aneurismas renales. Resonancia magnética con presencia de lesiones a nivel mesencefálico	Hemoglobina de 8.8, PCR 75, VSG 97.	No especificado	No especificado	Paciente femenino de 5 años, con 2 años de evolución con fiebre, letargia, anemia, y mialgias. 2 meses con diplopía intermitentes, dolor abdominal, livedo reticularis y exantema en la piernas. Dos semanas con hemiparesia facial y aumento en la presión intracraneal. Inicio tratamiento con prednisolona, ciclofosfamida y aspirina, con lo que se estabilizó su condición. El examen neurooftalmológico mostró la presencia de reacción ocular de inclinación (mal alineamiento vertical, inclinación de la cabeza y alteración de la mirada conjugada con ojo hipotrófico)	La PAN solo raramente es asociada con alteraciones motoras centrales. Este caso sirve para ilustrar la importancia de la examinación de la mirada conjugada.

Panzeri y Cols ^v 2004 Brasil	Reporte de caso	Paciente de 9 años de edad con diagnóstico de PAN con afección a SNC	1 paciente	No especificado	TAC de cráneo con hipodensidad en el lóbulo temporal posterior derecho. Angioresonancia con aumento focal y segmentario de la arteria cerebral media y la bifurcación de la carótida interna. Biopsia de piel con infiltrado inflamatorio perivascular y necrosis fibrinoide en arterias subcutáneas de pequeño y mediano calibre.	Hemoglobina 10.7g/dl, plaquetas 94 mil/mm ³ , Leucocitos 15600/mm ³ , PC 23mg/dl LCR con Leucocitos 114/mm ³ , 89% de neutrófilos, proteínas dc 99mg/dl Glucosa 49mg/dl	No especificado	No especificado	Paciente masculino de 9 años con 13 días con fiebre, cefalca, fatiga, tos, disnea, artralgias transitorias y exantema. Posteriormente presentó vómito y diplopia. A su ingreso se encuentra Glasgow de 13, rigidez de nuca y papiledema derecho. Hizo diagnóstico de meningocefalitis infecciosa, sin embargo posteriormente se identifico vasculitis a nivel de SNC por lo que se inicio tratamiento con dexametasona 0.6mg/kgd. Tres semanas después presentó lesiones nodulares críematosas en piernas.	Los médicos deben reconocer las manifestaciones neurológicas de las vasculitis primarias ya que el diagnóstico y el tratamiento apropiado pueden disminuir la morbilidad y la mortalidad.
---	-----------------	--	------------	-----------------	--	--	-----------------	-----------------	--	---

Ordóñez R y Cols ¹¹ 2004 México	Reporte de caso	Paciente masculino de 42 años con diagnóstico de PAN	1 paciente	La etiología es desconocida	Biopsia de testículo con lesión segmentaria con necrosis fibrinoide en vasos de pequeño y mediano calibre. Biopsia de colon con necrosis fibrinoide e infiltrado inflamatorio linfoplasmacitario	Fosfatasa alcalina 363 UI/L, IgG 2370 mg/dl, C3 elevado, BUN 18mg/dl, Creatinina 2.9 mg/dl, Hemoglobina 8.7g/dl, Hematocrito 27.8%, Leucocitos 12,200/dl	No especificado	No especificado	Paciente de 42 años con 5 meses de evolución con ataque al estado general, odinofagia, tos con hemoptisis ocasional, otalgia izquierda, acúfenos, posteriormente vértigo y fluctuación de la audición. Audiometría tonal con hipoacusia conductual superficial en frecuencias bajas e impedancia con curvas tipo B de Janger en ambos oídos, se colocaron tubos de ventilación bilaterales. Un mes después presentó cefalea frontal punzante, hipertermia, pérdida de 5 kg, hemorragias conjuntivales, hemoptisis y rectorragia. Se dio manejo con esteroides, ciclofosfamida y gammaglobulina, sin mejoría. El paciente evoluciono hacia la falla orgánica múltiple y falleció. La autopsia fue compatible con PAN	La diversidad de datos patológicos de la PAN y su carácter inespecífico hacen que el diagnóstico pocas veces se relacione con manifestaciones otológicas como expresión inicial que se presentan en el 30% de los casos, por lo que debe incluirse a la PAN en el diagnóstico diferencial de pacientes con enfermedad ótica de difícil control.
--	-----------------	--	------------	-----------------------------	--	--	-----------------	-----------------	---	---

Autores Año de publicación / Realización País	Limitaciones del Estudio	Direcciones Futuras de Investigación
Topaloglu R y Cols 1992 1991 Turquia		

Walz LeBlanc y Cols 1994 1991 EUA		
Bert RJ y Cols 1999 1997 EUA		
Ragge NK y Cols 2003 2002 Inglaterra		
Panzeri y Cols 2004 Brasil		
Ordóñez R y Cols 2004 México		

ⁱ Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Oner A. Cranial Nerve Involvement in Childhood Polyarteritis Nodosa. Clin Neu and Neurosurg 1992;94:11-13

ⁱⁱ Walz LeBlanc BAE, Keystone EC, Feltis JT, Geddie WR, Lie JT. Polyarteritis Nodosa Clinically Masquerading as Temporal Arteritis with Lymphadenopathy. J Rheumatol 1994;21:949-952

ⁱⁱⁱ Bert RJ, Antonacci VP, Berman L, Melhem ER. Polyarteritis Nodosa Presenting as Temporal Arteritis in a 9-Year-Old Child. AJNR 1999;20:167-171

^{iv} Ragge NK, Harris CM, Dillon MJ, Chong WK, Elston J, Taylor DS. Ocular Tilt Reaction Due to a Mesencephalic Lesion in Juvenile Polyarteritis Nodosa. Am J Ophthalmol 2003;134:249-151

^v Panzeri AP, Leme VP, Tanuri C et al. Polyarteritis nodosa with central nervous system involvement mimicking meningoencephalitis. Pediatr Crit Care Med 2004;4:286-288

^{vi} Ordóñez R, Soto Mónica, Ocampo Lilian, Cruz Joel, Covarrubias Valverde. Manifestaciones otológicas como presentación inicial de Poliarteritis Nodosa. An ORL Mex 2004;2:69-73

DESCRIPCION DE ARTICULOS DE PAN CON AFECCIÓN RENAL

Se encontraron 4 artículos publicados por Kaskarelis en Grecia en 1995, Raza en 2000 en EUA, Cantillo en Colombia y Álvarez en Cuba en el 2003.

Se encontraron tres reportes de casos y una serie de casos la cual incluyó 5 pacientes. En ninguno se especifica la etiología de la patología. En dos de los artículos el diagnóstico se realizó mediante estudio histológico con necrosis fibrinoide e infiltrado mixto con predominio de PMN, y en uno con aneurismas de las arterias renal y arcuata y en uno con hallazgos histológicos y arteriográficos.

En dos artículos se encontraron leucocitosis, VSG y PCR elevadas, uno con VSG elevada y antígeno positivo para Hepatitis B y en uno creatinina elevada.

En el estudio de Kaskarelis se refiere que el pronóstico es bueno sin síntomas a un año de seguimiento, Cantillo refiere que el espectro va de una forma local autolimitada hasta una forma difusa grave, en dos artículos no se refiere el pronóstico.

En ningún artículo se hace referencia a medidas preventivas de la enfermedad.

Kaskarelis presentó un paciente de 34 años de edad, con fiebre, artralgias, exantema, dolor abdominal difuso y cefalea. Observando en USG orquitis bilateral y epididimitis derecha. Se observó opacificación del sistema pielocalicial y del uretero, con presencia de estenosis ureteral a nivel de la segunda vértebra sacra. Desarrollo hipertensión. Se inicio tratamiento con prednisolona a 75mgkg/día ciclofosfamida 150mg/día y antihipertensivos. Raza reportó un paciente de 30 años con pérdida de peso en las últimas 4 semanas, fiebre y dolor abdominal. Se realizó apendicectomía, continuando con dolor abdominal. Se realizó diagnóstico de PAN iniciando tratamiento con prednisolona 40 mg/día, metilprednisolona y ciclofosfamida. Cantillo reportó 1 paciente con PAN y 4 con Poliarteritis microscópica. El paciente con PAN presentaba 4 meses de evolución con disminución progresiva de la fuerza muscular y sensibilidad en las 4 extremidades, así como parestesias distales, limitación para la marcha, astenia, adinamia, pérdida de 12 kgs y palidez. A la EF con fuerza proximal 3/5, fuerza distal 2/5, arreflexia, hipoestesia, hipoalgesia y alteración de la sensibilidad en bota y guante. Se inicio tratamiento con pulsos de metilprednisolona 15 mgkgdía por 3 días y posteriormente prednisona 1 mgkgd y ciclofosfamida 0.75gr/m². Álvarez presentó un paciente de 38 años con dolor en rodilla izquierda y ambos tobillos que le imposibilitaban la marcha, fiebre y pérdida de peso, así como hepatomegalia dolorosa, dolor abdominal intenso en cuadrante superior derecho del abdomen asociado a hipotensión, se realiza paracentesis abdominal siendo positiva, realizándose laparotomía encontrando gran hematoma retroperitoneal por rotura renal, realizando nefrectomía derecha. Se inicia tratamiento con prednisona 1 mgkg y ciclofosfamida 0.5mg/kg. Al octavo día preserva dolor súbito en flanco izquierdo y choque, se lleva a cirugía con hematoma retroperitoneal masivo. Fallece a los 3 meses.

Las conclusiones son que se debe realizar el diagnóstico temprano con un tratamiento apropiado antes de tener lesiones permanentes.

En ningún artículo se hace referencia a limitaciones de los estudios así como a direcciones futuras de investigación.

CUADRO 6. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA. PAN CON AFECCIÓN RENAL

<i>Autores</i> <i>Año de publicación / Realización</i> <i>País</i>	<i>Diseño del estudio</i> <i>Nivel de gradiente científico</i>	<i>Características de la población</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Etiología</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Pruebas diagnósticas (Pruebas de Laboratorio)</i>	<i>Pronóstico</i>	<i>Medidas Preventivas</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
Kaskarelis IS y Cols ¹ 1995 1994 Grecia	Reporte de caso	Paciente de 34 años con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa con afectación ureteral bilateral	1 paciente	No especificada	Manifestaciones clínicas y hallazgos en arteriografía con dilataciones aneurismáticas alternadas con estenosis de las arterias arcuata y renal segmentaria e interlobal.	Leucocitosis 15,000/mm ³ , VSG 117mm/hr, PCR elevada,	Buena sin síntomas a un año de seguimiento.	No especificadas	Masculino de 34 años de edad, con fiebre, artralgias, exantema en las extremidades inferiores, dolor abdominal difuso y cefalea. Se realizó USG observando orquitis bilateral y epididimitis derecha. Se observó opacificación del sistema pielocalicial y del uretero, con presencia de estenosis ureteral a nivel de la segunda vértebra sacra. Desarrollo hipertensión. Se inicio tratamiento con prednisolona a 75mg/kg/día ciclofosfamida 150mg/día y antihipertensivos.	La afectación ureteral es rara en los pacientes con Poliarteritis Nodosa, el diagnóstico temprano por biopsia o arteriografía y un pronto inicio del tratamiento es importante antes del desarrollo de lesiones permanentes.
Raza y Cols ² 2000 EUA	Reporte de caso	Paciente de 30 años con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa	1 paciente	No especificada	Biopsia con arteritis necrosante de arterias musculares pequeñas y arteriografía con microaneurismas hepáticos y renales e infartos renales	Leucocitosis 16mil, VSG 117 mm/1h, PCR 100mg/l,	No especificada	No especificada	Masculino de 30 años de edad, con pérdida de peso en las últimas 4 semanas, acudió por fiebre y dolor abdominal. Se realizó apendicectomía, continuando con dolor abdominal. Se realizó diagnóstico de PAN iniciando tratamiento con prednisolona 40 mg/día, metilprednisolona y ciclofosfamida; Remitió el dolor abdominal 48 hrs posterior al primer bolo. Se realizó angiografía de control observando normalización de la función vascular endotelial.	La manifestaciones a nivel renal de PAN son frecuentes y conllevan mayor morbi mortalidad.

Cantillo JJ y Cols ³ 2003 Colombia	Serie de casos	Pacientes con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa y poliangiitis microscópica	1 Paciente con PAN y 4 pacientes con Poliangiitis microscópica	No especificada	Biopsia renal percutánea con nefritis intersticial con infiltrado mixto predominante de PMN. Arteritis de vasos medianos con extensa necrosis fibrinoide	Cr 2.9mg/dl	Su espectro de presentación varia desde una forma local autolimitada hasta una difusa grave.	No especificada	Masculino de 52 años de edad, con 4 meses de evolución con disminución progresiva de la fuerza muscular y sensibilidad en las 4 extremidades, así como parestesias distales, limitación para la marcha, astenia, adinamia, pérdida de 12 kgs y palidez. A la EF con fuerza proximal 3/5, fuerza distal 2/5, areflexia, hipocrestesia, hipoalgesia y alteración de la sensibilidad en bota y guante. Se inicio tratamiento con pulsos de metilprednisolona 15 mg/kg/día por 3 días y posteriormente prednisona 1 mg/kg y ciclofosfamida 0.75gr/m2	Es imperativo hacer un diagnóstico temprano, una clasificación adecuada del tipo de vasculitis y así determinar el pronóstico y definir el tratamiento adecuado
Alvarez G y Cols ⁴ 2003 Cuba	Reporte de caso	Paciente de 38 años con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa	1 paciente	No especificada	Nefrectomía izquierda con arteriografía renal extracorpórea con múltiples aneurismas en la circulación renal. Estudio histológico con múltiples dilataciones aneurismáticas de los vasos arteriales de calibre mediano y fino del riñón	VSG 105mm/h, Ag HBs positivo	No especificada	No especificada	Paciente de 38 años con un mes de evolución con dolor en rodilla izquierda y ambos tobillos que le imposibilitaban la marcha, fiebre y pérdida de peso. Presentaba hepatomegalia dolorosa de 2 cms, posteriormente presenta dolor abdominal intenso en cuadrante superior derecho del abdomen asociado a hipotensión, se realiza paracentesis abdominal siendo positiva, realizándose laparotomía encontrando gran hematoma retroperitoneal por rotura renal, realizando nefrectomía derecha. Se inicia tratamiento con prednisona 1 mg/kg y ciclofosfamida 0.5mg/kg. Al octavo día preserva dolor súbito en flanco izquierdo y choque, se lleva a cirugía con hematoma retroperitoneal masivo. Fallece a los 3 meses	La vasculitis constituyen la causa más frecuente de sangrado retroperitoneal no tumoral en paciente no anticoagulados. Por la inusual evolución y complicación de este paciente, su reporte cobra valor al no encontrar en la literatura médica nacional ningún informe previo al respecto.

Autores	Limitaciones del Estudio	Direcciones Futuras de Investigación
Año de publicación / Realización		
País		
Kaskarelis IS y Cols 1995 1994 Grecia		
Raza y Cols 2000 EUA		
Cantillo JJ y Cols 2003 Colombia		
Alvarez G y Cols 2003 Cuba		

¹ Kaskarelis IS, Zarifi M, Dantis P, Vrachliotis. Bilateral Uretral Involvement in Polyarteritis Nodosa. Scand J Urol Nephrol 1995;29:323-326

² Raza K, carruther DM, Exley AR, Thambyrajah J, Bacon PA, Rowe IF. Dramatic Aneurysm Regression in Polyarteritis Nodosa Following High Dose Pulse Cyclophosphamide. J Rheumatol 2000;27:1320-1321

³ Cantillo JJ, Díaz A, Santiago J, Mantilla A, Acosta G. Vasculitis sistémica y Riñón: Poliarteritis Nodosa Clásica y Poliangeítis Microscópica. Cinco casos en Colombia. Acta Med Colomb 2003;28:50-56

⁴ Álvarez G, Jacomino L, Leiva L, Martín L, Becerra F, Ruiz A, García BL. Rotura Renal Bilateral Espontánea en la Poliarteritis Nodosa. Rev Cubana Med 2003;42:59-62

DESCRIPCION DE ARTICULOS PAN CON AFECCIÓN CARDIOVASCULAR

Se encontraron dos artículos el primero una serie de 15 casos publicado por Iino en Japón 1992 y un reporte de caso de Günal en Turquía en 1997.

La serie de casos fue en pacientes pediátricos y el reporte de caso en un paciente adulto.

En ninguno de los dos artículos se hace referencia a la etiología de la enfermedad. En el artículo de Iino el diagnóstico se realizó mediante biopsia de nervio sural y hallazgos de autopsia y en el de Günal mediante hallazgos angiográficos y biopsia.

El artículo de Iino encontró Infección por virus de Hepatitis B y C, leucocitosis, hematuria, microalbuminuria y elevación de transaminasas., en el artículo de Günal no se describen datos de laboratorio, sin embargo se encontró cardiomegalia en dos pacientes u elevación de ST en un paciente u Onda T picuda en V5-V6 en otro.

En cuanto al pronóstico en el estudio de Iino el paciente falleció secundario a disección aórtica, y el de Günal no hace referencia al pronóstico.

Ninguno de los artículos hace referencia a medidas preventivas.

El artículo de Iino presenta un paciente con diagnóstico de diagnóstico con PAN presentando fiebre recurrente, pérdida de peso, artralgias, mialgias, alucinaciones auditivas y visuales. Se le diagnosticó cirrosis y miocardiopatía hipertrófica, recibió tratamiento con prednisona con lo que remitieron las manifestaciones. Un año después presentó dolor torácico severo, encontrando soplo sistólico grado III, y hepatomegalia 3 cm por abajo del borde costal, el dolor disminuyó sin medicamentos, al tercer día recurrió el dolor irradiándose a espalda y abdomen, murió al quinto día. En la autopsia la causa de muerte fue tamponade cardiaco, con disección de la aorta. El artículo de Günal presenta 15 pacientes. Las manifestaciones clínicas que presentaban eran arteritis 100%, dolor abdominal 47%, fiebre 47%, lesiones cutáneas o nódulos 20%, hipertensión 20%, hematuria o involucre renal 13%. 2 pacientes presentaron pericarditis previo al diagnóstico. El tratamiento fueron esteroides, en 7 pacientes se administró ciclofosfámid y azatioprina en 2 pacientes. Tres pacientes tenían síntomas que pueden tener origen cardiaco, dos palpitaciones y uno dolor torácico. 2 pacientes presentaron regurgitación de la válvula y 2 tricuspídea.

Iian concluye que los hallazgos en este paciente sugieren que la PAN asociada a Hepatitis B puede involucrar el vasa vasorum de la aorta por lo que puede causar disección de la aorta. Y Günal que las manifestaciones cardiacas no son específicas de la enfermedad, ellas pueden estar dadas por cambios histológicos a nivel del miocardio o de las válvulas atrioventriculares.

En el artículo de Iian no se hace referencia a limitaciones del estudio ni a direcciones futuras de investigación y en el de Günal la limitación es que no se demostró que las manifestaciones cardiacas fueran secundarias a PAN pudiendo sobreestimar su frecuencia, en cuanto a direcciones futuras de investigación que se requiere un seguimiento a largo plazo mediante ecocardiograma para determinar el curso del involucre cardiaco.

CUADRO 7. ANÁLISIS SISTEMÁTICO DE LA LITERATURA . ARTICULOS DE PAN CON MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

<i>Autores</i>	<i>Diseño del estudio</i>	<i>Características de la población</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Etiología</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Pruebas diagnósticas (Pruebas de Laboratorio)</i>	<i>Pronóstico</i>	<i>Medidas Preventivas</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
<p>Iino T y</p> <p>1992</p> <p>1990</p> <p>Japón</p>	<p>Reporte de caso</p>	<p>Paciente con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa</p>	<p>1 paciente</p>	<p>No especificada</p>	<p>Biopsia de nervio sural con angitis necrotizante.</p> <p>Autopsia angitis necrotizante en arteriolas cerebrales, y arterias intra hepáticas mesentéricas y renales con infiltrado celular de linfocitos y células plasmáticas y necrosis fibrinoide.</p>	<p>Hepatitis B y C positivo.</p> <p>Leucocitos 18,100/mm³, hematuria y microalbuminuria +, PCR 10.1 mg/dl, TGO 122IU/l, GPT 212 IU/l, FA 363IU/l, GTP 969 IU/l, LDH 627IU/l.</p> <p>Enzimas musculares normales</p>	<p>La paciente falleció secundario a disección de la aorta.</p>	<p>No especificado</p>	<p>Paciente de 59 años, en 1989 diagnóstica con PAN por fiebre recurrente, pérdida de peso, artralgias, mialgias, alucinaciones auditivas y visuales. Se le diagnosticó cirrosis y miocardiopatía hipertrofica , recibió tratamiento con prednisona con lo que remitieron las manifestaciones. En año después presentó dolor torácico severo, encontrando soplo sistólico grado III, y hepatomegalia 3 cm por abajo del borde costal, el dolor disminuyó sin medicamentos, al tercer día recurrió el dolor irradiándose a espalda y abdomen, murió al quinto día. En la autopsia la causa de muerte fue tamponade cardiaco, con disección de la aorta</p>	<p>Los hallazgos en este paciente sugieren que la PAN asociada a Hepatitis B puede involucrar el vasa vasorum de la aorta por lo que puede causar disección de la aorta.</p>

¹ Iino T, Eguchi K, Sakai M, Nagataki S, Ishijima M, Toriyama K. Poliarteritis Nodosa with Aortic Dissection: Necrotizing Vasculitis of the Vasa Vasorum. J Rheumatol 1992;19:1632-6

Günel y 1997 Turquía	Serie de casos	Paciente pediátricos con diagnóstico de Poliarteritis Nodosa con afección cardiaca	15 pacientes	No especificada	Angiografía renal y biopsia de piel en un paciente, angiografía celiaca en 2 pacientes, biopsia de piel en 3 pacientes, biopsia renal en 1 paciente y manifestaciones clínicas en 3 pacientes	Radiografía de tórax con cardiomegalia en dos pacientes, dos paciente con anomalías electrocardiográficas. Uno con elevación del segmento ST y otro con onda T picuda en V5-V6	No especificado	No especificado	Se incluyeron 9 hombres y 6 mujeres con una edad promedio de 10 años. Las manifestaciones clínicas que presentaban eran artritis 100%, dolor abdominal 47%, fiebre 47%, lesiones cutáneas o nódulos 20%, hipertensión 20%, hematuria o involuero renal 13%. 2 pacientes presentaron pericarditis previo al diagnóstico. El tratamiento fueron esteroides, en 7 pacientes se administró ciclofosfamida y azatioprina en 2 pacientes. Tres pacientes tenían síntomas que pueden tener origen cardiaco, dos palpitaciones y uno dolor torácico. 2 pacientes presentaron regurgitación de la válvula y 2 tricuspídea	Las manifestaciones cardiacas no son específicas de la enfermedad, ellas pueden estar dadas por cambios histológicos a nivel del miocardio o de las válvulas atrioventriculares.
----------------------------	----------------	--	--------------	-----------------	---	--	-----------------	-----------------	--	--

Autores	Limitaciones del Estudio	Direcciones Futuras de Investigación
Año de publicación / Realización		
País		
Ino T y Cols 1992 1990 Japón		
Günel y Cols 1997 1997 Turquia	No se demostró que las manifestaciones cardiacas fueran secundarias a la PAN, pudiendo que se sobreestime su frecuencia.	Se requiere un seguimiento a largo plazo mediante la realización de ecocardiograma para determinar el curso del involuero cardiaco.

² Günel N, Kara N, Cakar N, Kocak H, Kahramanyol O, Cetinkaya E. Cardiac involvement in Childhood Poliarteritis nodosa. Int J Cardiol 1997;60:257-262

DESCRIPCION DE ARTICULOS DE PAN ASOCIADO A FIEBRE FAMILIAR DEL MEDITERRÁNEO.

Se encontró un estudio publicado en el 2001 por Ozen en Turquía con pacientes reclutados en 1998. Se trata de una serie de casos, en la que se incluyen 17 casos de pacientes con FFM que desarrollaron PAN.

No se hace referencia a la etiología de la patología. El diagnóstico se realizó mediante el estudio histológico con vasculitis necrozante y hallazgos arteriográficos.

Las pruebas de laboratorio fueron PCR, VSG y fibrinógeno elevados al momento del diagnóstico y antiestreptolisina O elevadas en 12 pacientes, así como Hepatitis B positivas en 2 pacientes. Se refiere que el pronóstico es bueno en seguimiento a 5 años. No se refieren medidas preventivas de la patología.

En cuanto a los resultados en todos los pacientes el diagnóstico de FFM fue previo al de PAN. Las manifestaciones de FFM fueron fiebre, dolor abdominal y sinovitis. La edad promedio fue de 14.9 años al momento de diagnóstico de PAN y los síntomas fueron mialgias, síntomas constitucionales, y en 6 pacientes neuropatía periférica. 16 presentaban hipertensión y 1 hematoma perirrenal. Todos recibieron esteroides y 12 ciclofosfamida. Todos remitieron durante el primer año sin manifestaciones de vasculitis. 4 presentaron recaídas que respondieron a tratamiento. 1 paciente falleció por amiloidosis secundaria a FFM e infarto agudo al miocardio.

Las conclusiones es que posiblemente la PAN asociada a FFM tenga mejor pronóstico y que en pacientes jóvenes con PAN especialmente en los que presentan hematomas perirrenales la posibilidad de FFM debe ser evaluada.

No se refieren limitaciones del estudio ni direcciones futuras de investigación.

CUADRO 8. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA. ARTICULOS DE PAN ASOCIADO A FIEBRE FAMILIAR DEL MEDITERRANEO

<i>Autores</i> <i>Año de publicación / Realización</i> <i>País</i>	<i>Diseño del estudio</i> <i>Nivel de gradiente científico</i>	<i>Características de la población</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Etiología</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Pruebas diagnósticas (Pruebas de Laboratorio)</i>	<i>Pronóstico</i>	<i>Medidas Preventivas</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
Ozen S y Cols ³ 2001 1998 Turquía	Serie de casos	Pacientes con fiebre familiar del mediterráneo o que desarrollaron PAN	17 pacientes	No especificado	Presencia de aneurismas en angiografía o demostración de vasculitis necrotizante.	PCR, VSG y fibrinógeno elevados al diagnóstico de PAN. Antiestreptolisinas O elevadas en 12 pacientes. Hepatitis B positiva en 2 pacientes	Pronóstico bueno a 5 años de seguimiento	No específica	En todos los pacientes el diagnóstico de FFM fue previo al de PAN. Las manifestaciones de FFM fueron fiebre, dolor abdominal y sinovitis. La edad promedio fue de 14.9 años al momento de dx de PAN y los síntomas fueron mialgias, síntomas constitucionales, y en 6 pacientes neuropatía periférica. 16 presentaban hipertensión y 1 hematoma perirrenal. Todos recibieron esteroides y 12 ciclofosfamida. Todos remitieron durante el primer año sin manifestaciones de vasculitis. 4 presentaron recaídas que respondieron a tratamiento. 1 paciente falleció por amiloidosis secundaria a FFM e infarto agudo al miocardio	La PAN asociada con FFM probablemente tiene mejor pronóstico que otros tipos de PAN. En pacientes jóvenes con PAN especialmente en los que presentan hematomas perirrenales la posibilidad de FFM debe ser evaluada.

³ Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K et Al. Polyarteritis Nodosa in Patients with Familial Mediterranean Fever: A Concomitant Disease or a Feature of FMF?. *Sem Arthritis Rheum* 2001;30:281-287

<i>Autores</i>	Limitaciones del Estudio	Direcciones Futuras de Investigación
Año de publicación / Realización		
País		
Dzen S y Cols 2001 1998 Turquía		

DESCRIPCIÓN DE ARTICULOS DE PAN Y SUS CRITERIOS DE CLASIFICACION

Se encontraron dos artículos publicados el primero por Lightfoot en 1990 realizado en EUA y en Turquía en 1992 por Ozen. Ambos son series de casos que incluyen 118 paciente adultos y 31 paciente en edad pediátrica respectivamente.

Lightfoot refiere que la etiología es desconocida pero que se ha sugerido es a causa de complejos inmunes, el artículo de Ozen no hace referencia a la etiología. En el artículo de Lightfoot se realizó el diagnóstico mediante manifestaciones clínicas y en el de Ozen con biopsia renal en 8 pacientes, biopsia de piel en 22 y 1 paciente con hallazgos en arteriografía renal.

El artículo de Lightfoot no hace referencia a hallazgos de laboratorio y en el de Ozen fueron los siguientes: Proteinuria en 11 pacientes, hematuria y proteinuria en 2. 10 pacientes hemoglobina menor 10mg/dl, leucocitosis mayor de 15 mil en 14 pacientes. VSG elevada en 27 pacientes . PCR positiva en 28 pacientes.

Solo el artículo de Ozen hace referencia a la mortalidad la cual fue del 16%, en ningún artículo se hace referencia a medidas preventivas de la enfermedad.

Lightfoot presenta 118 pacientes, encontrándose 10 criterios de los cuales la presencia de 3 o más se asoció con una sensibilidad de 82.2% y especificidad de 86.6%. Los criterios son pérdida de peso mayor de 4 kg, livedo reticularis, dolor testicular, mialgias, mono o polineuropatía, presión diastólica 90mmHg, BUN o creatinina elevada, Virus de Hepatitis B, Anormalidades arteriográficas, biopsia que contiene PMN. También se realizó otra clasificación con 6 criterios con una sensibilidad de 87.3% y una especificidad de 89.3%.

Ozen presenta 31 pacientes pediátricos en quienes el promedio de edad fue de 9.3 años, dos pacientes presentaron fiebre familiar del mediterráneo. Dado que todos los pacientes tuvieron involucro músculo esquelético y renal se clasificaron estos como criterios mayores. Y se adicionaron 10 criterios menores (cutáneo, gastrointestinal, neuropatía periférica, NSC, hipertensión, involucro cardiaco, pulmonar, síntomas constitucionales, reactantes de fase aguda y presencia de antígeno de superficie de hepatitis B. La presencia de 5 criterios incluyendo 1 menor es altamente sugestivo de PAN, cuya combinación estuvo presente en 97% de los pacientes.

La conclusiones de Lightfoot fueron que ningún paciente con potencial diagnóstico de PAN debe ser considerado sin la enfermedad hasta que se hayan realizado angiografía o biopsia de algún vaso relevante. Y Ozen que dado que la PAN tiene un pronóstico grave y los hallazgos patológicos son difíciles de demostrar, los médicos deber estar sensibilizados a identificar las manifestaciones clínicas, creemos que para los casos que cumplan con los criterios diagnósticos el tratamiento debe ser iniciado con prontitud en espacial en pacientes con afección renal.

En ninguno de los dos artículos se hace referencia de limitaciones de los estudios o a direcciones futuras de investigación.

CUADRO 9. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA. ARTICULOS PAN CON CRITERIOS DE CLASIFICACION

<i>Autores</i> <i>Año de publicación / Realización</i> <i>País</i>	<i>Diseño del estudio</i> <i>Nivel de gradiente científico</i>	<i>Características de la población</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Etiología</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Pruebas diagnósticas (Pruebas de Laboratorio)</i>	<i>Pronóstico</i>	<i>Medidas Preventivas</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
Lightfoot Cols ¹ 1990 EUA	Series de casos	Pacientes con diagnóstico de PAN	118 pacientes	La etiología es desconocida, se ha sugerido que es a causa de complejos inmunes.	Manifestaciones clínicas de PAN	No especificado	No especificado	No especificado	Se encontraron 10 criterios de los cuales la presencia de 3 o más se asoció con una sensibilidad de 82.2% y especificidad de 86.6%. Los criterios son pérdida de peso mayor de 4 kg, livedo reticularis, dolor testicular, mialgias, mono o polineuropatía, presión diastólica 90mmHg, BUN o creatinina elevada, Virus de Hepatitis B, Anormalidades arteriográficas, biopsia que contiene PMN. También se realizó otra clasificación con 6 criterios con una sensibilidad de 87.3% y una especificidad de 89.3%	Ningún paciente con potencial diagnóstico de PAN no debe ser considerado sin la enfermedad hasta que se hayan realizado angiografía o biopsia de algún vaso relevante.

¹ Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, Et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Polyarteritis Nodosa. Arth Rheum 1990;33:1088-1093

Ozen S y 1992 1979-1991 Turquía	Serie de casos	Pacientes pediátricos con diagnóstico de PAN	31 pacientes	No especificada	Biopsia renal en 8 pacientes y biopsia de piel en 22. 1 paciente con hallazgos en arteriografía renal	Proteinuria en 11 pacientes, hematuria y proteinuria en 2. 10 pacientes hemoglobina menor 10mg/dl, leucocitosis mayor de 15 mil en 14 pacientes. VSG elevada en 27 pacientes . PCR positiva en 28 pacientes.	La mortalidad fue del 16%	No especificado	El promedio de edad fue de 9.3 años, dos pacientes presentaron fiebre familiar del mediterráneo. Dado que todos los pacientes tuvieron involucro músculo esquelético y renal se clasificaron estos como criterios mayores. Y se adicionaron 10 criterios menores (cutáneo, gastrointestinal, neuropatía periférica, NSC, hipertensión, involucro cardíaco, pulmonar, síntomas constitucionales, reactantes de fase aguda y presencia de antígeno de superficie de hepatitis B. La presencia de 5 criterios incluyendo 1 menor es altamente sugestivo de PAN, cuya combinación estuvo presente en 97% de los pacientes.	Dado que la PAN tiene un pronóstico grave y los hallazgos patológicos son difíciles de demostrar, los médicos identificar las manifestaciones clínicas, creemos que los casos que cumplan con los criterios diagnósticos el tratamiento debe ser iniciado con prontitud en especial en pacientes con afección renal.
--	-------------------	--	-----------------	--------------------	--	---	------------------------------	--------------------	--	--

Autores	Limitaciones del Estudio	Direcciones Futuras de Investigación
Año de publicación / Realización		
País		
Lightfoot RW y Cols 1990 EUA		
Ozen S y Cols 1992 1979-1991 Turquía		

² Ozen S, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A. Diagnostic Criteria for Polyarteritis Nodosa in Childhood. J Pediatr 1992;120:206-209

ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA. ARTICULOS DE HERRAMIENTAS DIAGNOSTICAS DE PAN

Se encontraron 2 artículos el primero publicado pro Stanson en EUA en el 2001, y el segundo por Bakkaloglu en Turquía en el 2001, ambos son series de casos, de pacientes con diagnóstico de PAN, el primero incluye a 56 pacientes y el segundo 25 pacientes.

El estudio de Stanson hace referencia a que la etiología de la enfermedad es por el depósito de complejos inmunes, y el estudio de Bakkaloglu no hace referencia en este punto.

En el estudio de Stanson el diagnóstico se hace mediante manifestaciones clínicas y hallazgos arteriográficos y en el de Bakkaloglu con manifestaciones clínicas basadas en los criterios de Chapel Hill, presencia de aneurismas en angiografía y vasculitis necrotizante en biopsia.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio solo el estudio de Bakkaloglu refiere la determinación de ANCA.

En ninguno de los artículos se hace referencia al pronóstico de la enfermedad ni a medidas preventivas.

Stanson estudio los hallazgos arteriográficos de pacientes con PAN con los siguientes resultados se encontraron aneurismas en 27 pacientes (48%). Se definió ectasia como una lesión arterial con incremento del 50% del diámetro del vaso encontrándose en 7 pacientes (12%). En 22 (39%) la angiografía fue positiva con lesiones oclusivas (irregularidades lumenales con reducción del calibre de los vasos, estenosis u oclusión). Incluyendo a los pacientes con aneurismas o ectasia las lesiones oclusivas se encontraron en 55 de 56 pacientes (98%). Solo un paciente con aneurismas no presentó lesiones oclusivas. Cinco pacientes (9%) presentaron ruptura de aneurismas. Y Bakkaloglu estudio la utilidad de los ANCA en el diagnóstico de la PAN con los siguientes resultados se describen 15 pacientes con PAN clásica y 10 con PAM. 6 pacientes con PAM tuvieron falla renal, 4 progresaron a insuficiencia renal crónica. Ningún paciente con PAN clásica tuvo involucro renal. Evidencia clínica de síndrome pulmón-riñón se presentó en 3 pacientes con PAM. Los ANCA fueron negativos en 10 pacientes con PAN clásica, en 6 moderado y en uno la mieloperoxidasa fue positivo. 9 pacientes con PAM tuvieron un patrón perinuclear intenso y 1 un patrón atípico.

Las conclusiones de Stanson fueron que la presencia de aneurismas aumenta la especificidad del diagnóstico de PAN aunque el hallazgo arteriográfico más frecuente fueron las lesiones oclusivas y las de Bakkaloglu que los ANCA son un marcador serológico importante en el diagnóstico de PAM la cual se asocia a enfermedad renal más severa.

Ninguno de los dos autores hace referencia a limitaciones de sus estudios y Bakkaloglu refiere como una dirección futura de investigación la necesidad de mayor seguimiento para valorar la presencia de recaídas severas.

CUADRO 10. ANÁLISIS SISTEMÁTICO DE LA LITERATURA. ARTICULOS DE HERRAMIENTAS DIAGNOSTICAS DE PAN

<i>Autores</i> <i>Año de publicación / Realización</i> <i>País</i>	<i>Diseño del estudio</i> <i>Nivel de gradiente científico</i>	<i>Características de la población</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Etiología</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Pruebas diagnósticas (Pruebas de Laboratorio)</i>	<i>Pronóstico</i>	<i>Medidas Preventivas</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
Stanson AW y Cols ¹ 2001 1975-1998 EUA	Serie de casos Nivel de gradiente científico	Pacientes con diagnóstico de PAN en los que se realizaron arteriografías	56 pacientes	Resultado de depósitos de complejos inmunes	Realización de arteriografías en todos los casos	No referido	No especificado	No especificado	Se encontraron aneurismas en 27 pacientes (48%). Se definió ectasia como una lesión arterial con incremento del 50% del diámetro del vaso encontrándose en 7 pacientes (12%). En 22 (39%) la angiografía fue positiva con lesiones oclusivas (irregularidades luminales con reducción del calibre de los vasos, estenosis u oclusión). Incluyendo a los pacientes con aneurismas o ectasia las lesiones oclusivas se encontraron en 55 de 56 pacientes (98%). Solo un paciente con aneurismas no presentó lesiones oclusivas. Cinco pacientes (9%) presentaron ruptura de aneurismas.	La presencia de aneurismas aumenta la especificidad del diagnóstico de PAN aunque el hallazgo arteriográfico más frecuente fueron las lesiones oclusivas

¹ Stanson AW, Frisic JL, Johnson M, McKusick MA, Breen JF, Sabater EA, Andrews JC. Polyarteritis Nodosa: Spectrum of Angiographic Findings. Radiographics 2001;21:151-159

Bakkaloglu A y Cols ² 2001 1990-1999 Turquía	Serie de casos	Pacientes con diagnóstico de PAN sistémica y poliangeítis microscópica (PAM)	25 pacientes	No especificado	Manifestaciones clínicas basadas en los criterios de Chapel Hill. Presencia de aneurismas en angiografía y vasculitis necrotizante en biopsia	Medición de ANCA	No especificado	No especificado	Se describen 15 pacientes con PAN clásica y 10 con PAM. 6 pacientes con PAM tuvieron falla renal, 4 progresaron a insuficiencia renal crónica. Ningún paciente con PAN clásica tuvo involucro renal. Evidencia clínica de síndrome pulmón-riñón se presentó en 3 pacientes con PAM. Los ANCA fueron negativos en 10 pacientes con PAN clásica, en 6 moderado y en uno la mieloperoxidasa fue positivo. 9 pacientes con PAM tuvieron un patrón perinuclear intenso y 1 un patrón atípico	Los ANCA son un marcador serológico importante en el diagnóstico de PAM la cual se asocia a enfermedad renal más severa.
--	----------------	--	--------------	-----------------	---	------------------	-----------------	-----------------	---	--

<i>Autores</i>	Limitaciones del Estudio	Direcciones Futuras de Investigación
Año de publicación / Realización		
País		
Stanson AW y Cols 2001 1975-1998 EUA		
Bakkaloglu A y Cols 2001 1990-1999 Turquía		Es necesario mayor seguimiento para valorar la presencia de recaídas severas.

² Bakkaloglu A, Ozen S, Baskin E, Besbas N, Gur-Guven A, Kasapcopur O, Tintzpe K. The Significance of Antineutrophil Cytoplasmic Polyangitis and Classic Polyarteritis Nodosa. Arch Dis Child 2001;85:427:430

DESCRIPCIÓN DE LOS ARTICULOS DE PAN Y SU PRONOSTICO.

Se incluyeron dos artículos el primero realizado en 1994 por Abu-Shakra M con pacientes incluidos de 1979 a 1993 en Canadá y el segundo realizado por Ozen en el 2004 en Turquía.

Ambos estudios son series de casos, el primero referente a población adulta incluyendo 25 y el segundo a 110 pacientes pediátricos.

Ningún artículo especifica la etiología de la enfermedad. El diagnóstico en el estudio de Abu-Shakra M se realizó mediante manifestaciones clínicas conforme a los criterios del Colegio Americano de Reumatología, así como hallazgos histológicos y arteriográficos y en el de Ozen hallazgos histológicos y arteriográficos.

En cuanto a las pruebas de laboratorio en el primero no se refieren estudios de la laboratorio y en el segundo solo se refiere la presencia de VSG y PCR elevadas.

Se refiere en el artículo de Abu-Shakra que los pacientes con PAN tienen mayor mortalidad, mayor discapacidad y mayor dolor en comparación de los pacientes con SCS. Con una mortalidad del 31% y Ozen refiere que el pronóstico de la PAN juvenil es bueno con un bajo número de recaídas y una mortalidad del 1.1%

En el primer artículo no se hace referencia en cuanto a la prevención de la enfermedad y Ozen refiere la prevención se encuentra con prevención de infecciones como *Streptococo* y *Hepatitis B*.

Los resultados de Abu-Shakra son los siguientes en todos los pacientes el tratamiento incluía prednisona oral diaria 1 mg/kg, la cual continuó por 4-6 semanas, 7 pacientes con PAN recibieron ciclofosfamida oral, 4 recibieron azatioprina y 5 metotrexate. Comparados con pacientes con SCS los pacientes con PAN tuvieron mayor índice de daño, de discapacidad y mayor puntuación en la escala de dolor sin ser estadísticamente significativo. Los pacientes con PAN tuvieron mayor número de recaídas ($P= 0.000$). De los pacientes con PAN 3 (31%) fallecieron por actividad de la enfermedad y 1 por tuberculosis pulmonar. Solo un paciente con SCS falleció (8%). Los resultados de Ozen fueron: Edad promedio de 9.05 años. 30% de los casos fueron PAN cutánea, 4.6% PAN asociada a hepatitis B, 9% Poliarteritis microscópica y 63% PAN sistémica. Los síntomas de PAN cutánea fueron confinados a la piel y el sistema músculo esquelético, en todos los pacientes con PAN asociada a HBs Ag el diagnóstico se realizó mediante angiografía renal, recibiendo tratamiento antiviral todos los casos. Los pacientes con PAN microscópica tuvieron involucro pulmonar y renal en combinación o separados, presentándose ANCA en 87% de los casos. Los pacientes con PAN sistémica tuvieron involucro sistémico múltiple casi todos con síntomas constitucionales y elevación de reactantes de fase aguda. El tratamiento de primera elección fueron los esteroides y ciclofosfamida. La mortalidad fue del 1.1%

Se concluye en el primer artículo que la PAN tiene peor pronóstico en términos de daño a órgano blanco, discapacidad, dolor y mortalidad en comparación con los pacientes con SCS, por lo que deben considerarse dos entidades clínicas diferentes y Ozen que en su serie se presentan diferencias marcadas en cuanto a las manifestaciones clínicas en población pediátrica comparada con los adultos.

En el estudio de Abu.Shakra no se refieren limitaciones del estudio y en el Ozen que en el estudio es que no participaron centros de nefrología pediátrica ya que la afección renal influye en el pronóstico de los pacientes.

Las direcciones futuras de investigación en el artículo de Abu-Shakra se refiere que es necesario realizar estudios a cerca del tratamiento considerando las dos enfermedades como entidades separadas y Ozen refiere que Se necesitan más trabajos en cuanto a la clasificación y diagnóstico de la PAN en niños y que la mejor sobrevida y el menor número de recaídas requieren estudios más profundos en cuanto a los protocolos de tratamiento, así como las consecuencias de tratamiento a largo plazo.

CUADRO 11. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA . PAN Y PRONOSTICO

<i>Autores</i> <i>Año de publicación</i> <i>/</i> <i>Realización</i> <i>País</i>	<i>Diseño del estudio</i> <i>Nivel de gradiente científico</i>	<i>Características de la población</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Etiología</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Pruebas diagnósticas (Pruebas de Laboratorio)</i>	<i>Pronóstico</i>	<i>Medidas Preventivas</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
Abu-Shakra Cools ¹ 1994 1979-1993 Canadá	Serie de casos	Pacientes adultos con diagnóstico de PAN y síndrome de Churg-Strauss (SCS)	25 pacientes (13 con diagnóstico de PAN y 12 con SCS)	No especificado	Pacientes con diagnóstico de PAN que cumplían criterios del Colegio Americano de Reumatología Hallazgos histológicos de vasculitis necrotizante y lesiones angiográficas	No especificado	Los pacientes con PAN tienen mayor mortalidad, mayor discapacidad y mayor dolor en comparación de los pacientes con SCS. Con una mortalidad del 31%	No especificado	En todos los pacientes el tratamiento incluía prednisona oral diaria 1 mg/kg, la cual continuó por 4-6 semanas, 7 pacientes con PAN recibieron ciclofosfamida oral, 4 recibieron azatioprina y 5 metotrexate. Comparados con pacientes con SCS los pacientes con PAN tuvieron mayor índice de daño, de discapacidad y mayor puntuación en la escala de dolor sin ser estadísticamente significativo. Los pacientes con PAN tuvieron mayor número de recaídas (P= 0.000). De los pacientes con PAN 3 (31%) fallecieron por actividad de la enfermedad y 1 por tuberculosis pulmonar. Solo un paciente con SCS falleció (8%).	Los hallazgos de este estudio son que la PAN tiene peor pronóstico en términos de daño a órgano blanco, discapacidad, dolor y mortalidad en comparación con los pacientes con SCS, por lo que deben considerarse dos entidades clínicas diferentes

¹ Abu-Shakra M, Smyth H, Lewth J, Badley E, Weber D, Keystone E. Outcome of Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome. *Arth Rheum* 1994;36:1798-1803

zen S y Cols ² 2004 Turquía	Serie de casos	Población pediátrica con diagnóstico de PAN	110 pacientes	No especificado	Hallazgos en biopsia de vasculitis necrotizante en arterias de pequeño y mediano calibre y hallazgos arteriográficos	VSG y PCR elevados	El pronóstico de la PAN juvenil es bueno con un bajo número de recaídas y una mortalidad del 1.1%	Prevención de infección por Estreptococo y por virus de Hepatitis B	La edad promedio fue de 9.05 años. 30% de los casos fueron PAN cutánea, 4.6% PAN asociada a hepatitis B, 9% Poliarteritis microscópica y 63% PAN sistémica. Los síntomas de PAN cutánea fueron confinados a la piel y el sistema músculo esquelético, en todos los pacientes con PAN asociada a HBs Ag el diagnóstico se realizó mediante angiografía renal, recibiendo tratamiento antiviral todos los casos. Los pacientes con PAN microscópica tuvieron involucro pulmonar y renal en combinación o separados, presentándose ANCA en 87% de los casos. Los pacientes con PAN sistémica tuvieron involucro sistémico múltiple casi todos con síntomas constitucionales y elevación de reactantes de fase aguda. El tratamiento de primera elección fueron los esteroides y ciclofosfamida. La mortalidad fue del 1.1%	En esta serie se presentan diferencias marcadas en cuanto a las manifestaciones clínicas en población pediátrica comparada con los adultos
--	----------------	---	---------------	-----------------	--	--------------------	---	---	---	--

<i>Autores</i>	Limitaciones del Estudio	Direcciones Futuras de Investigación
Año de publicación / Realización País Abu-Shakra M y Cols 1994 1979-1993 Canadá		Se deben llevar a cabo estudios a cerca del tratamiento considerando ambas entidades de manera separada.

² Ozen S, Anton J, Arisoy N, Bakkaloglu A, Besbas N Et al. Juvenile Poliarteritis: Result of a Multicenter Survey of 110 Children. J Pediatr 2004;145:517-522

<p>Dzen S y Cols 2004 <i>Turquía</i></p>	<p>Una limitación de este estudio es que no participaron centros de nefrología pediátrica ya que la afección renal influye en el pronóstico de los pacientes.</p>	<p>Se necesitan más trabajos en cuanto a la clasificación y diagnóstico de la PAN en niños. La mejor sobrevida y el menor número de recaídas requieren estudios más profundos en cuanto a los protocolos de tratamiento, así como las consecuencias de tratamiento a largo plazo.</p>
--	---	---

7. DISCUSIÓN

Estudios clínicos aleatorios

En la revisión que se hizo de la literatura se encontró que no existen publicados hasta la fecha revisiones sistemáticas referentes a esta patología y no existen guías clínicas de Poliarteritis Nodosa.

Durante la realización de este trabajo se encontraron solo ocho estudios clínicos aleatorios en la literatura los cuales fueron publicados en los últimos 10 años, cabe señalar que siete son del grupo cooperativo francés para el estudio de la PAN, esto hace pensar que la investigación a cerca de este tipo de patologías se realiza únicamente en países industrializados .

A pesar de que estos estudios se ha realizado con un número significativo de pacientes la metodología con la que se realizaron fue deficiente, encontrando que la calificación máxima obtenida mediante la escala de Jadad fue de 2 puntos, ninguno fue ciego, en ninguno se dan a conocer las pérdidas y las retiradas de los sujetos durante su realización y en algunos no se hace referencia a la forma de hacer la aleatorización de los sujetos. Por lo que los resultados de estos estudios pueden tener sesgos (aleatorios y sistemáticos) que no permitan establecer conclusiones verosímiles sobre los beneficios de los diferentes tipos de tratamientos.

Ninguno de los artículos encontrados fue realizado en población pediátrica, los pacientes más jóvenes incluidos tenían una edad de 15 años, haciéndonos pensar que el tratamiento empleado no necesariamente tendrá el mismo efecto ni eficacia una vez que se use en pacientes pediátricos.

En los estudios analizados se investigaron varios tipos de tratamientos los fármacos más estudiados fue la combinación de prednisona, ciclofosfamida así como el procedimiento de la plasmaféresis. En el estudio de Guillevin de 1991 se observó que la adición de ciclofosfamida disminuye el porcentaje de recaídas con resultados estadísticamente significativos, sin embargo el número limitado de sujetos que se incluyeron hacen que las observaciones realizadas por este autor no sean las más adecuadas ya que en otras publicaciones el empleo de la ciclofosfamida no fue como fármaco de primera línea de tratamiento empleándolo solo como una alternativa para pacientes que habían presentado recaídas, en la actualidad este es el concepto del empleo de este medicamento para la PAN. Sin embargo su empleo en pacientes con factores de mal pronóstico si se ha recomendado para una primera intención de tratamiento.

Entre los datos mas destacados se encuentra el empleo de la plasmaféresis, no se hace referencia a las complicaciones que puede tener este procedimiento invasivo, ni a los riesgos a los que se someten los pacientes al realizárselos; se observó que el empleo de este disminuye el número de recaídas en pacientes en quienes la enfermedad se asocia a infección por el virus del Hepatitis B, sin embargo en pacientes que no presentan esta infección no se ha observado superioridad al tratamiento únicamente con esteroides y ciclofosfamida, por lo que no se recomienda su empleo de primera intención en este grupo de pacientes.

Es importante hacer referencia a que el grupo de sujetos en los cuales se empleo este procedimiento terapéutico (plasmaféresis) es muy reducido y que el número de procedimientos realizados también lo es, por lo que no se pueden realizar conclusiones verosímiles, ni traspolar su empleo a la población pediátrica en quienes es poco usado y no se conocen de manera precisa sus indicaciones.

Hasta el momento no hay un solo artículo en la literatura seleccionada y analizada que haga referencia al empleo de la plasmaféresis en población pediátrica, por lo que no se debe recomendar su empleo, debiendo realizarse estudios experimentales para conocer su beneficio.

La prevalencia de la PAN asociada a virus de Hepatitis B en niños es muy baja, por lo que los beneficios que pudiera traer son pocos en comparación con los riesgos a los que se puede someter al paciente al realizarle un procedimiento invasivo que requiere el empleo de hemoderivados.

El tiempo de tratamiento empleado se ha estudiado con mayor profundidad ya que hasta hace pocos años no se tenían datos que demostraran con certeza el tiempo en el cual el paciente se debía someter a los diversos tratamientos; en esta síntesis de la literatura se observó que el empleo de 12 meses de ciclofosfamida fue mas eficaz en prevenir las recaídas, sin embargo la morbilidad y mortalidad se incrementan ya que aumenta el número de las complicaciones infecciosas. Para la población pediátrica no se tiene información del tiempo de tratamiento y la sobrevida libre de eventos; sin embargo dados los datos encontrados en población adulta y extrapolados a población pediátrica se puede considerar que el tiempo de tratamiento debe ser de un año, con lo que se puede obtener una buena respuesta.

Otro dato que hasta la fecha es causa de controversia y que se ha estudiado en los artículos encontrados es la manera de administración de la ciclofosfamida ya que se ha sugerido el desarrollo de efectos adversos y que pudiera tener influencia en el control de la enfermedad. No se ha encontrado diferencias en cuanto a la forma de administración en pulsos contra la administración en infusión continua, sin embargo se ha observado que la administración intravenosa es superior a la vía oral ya que esta última conlleva un alto número de efectos adversos. Sin embargo todos estos datos han sido obtenidos de series en las cuales se han incluido un número pequeño de pacientes por lo que los datos obtenidos no tienen suficiente fuerza estadística para tener conclusiones definitivas para la toma de decisiones terapéuticas.

Cabe señalar que la poca información que se tiene sobre el tratamiento de la poliarteritis nodosa se ha obtenido de estudios realizados por un solo grupo de autores (Grupo Cooperativo Francés), y en un solo tipo de población, siendo la calidad metodológica de estudios baja y con poca aplicación para otro tipo de poblaciones en quienes la evolución de la enfermedad y la respuesta a los diversos tratamientos puede variar. Así mismo el número de sujetos incluidos no es muy grande, posiblemente por la baja prevalencia o incidencia de esta patología. Se puede considerar que el estudio multicéntrico de Gayraud, elaborado en el año 2001, es el estudio relativamente más grande con respecto al número de pacientes en el cual se incluyeron 278 pacientes, en el resto de los estudios el número de sujetos es muy bajo por lo que las conclusiones obtenidas se ven afectados por efecto del inadecuado calculo del tamaño de la muestra (error aleatorio).

Artículos de Poliarteritis Nodosa Cutánea

De 1990 al 2006 se han publicado 10 artículos en relación a la PAN cutánea, todos ellos son casos clínicos o series de casos, con un máximo de 20 pacientes.

Hasta la fecha no se ha podido documentar si la PAN es una fase inicial de la PAN sistémica, sin embargo se ha observado que un porcentaje bajo de pacientes puede evolucionar a la forma sistémica.

Desafortunadamente todos los reportes que existen son presentaciones aisladas de pacientes que presentan manifestaciones cutáneas, es relevante referir que estas manifestaciones son diversas y que se requiere una alta sospecha clínica y por lo tanto una búsqueda intencionada para la realización de un diagnóstico oportuno.

Se ha considerado que es una patología benigna sin embargo su evolución es hacia la cronicidad, no se ha identificado cual es la etiología de la enfermedad, y su fisiopatogenia no es

bien entendida, en ninguno de los reportes se hace referencia a este respecto siendo necesario en primer lugar entender por que mecanismos se desarrolla esta patología, para poder ofrecer un tratamiento adecuado.

Se ha asociado a esta patología la infección por Estreptococo, sin embargo no en todos los artículos analizados se buscó intencionadamente la presencia de esta infección, y en algunos los métodos de identificación no fueron los adecuados, por lo que se debe estudiar con mayor detalle esta asociación para poder establecer si es un hallazgo incidental y/o un factor de riesgo para el desarrollo de esta entidad nosológica.

La Poliarteritis Cutánea se presenta con frecuencia en niños con manifestaciones que difieren con las de la población adulta presentándose en los primeros con manifestaciones isquémicas frecuentes que llegan incluso a causar amputaciones en los ortijos.

La principal atención clínica debe enfocarse a prevenir las recaídas ya que en todos los reportes encontrados se hace referencia a su alto índice de presentación, sin embargo en ningún estudio se ha evaluado el tratamiento de esta patología basándose únicamente en casos aislados, lo cual no nos ofrece suficiente evidencia para poder determinar si el tratamiento empleado es el adecuado para los diferentes grupos de pacientes observados.

Artículos de Poliarteritis Nodosa Asociada a Infección por Virus de Hepatitis B

El número máximo de sujetos observados en los artículos analizados fue de 41, nuevamente de un artículo publicado por el Grupo Cooperativo Francés para el estudio de la PAN.

Se ha establecido de manera adecuada, y es referido en todos los artículos encontrados, que la presencia de infección por virus de Hepatitis B genera la presencia de complejos inmunes virales en la circulación con lo cual se genera la lesión a nivel de los vasos causando inflamación en estos.

En algunos de los estudios encontrados se observaron varios fármacos como parte del tratamiento de esta patología, dentro de los que se encuentran la prednisona, así como diferentes antivirales y la plasmaféresis. Ninguno de estos se ha establecido por la realización de estudios clínicos aleatorios, basándose solamente en reportes de casos. Observando que con los diversos tratamientos empleados la tendencia de la enfermedad es a una evolución benigna en cuanto a la presencia de la vasculitis; sin embargo tiende a la cronicidad de la infección por el virus de Hepatitis B llegando a causar cirrosis.

El seguimiento al que fueron sometidos los pacientes es aproximadamente de 2 años, por lo cual es necesario se extienda el número de años de seguimiento con el fin de observar la evolución de esta patología.

Se hace mención de diversos antivirales, los cuales se han ido modificando conforme avanza la investigación del tratamiento de la Hepatitis B. No se ha estudiado la infección asociada a una enfermedad causada por complejos inmunes como es el caso de la PAN. En algunos artículos se analizó el tratamiento antiviral el cual cambió conforme se desarrollaban nuevos fármacos, sin que al momento de realizar sus resultados y conclusiones, se analizaran los diferentes fármacos de manera independiente. Queda aun por definir cual es el mejor antiviral para el manejo de la PAN.

Dada la baja frecuencia de la infección por virus de Hepatitis B en población pediátrica no se encontraron reportes en la literatura referentes a la PAN asociada a esta infección. Actualmente no se conoce cuales son los efectos adversos que pueden tener los diferentes antivirales, por lo

que será necesario estudiar con detalle su acción y sus resultados cuando se empleen en este tipo de población.

Poliarteritis Nodosa con afección Gastrointestinal

Pocos artículos se han publicado en los cuales se evalúen las manifestaciones a nivel gastrointestinal que presentan los pacientes con diagnóstico de PAN, solo se encontró un artículo en el cual se incluyen 54 pacientes, los demás solo son reportes aislados de pacientes que presentaron manifestaciones a nivel abdominal.

La afección gastrointestinal conlleva una alta morbilidad, ya que se puede confundir con un número grande de patologías lo que lleva a retrasar su diagnóstico. Incluso el diagnóstico en varios artículos se realizó mediante el análisis patológico de piezas obtenidas quirúrgicamente, sin que previo al diagnóstico histopatológico se hubiese sospechado la presencia de la patología.

En ninguno de los reportes se llevo a cabo el estudio de la fisiopatología de la enfermedad en algunos se refiere que puede ser secundario al depósito de complejos inmunes sin embargo no se ha estudiado de manera detallada, por lo que hasta el momento se desconoce.

Se hace muy poca referencia hacia el tratamiento, refiriendo únicamente el empleo de prednisona, no se ha estudiado si el empleo de este fármaco contribuye a la presencia de síntomas gastrointestinales, que no necesariamente estarán relacionados a la PAN.

La mortalidad de los pacientes que presentan manifestaciones gastrointestinales es alta, requiriendo en muchos casos de tratamiento quirúrgico.

Es necesario llevar a cabo estudios clínicos adecuadamente estructurados con el fin de establecer el mejor tratamiento, de los pacientes que presentan manifestaciones gastrointestinales de la PAN.

Poliarteritis Nodosa con Manifestaciones a nivel de Sistema Nervioso Central y Sistema Nervioso Periférico.

Solo 5 artículos indican las manifestaciones neurológicas de la PAN, todos son casos aislados, sin que de ellos se puedan establecer conclusiones sobre las manifestaciones neurológicas más frecuentes en la PAN.

La mayoría de los casos publicados son en población pediátrica, encontrándose que estas manifestaciones son más frecuentes en niños, afectando nervios craneales entre los que se encuentran el III, IV y VI.

En los textos médicos sobre esta patología ⁽⁴⁾ se hace referencia a que la neuropatía periférica es un hallazgo frecuente presentándose hasta en un 70%; en contraste, en ninguno de los artículos revisados se encontró la notificación de esta manifestación.

Es importante remarcar que en ninguno de los casos revisados, se hace referencia a la presencia de crisis convulsivas, que se presentan con frecuencia en edad pediátrica. En la serie de pacientes con PAN en el servicio de Medicina Interna del Instituto Nacional de Pediatría se encontró que el 33% presentaron crisis convulsivas durante la evolución de la enfermedad, llamando la atención que en el resto de casos no se presente esta manifestación. Sin embargo no se pueden hacer conclusiones definitivas a este respecto ya que la información obtenida de los artículos es pobre basándose en reportes de casos.

No se hace referencia al manejo de las manifestaciones neurológicas, con el fin de disminuir la morbilidad que tiene los pacientes con este tipo de síntomas. En cuanto al manejo de la vasculitis se emplearon esteroides y ciclofosfamida, sin que se haga referencia a la mejoría de las manifestaciones en algunos de los casos.

En ninguna de las publicaciones se hace referencia a las limitaciones de los estudios.

Poliarteritis Nodosa con Manifestaciones Renales

Solo reportes de casos se encuentran publicados con respecto a la manifestaciones renales de la Poliarteritis Nodosa, y a pesar de que este tipo de manifestaciones implican a los pacientes con una mayor morbi-mortalidad.

La información obtenida de estos artículos es pobre en cuanto a la etiología y el pronóstico de la enfermedad, haciendo referencia únicamente a las manifestaciones clínicas que se presentan en estos pacientes.

El tratamiento empleado para estos pacientes es el mismo propuesto en los diferentes estudios de pacientes con PAN basándose en el empleo de Prednisona y ciclofosfamida, no especificando si se requiere realizar ajustes en las dosis empleadas debido a las manifestaciones a nivel renal.

Nuevamente se requiere un alto índice de sospecha y búsqueda intencionada de esta patología, ya que se confunde con otras entidades haciendo difícil su diagnóstico. Ninguno de los reportes de casos es en población pediátrica.

Es importante referir que en los criterios de mal pronóstico de los pacientes con PAN se encuentra la afección renal traducida en la elevación de la creatinina sérica. Sin embargo en ninguno de los artículos se menciona esto, por lo que si no se toma en cuenta este tipo de manifestaciones, puede afectar de manera adversa el pronóstico de los pacientes.

Poliarteritis Nodosa con Manifestaciones Cardiovasculares

Solo dos artículos con respecto a este tipo de manifestaciones se encontraron en la literatura. Uno es un reporte de caso aislado y otro es un estudio con un número mayor de pacientes. La metodología es pobre y presentan resultados en los cuales se esta aumentando la frecuencia de las manifestaciones cardiovasculares en la PAN, ya que en este artículo no se investigó de manera adecuada si las manifestaciones eran secundarias a la patología de base o eran un hallazgo no relacionado a la Poliarteritis Nodosa.

En ninguno de los casos se realizaron estudios histopatológicos con el fin de demostrar afección miocárdica, actualmente con la información con la que contamos no podemos establecer la frecuencia de este tipo de manifestaciones, por lo que podemos estar sobrestimando su presencia.

El tratamiento actual para este tipo de manifestaciones ha sido poco estudiado, desconociendo si el empleo de los fármacos que con mayor frecuencia de utilizan para la PAN puedan tener efectos a nivel cardiovascular.

Para el estudio de síntomas clínicos de la PAN se deben establecer de manera adecuada la etiología de las manifestaciones para no sobreestimarlos ocasionando que se produzcan sesgos al evaluar a los pacientes o se interpreten de manera errónea los datos que se obtengan.

Poliarteritis Nodosa Asociada a Fiebre Familiar del Mediterráneo

A pesar de que en la literatura se refiere con frecuencia la asociación de la Fiebre Familiar del Mediterráneo (FFM) y la Poliarteritis Nodosa solo se encontró en la búsqueda un artículo referente a esto, es un estudio realizado en Turquía por uno de los autores que más ha escrito sobre esta patología fuera del grupo cooperativo francés. Los datos que se obtienen de este artículo son poco válidos y no generalizables, ya que en primer lugar la Fiebre Familiar del Mediterráneo, es una patología poco frecuente, la cual se presenta solo en áreas geográficas bien documentadas, por lo que las características de estas poblaciones difieren ampliamente con la población nacional.

A pesar de que aun no se ha establecido exactamente la relación causal de estas dos patologías, una observación importante de este estudio es que el diagnóstico de la PAN fue posterior al de Fiebre Familiar en todos los casos, haciendo pensar que el desarrollo de la PAN sea mediado por algún factor inmune relacionado.

Así mismo se ha observado que los pacientes con PAN y FFM tienen mejor pronóstico en comparación con los pacientes con PAN sin esta asociación, sin embargo en este estudio no se trató de determinar si existe una relación causal, con el fin de determinar la etiología de la patología.

Poliarteritis Nodosa y Criterios de Clasificación

Se encontraron dos artículos a este respecto; el artículo de Lighfoot es actualmente el artículo en el cual se basan los criterios diagnósticos actuales de la PAN. Es un estudio que a pesar de no ser un estudio clínico aleatorio, su metodología es adecuada en el número de pacientes (n = 118) en estudio. A partir de este estudio se identificaron manifestaciones comunes entre los diferentes tipos de poblaciones, reconociéndose actualmente y de aceptación mundial a estos criterios como los más adecuados para la realización de la clasificación diagnóstica de la PAN. A pesar de que la especificidad (88%) y la sensibilidad (82%) de estos criterios es alta, el diagnóstico de la PAN siempre se debe confirmar mediante la realización de estudios arteriográficos o mediante el estudio histopatológico.

El segundo artículo es actualmente el único artículo publicado en la literatura mundial con respecto al diagnóstico y la clasificación de la PAN en la población pediátrica. Se incluye a un número grande de pacientes, no es un estudio controlado, ni aleatorio, se incluyeron los pacientes de múltiples centros hospitalarios. La información se recolectó a través de una encuesta aplicada a los médicos tratantes, por lo que pueden existir sesgos de información al momento de reportar las manifestaciones de los diferentes pacientes; los criterios diagnósticos no se han validado.

Se hace necesaria la realización de estudios experimentales aleatorizados y controlados con un alto rigor metodológico.

Poliarteritis Nodosa y Herramientas Diagnósticas

Dos artículos se han publicado hasta la fecha en los que hacen referencia a las herramientas diagnósticas con las que contamos para la Poliarteritis Nodosa.

En el primero se estudian de manera retrospectiva los hallazgos arteriográficos que presentan los pacientes con PAN, se ha reportado en la literatura mundial que la presencia de aneurismas es el dato más frecuentemente registrado, en este artículo a pesar del número pequeño de pacientes y procedimientos que se incluyeron, se encontraron datos importantes ya que observaron que no solo se presentaban los aneurismas si no que de hecho el hallazgo más

frecuente eran las estenosis vasculares. Este dato nos ayudara a realizar un diagnóstico más preciso., sin embargo dada la metodología del estudio es necesario realizar estudios más detallados, con controles bien definidos, con el fin de no sobreestimar estos hallazgos.

En el segundo artículo se trató de determinar la implicación de los anticuerpos antineutrófilos (ANCA) en la evolución y el pronóstico de la enfermedad, nuevamente la metodología es poco adecuada tratándose de un artículo sin controles, sin embargo la información que se obtuvo de este es importante ya que nos demuestra la necesidad de implementar estrategias diagnósticas.

En este artículo se observo de manera clara que la presencia de los ANCA se asocia con manifestaciones más severas a nivel renal de la enfermedad, por lo que de confirmarse en otro tipo de estudios esta asociación, sería adecuado hacer la determinación de esta en la mayoría de los pacientes con esta patología. Así mismo la presencia de estos anticuerpos se encontró asociado a una parte del espectro de la PAN que es la poliangeitis microscópica.

Poliarteritis Nodosa y Pronóstico.

Pocos estudios hay en la literatura donde se evalúe el pronóstico de la Poliarteritis Nodosa ya sea en población infantil o en adultos, desconociendo hasta ahora de manera precisa la evolución de esta enfermedad.

En el primer estudio se comparan a la PAN con el Síndrome de Churg Strauss (SCS) la cual es una patología que tiene varios puntos de coincidencia con la PAN, sin embargo se observó que los pacientes con PAN tienen un pronóstico menos favorable al compararla con el SCS, por lo que no se pueden hacer conclusiones basados en este artículo ya que se debe comparar mas que con otra patología, con la misma enfermedad y con la presencia de las diferentes manifestaciones clínicas ya que el involucro de diferentes órganos puede incidir con la evolución y el pronóstico de los pacientes.

Es importante hacer referencia a que las manifestaciones en niños y en adultos varían de forma importante tanto es su espectro de presentación como en su severidad, en segundo artículo a pesar de no ser un estudio con un diseño que nos permita obtener información metodológicamente precisa, es la primera estimación a nivel mundial que se hace con referencia al pronóstico y a las manifestaciones que se presentan en población infantil, observando que el que la mortalidad es baja, sin embargo la morbilidad puede llegar a ser alta por la afección a nivel de diversos órganos blancos.

8. CONCLUSIONES

La Poliarteritis Nodosa es una enfermedad poco frecuente tanto en nuestro medio hospitalario y nacional como a nivel mundial. A pesar de que tiene un curso benigno se presentan complicaciones secundarias a sus manifestaciones que causan morbilidad importante para los pacientes.

Después de la búsqueda de la información sobre la PAN observamos que no se han realizado a nivel mundial un número importante de estudios con el fin de evaluar el perfil clínico ni el tratamiento de la enfermedad. Teniendo poca información en la cual se pueda basar la toma de decisiones en la práctica médica. No existen todavía publicadas revisiones sistemáticas de este tema ni guías de práctica clínica que nos puedan orientar a tomar las decisiones al encontramos ante un paciente con una enfermedad rara y poco frecuente.

En cuanto a la etiología de la conclusión podemos referir que aun no se tiene certeza de esta. Ya que no se ha podido establecer una relación adecuada entre un agente y el desarrollo de esta patología.

Los factores de riesgo hasta ahora se sabe que la infección por *Streptococo* se presenta en un número importante de pacientes con PAN cutánea, y que la infección por virus de hepatitis B se presenta un pacientes adultos con PAN, sin embargo esto no se pude generalizar ya que hay pacientes que desarrollan PAN sin la presencia de ningún tipo de infección.

Las pruebas para realizar el diagnóstico de la PAN han sido estudiadas con amplitud, sabiendo hasta ahora que la arteriografía y el estudio histopatológico son la herramientas diagnósticas de mayor relevancia para la realización de un diagnóstico certero de esta patología. Sin embargo aun hay controversia en el empleo de otras pruebas como son los reactantes de fase aguda y los anticuerpos antineutrófilos de los cuales no se definido su utilidad.

De la clasificación diagnóstica aun se deben realizar estudios que permitan establecer criterios diagnósticos bien estandarizados de la enfermedad, sin que aun se hayan publicado en la literatura médica.

Se han hecho esfuerzos para identificar factores pronósticos de esta enfermedad, existiendo la clasificación de "Five Factor", la cual establece factores de mal pronostico. Gracias a estos criterios se han identificado con mayor precisión a los pacientes que requieren un tratamiento y un seguimiento más estrecho con el fin de mejorar su sobrevida.

Este trabajo tiene implicaciones para la practica clínica ya que se recopila toda la información existente en la literatura acerca de esta patología, ayudándonos a identificar de manera más efectiva sus manifestaciones que como consecuencia llevaran a tener una sospecha diagnóstica mas certera con la finalidad de realizar de una manera mas oportuna el diagnóstico de la Poliarteritis Nodosa y así poder brindar al paciente un tratamiento temprano que llevara a disminuir las complicaciones en órganos blancos.

Es importante referir que a pesar de que es una enfermedad rara con un impacto bajo a nivel de los servicios médicos nacionales e internacionales, y que no esta considerada dentro de las principales problemas nacionales de salud, no se debe dejar de realizar investigaciones a profundidad sobre este tema, teniendo que mejorar los registros institucionales y la calidad de la notificación con el objetivo de obtener información más precisa.

Los estudios clínicos aleatorios respecto a esta patología deben realizarse de manera multicéntrica con la finalidad de conjuntar un número de pacientes lo suficientemente grande con el cual se puedan obtener datos verosímiles, así mismo es necesario que la investigación que se realiza mediante el reporte de casos clínicos tenga una calidad metodológica adecuada en cuanto a la descripción de la historia natural de la enfermedad.

Las direcciones futuras de investigación en cuanto a la PAN son los siguientes:

- Estudiar las dosis y el modo de administración de la ciclofosfamida con el fin de disminuir las complicaciones del tratamiento
- Optimizar el tiempo de tratamiento y la dosis de los esteroides para los pacientes con esta patología
- Evaluar regímenes de tratamientos más efectivos y menos tóxicos
- Estudiar las indicaciones precisas de los inmunosupresores
- Realización de estudios con un seguimiento mayor con el fin de evaluar el tratamiento de sostén de los pacientes con PAN

En muy pocos artículos de reportes de casos y presentación de casos clínicos en este tipo de artículos las direcciones futuras de investigación se deben de encaminar a :

- Realización de estudios controlados para probar el empleo de profilaxis con penicilina, sin embargo aun no se ha demostrado fehacientemente la relación entre la infección por *Streptococo* y el desarrollo de *Poliarteritis Nodosa*
- En cuanto a la PAN cutánea aun existe la necesidad de realizar estudios donde se evalúe el empleo de otro tipo de medicamentos como las inmunoglobulinas, de las cuales aun no se tienen datos confirmados de su efectividad.

En cuanto a la PAN asociada a la infección por virus de Hepatitis B aún queda mucho que evaluar para poder definir el mejor tratamiento para estos pacientes es necesario estudiar los siguientes puntos:

- El empleo de nuevos agentes antivirales con la realización de estudios prospectivos controlados, para evaluar sus beneficios entre estos se encuentra: el interferón alpha 2b, el famciclovir y la lamivudina.
- El uso de la prednisona y los inmunosupresores del tipo de la ciclofosfamida para estos pacientes, ya que se cree que estos pueden facilitar la replicación viral y el desarrollo de una infección crónica por virus de Hepatitis B
- Así mismo es necesario la evaluación de fármacos con los que se puedan reemplazar los esteroides como el deflazacort

Es importante recalcar que del artículo con el mayor número de pacientes pediátricos se desprenden direcciones de investigación interesantes basándose en la necesidad de la realización de mas estudios para la clasificación y el diagnóstico de esta entidad en población infantil, ya que como se ha comentado las manifestaciones, la evolución y el tratamiento difieren del de la población adulta, principalmente por esta causa el hecho de transpolar el tipo de tratamiento, sus

dosis y el tiempo de empleo de los diferentes fármacos pudieran no ser las más adecuadas, llevando a un mayor número de complicaciones y fallas en el diagnóstico de la PAN.

Con base en los datos anteriores podemos decir que las implicaciones para la investigación de este trabajo de tesis son amplias, demostrando que aún queda mucho que estudiar con base a esta patología, que hasta ahora a nivel mundial ha sido poco evaluada, ocasionando que exista retraso en su diagnóstico.

Aun no se ha estandarizado el tratamiento de esta patología y no existen guías que nos orienten a brindar a los pacientes la atención que requieren. En este respecto el tratamiento de la PAN aun esta distante de ser definido con precisión, ya que los estudios que se han llevado a cabo son metodológicamente deficientes, incluso aún hay fármacos que solo se han reportado en casos aislados desconociendo hasta el momento sus efectos a largo plazo.

Dado que es una patología rara es de relevancia hacer notar la necesidad de tener registros completos y bien realizados, así mismo de tener expedientes clínicos electrónicos que nos brinden acceso a la información de este tipo de padecimientos con mayor facilidad.

Ya que tiene implicaciones a nivel nacional y que el Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia de este tipo de patologías debemos iniciar por tener de manera institucional con una base de datos hospitalaria que nos permita acceder a la información disponible de la PAN.

En la actualidad existen registros de la patologías sin embargo se han realizado por instituciones privadas las cuales lucran con esta información, de la cual los profesionales de la salud deberían tener acceso gratuito.

Este es un primer paso en el desarrollo de mayor información sobre la historia natural de la PAN, sin embargo es necesario realizar estudios epidemiológicos clínicos que permitan aportar mayor conocimiento sobre todas y cada una las etapas de la historia natural de la enfermedad, generar un registro nacional de notificación de enfermedades raras y pugnar por la calidad de la notificación y registro de la misma.

Aunque la Colaboración Cochrane y el Manual de Revisores Cochrane indican que una revisión sistemática se puede realizar incluso con un artículo, con la información publicada actualmente no fue posible la realización de una revisión sistemática sobre diagnóstico, tratamiento y pronóstico, ya que la literatura existente es poca, de bajo gradiente metodológico y dispersa.

El desarrollo de Guías de Práctica Clínica es tema pendiente y difícil de resolver basándose en la mejor información científica, este es el caso de sustentar estas con la suma de la experiencia clínica de grupos de consenso.

ANEXO 1.

Calificación de los Estudios Clínicos Aleatorios de acuerdo a la Escala de Jadad.

Escala de Jadad

Estudio Clínico Aleatorio 1

Guillevin L, Jarrousse B, Lhote F, Jais JP et al. Longterm Followup After Treatment of Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Angiitis with Comparison of Steroids, Plasma Exchange and Cyclophosphamide to Steroids and Plasma Exchange. A Prospective Randomized trial of 71 Patients. J Rheumatol 1991;18:567-74

1.- ¿El estudio fue descrito como aleatorizado?

Si X No

2.- ¿Se describe el método para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?

Sí No X

3.- ¿El estudio se describe como doble ciego?

Sí No X

4.- ¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?

Sí No X

5.- ¿Existió una descripción de las pérdidas y las retiradas?

Sí No X

Estudio Clínico Aleatorio 2

Guillevin L, Fain O, Lhote F et al. Lack of Superiority of Steroids Plus Plasma Exchange to Steroids Alone in the Treatment of Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome. A Prospective, Randomized Trial in 78 Patients. *Arth Rheum* 1992;35:208-15

1.- ¿El estudio fue descrito como aleatorizado?

Si X No

2.- ¿Se describe el método para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?

Si X No

3.- ¿El estudio se describe como doble ciego?

Si No X

4.- ¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?

Si No X

5.- ¿Existió una descripción de las pérdidas y las retiradas?

Si No X

Estudio Clínico Aleatorio 3

Généreau T, Lortholary O, Leclerq P, grenet D, Tubéry M, Sicard D, Caubarrère I, Guillevin L. Treatment of Systemic Vasculitis with Cyclophosphamide and Steroids: Daily Oral Low-Dose Cyclophosphamide Administration After Failure of a Pulse Intravenous High-Dose Regimen in Four Patients. *B J Rheumatol* 1994;33:959-962

1.- ¿El estudio fue descrito como aleatorizado?

Si X No

2.- ¿Se describe el método para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?

Sí No X

3.- ¿El estudio se describe como doble ciego?

Sí No X

4.- ¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?

Sí No X

5.- ¿Existió una descripción de las pérdidas y las retiradas?

Sí No X

Estudio Clínico Aleatorio 4

Guillevin L, Lhote F, Cohen P et al. Corticosteroids Plus Pulse Cyclophosphamide and Plasma Exchanges Versus Corticosteroids Plus Pulse Cyclophosphamide Alone in The Treatment of polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome Patients with Factors Predicting Poor Prognosis. A Prospective, Randomized Trial in Sixty-Two Patients. *Arth Rheum* 1995;38:1638-1645

1.- ¿El estudio fue descrito como aleatorizado?

Sí X No

2.- ¿Se describe el método para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?

Sí X No

3.- ¿El estudio se describe como doble ciego?

Sí No X

4.- ¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?

Sí No X

5.- ¿Existió una descripción de las pérdidas y las retiradas?

Sí No X

Estudio Clínico Aleatorio 5

Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. Q J Med 1997;90:401-409

1.- ¿El estudio fue descrito como aleatorizado?

Sí X No

2.- ¿Se describe el método para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?

Sí X No

3.- ¿El estudio se describe como doble ciego?

Sí No X

4.- ¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?

Sí No X

5.- ¿Existió una descripción de las pérdidas y las retiradas?

Sí No X

Estudio Clínico Aleatorio 6

Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, Lhote F, Cacoub P et al. Treatment of Good Prognosis Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome: Comparison of Steroids and Oral or Pulse Cyclophosphamide in 25 Patients. *Br J Rheum* 1997;36:1290-1297

1.- ¿El estudio fue descrito como aleatorizado?

Sí X No

2.- ¿Se describe el método para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?

Sí X No

3.- ¿El estudio se describe como doble ciego?

Sí No X

4.- ¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?

Sí No X

5.- ¿Existió una descripción de las pérdidas y las retiradas?

Sí No X

Estudio Clínico Aleatorio 7

Gayraud M, Guillevin L, Toumelin P, Cohen P, Lhote F et al. Long-Term Followup of Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, and Churg-Strauss Syndrome. Analysis of Four Prospective Trials Including 278 Patients. *Art Rheum* 2001;44:666-675

1.- ¿El estudio fue descrito como aleatorizado?

Sí X No

2.- ¿Se describe el método para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?

Sí X No

3.- ¿El estudio se describe como doble ciego?

Sí No X

4.- ¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?

Sí No X

5.- ¿Existió una descripción de las pérdidas y las retiradas?

Sí No X

Estudio Clínico Aleatorio 8

Guillevin L, Cohen P, Mahr A, Arene JP, Mouthon L et al. Treatment of Polyarteritis Nodosa and Microscopic Polyangiitis with Poor Prognosis Factors: A Prospective Trial Comparing Glucocorticoids and Six or Twelve Cyclophosphamide Pulses in Sixty-Five Patients. *Art Rheum* 2003;49:93-100

1.- ¿El estudio fue descrito como aleatorizado?

Si X No

2.- ¿Se describe el método para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?

Sí X No

3.- ¿El estudio se describe como doble ciego?

Si No X

4.- ¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?

Sí No X

5.- ¿Existió una descripción de las pérdidas y las retiradas?

Si No X

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dedeoglu F, Sundel RP. Vasculitis in Children. *Pediatr Clin North Am* 2005;2:547-75
2. Sundel R, Szer I. Vasculitis in Childhood. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28:625-54
3. Matteson EL. A History of Early Investigation in Polyarteritis Nodosa. *Arthritis Reach* 1999;4:294-302
4. Zarco J, Carbajal L, Reynes J, Rodríguez R, Barrios R. Poliarteritis nodosa clásica. *Acta Pediatr Mex* 2001;2:128-131
5. Hatemi G, Masatlioglu S, Gogus F, Ozdogan H. Necrotizing Vasculitis Associated with Familial Mediterranean Fever. *Am J Med* 2004;117: 516-519
6. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur A, Tinztepe K et al. Polyarteritis Nodosa in Patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): A concomitant disease of a Feture of FMF?. *Sem Arth Rheum* 2001;20:281-287
7. Ozen A, Anton J, Arison N, Bakkaloglu A, Besbas N et al. Juvenile Polyartetitis : Result of a multicenter survey of 110 Children. *J Pediatr* 2004; 145:517-22
8. Fathalla BM, Miller L, Brady S, Schaller JG. Cutaneous polyarteritis nodosa in children. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:724-728
9. Morelan LW, Ball GV. Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *Am J Med* 1990;88:426-430
10. Brañas P, Torreló A, Mediero IG, Saldaña DL, Zambrano A. Panarteritis nodosa cutánea. *An Esp Pediatr* 1996;45:185-186
11. Mocan H, Mocan MC, Peru H, Ozoran Y. Cutaneous polyarteritis nodosa in a child and a review of the literature. *Acta Pediatr* 1998;87:351-353
12. Núñez A, Espejo M, Ibañez M, Torreló A, González I, López JC. Panarteritis nudosa cutánea infantil. *An Esp Pediatr*;54:506-509
13. David J, Ansell BM, Woo P. Polyarteritis nodosa associated with streptococcus. *Arch Dis Chil* 1993;69:685-688
14. Till SH, Amos RS. Long-term Follow-up of Juvenile-onset cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infection. *Br J Rheumatol* 1997;36:909-911
15. Tonnelier JM, Ansart S, Tilly-Gentric A, Pennec YL. Périartéite nouveuse juvenile á rechute et infection streotococcique. *Rev Rheum* 2000 :67 ;463-466
16. Bakkaloglu A, Ozen S, Baskin E, Besbas N, Gur-Guven A. Kasapcopur O, Tinaztepe K. The significance of antineutrohil cytoplasmic antibody in microscopic polyangitis and classic polyarteritis nodosa. *Arch Dis Child* 2001;85:427-430
17. Lightfoot RJ, Michel BA, Bloch DA. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33:1088-1093
18. Ozen S, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A. Diagnostic criteria for polyarteritis nodosa in childhood. *J Pediatrics* 1992;2:206-209
19. Stanson AW, Friese JL, Michael C, McKusick MA et al. Polyarteritis nodosa: Spectrum of Angiographic Findings. *Radiographics* 2001;1:151-159
20. Rebaza S, Huamán N, Romero E, Cáceres M, Orihuela B. Boletín de la sociedad Peruana de Medicina Interna 1996;1:123-130
21. Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Oner A. Cranial nerve involvement in childhood polyarteritis nodosa. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1992;94:11-13
22. Bert RJ, Antonacci VP, Berman L, Melhem ER. Polyarteritis nodosa presenting as temporal Arteritis in a 9-yeas-old Child. *Am J Neuroradiol* 1999;20:167-171
23. Ragge NK, Harris CM, Dillon MJ, Chong WK, Elston J, Taylor DS. Ocular Tilt reaction Due to a Mesencephalic Lesion in Juvenile Polyarteritis Nodosa. *Am J Ophthalmol* 2003;135:249-251
24. Carvalho AP, Paes V, Tanuri C, Celia M Et al. Polyarteritis nodosa with central nervous system involvement mimicking meningoencephalitis. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5: 286-288

25. Ghosh D, Nada R. A child with Encephalitic Presentation. *Indian Pediatrics* 1997;34:793-803
26. Reichhart M, Bogousslavsky J, Janzer RC. Early lacunar strokes complicating Polyarteritis Nodosa. *Neurology* 2000;54:234-240
27. Oguzkurt P, Emin M, Cifti AO, Buyukpamuku N. Mesenteric Vascular Resulting in Intestinal Necrosis in Children. *J Pediatr Surg* 2000;35:1161-1164
28. Levrat V, Villard F, Broustal E, Gall CL, Bouvier R, Lachaux A. Polyarteritis nodosa revealed by acute colecistitis. *Archives de pédiatrie* 2003 ;10 :134-136
29. Gundogdu Z, Kale G, Tanyel FC Et al. Intestinal Perforation as an Initial Presentation of Polyarteritis Nodosa in an 8-Year-Old Boy. *J Pediatr Surg* 1993;4:632-634
30. Maeda K, Hayashi Y, Morita I, Matsuoka O, Nishiyama M, Nishimura H, Aoyagi K, Sakisaka S. Recurrent Dieulafoy's ulcer in the stomach and colonic perforation caused by polyarteritis nodosa:report of a case. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;2:349-352
31. Levine SM, Hellmann DB, Stone JH. Gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa: Presentation and outcomes in 24 patients. *Am J Med* 2002;112:386-91
32. Alvarez G, Jacomino L, Leiva L, Martín L, Becerra F, Ruiz A, García B. Rotura renal bilateral espontánea en la Poliartiritis nodosa 2003;2:59-62
33. Schrader ML, Hochman JS, Healy B. The heart in polyarteritis nodosa: A clinicopathologic study. *Am Heart J* 1985;6:1353-1359
34. Gunal N, Kara N, Cakar N, Kocak H, Kahramanyol O, Cetinkaya E. Cardiac involvement in childhood polyarteritis nodosa. *I J Cardiol* 1997;60:257-262
35. McLean NR, Burnett RA. Polyarteritis nodosa of Epididymis. *Urology* 1983;1:70-71
36. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996;75:17-28
37. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, Lhote F, Cacoub P. et al Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: Comparision of esterooids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. *Br J Rheum* 1997;36:1290-1297
38. Guillevin L, Cohen P, Mahr A, Arene JP, Mouthon L, Puechal X, Pertuiset E, Gilson B, et al. Tretament of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: A prospective trial comparing glucocorticoids an six of twelve cyclophosphamide pulses in sixty five patients. *Arth Rheum* 2003;49: 93-100
39. Abu-Shakra M, Smythe H, Lewtas J, Badley E, Weber D, Keystone E. Outcome of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss Syndrome. *Arth Rheum* 1994;37:1789-1803
40. Stone JH. Polyarteritis Nodosa. *JAMA*. 2002;188:1632-1639
41. Guillevin L, Lhote F. Treatment of Polyarteritis Nodosa and Microscopic Polyangiitis. *Arth Rheum* 1998;41:2100-2105
42. Jadad AR, Moore Ra, Caroll D, Et al. Assesing the quality of reports of randomised clinical trials: Is Blinding Necessary? *Control Clin Trial* 1996;17:1-12
43. Aymerich M, Estrada MD, Jovell AJ. Revisión Sistemática de la Evidencia Científica. En *Evidencia Científica y Toma de Decisiones en Sanidad*. Monografías Mediques de Academis de Ciéncias Mediques de Catalunya i de Balears. Ed: Jovell y Aymerich. Barcelona 1999,93-105