

Poliarteritis Nodosa

Hortal R.M⁽¹⁾, Pozuelo M.J⁽¹⁾, Martín R⁽²⁾.

⁽¹⁾ S. Reumatología H. Francesc de Borja. Gandía.

⁽²⁾ S Reumatología H. General de Elda. Alicante.

CONCEPTO Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

La poliarteritis nodosa (PAN), descrita por primera vez en 1866 por Küssmaul y Maier, es una vasculitis sistémica necrotizante que afecta principalmente a las arterias de tamaño medio, no es típica la afectación de los vasos de pequeño tamaño. Los depósitos inmunes son mínimos o están ausentes y los anticuerpos antineutrófilos citoplásmicos (ANCA) son típicamente negativos. En la mayoría de los pacientes es primaria, aunque en algunos aparece como consecuencia de infecciones víricas, principalmente por el virus de la hepatitis B (VHB).

Se ha denominado también periarteritis o panarteritis, todos estos términos hacen referencia a la afectación de toda la pared vascular. El termino nodosa o nudosa, se debe al aspecto nodular externo de la pared arterial.

La PAN clásica y la poliangeitis microscópica (PAM) se caracterizan histológicamente por inflamación necrotizante de la pared vascular. Inicialmente ambas entidades fueron incluidas dentro del grupo genérico de la PAN, y cuando el American College of Rheumatology (ACR) elaboró los criterios de clasificación de las vasculitis en 1990, no las diferenció. Ambas comparten algunas características clínicas y

se han tratado tradicionalmente de la misma forma. Las diferencias entre la PAM y la PAN quedaron claramente establecidas en 1994, en los criterios de vasculitis de la Conferencia de consenso de Chapel Hill (CCCH)⁽¹⁾, y después de que se describieran los ANCA dirigidos frente a mieloperoxidasa y se consideraran como característicos de la poliangeitis microscópica. La PAN clásica se definió entonces como una inflamación necrotizante de arterias de mediano o pequeño calibre sin glomerulonefritis y sin vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas. La PAM, a diferencia de la PAN, suele asociarse a los ANCA y se caracteriza por glomerulonefritis y en ocasiones hemorragia alveolar, y por vasculitis necrotizante de vaso pequeño (arteriolas, capilares o vénulas), aunque ocasionalmente puede afectar a vaso de mediano calibre.

EPIDEMIOLOGÍA

La PAN es poco frecuente, con una incidencia anual de 2-9 casos por millón de habitantes, en países europeos en inferior a 2 casos por millón. Es menos común que la PAM. Puede aparecer a cualquier edad pero predomina entre los 40 y los 60 años, con un pico máximo en la quinta década de la vida. En una

Tabla 1: **Nomenclatura de las vasculitis sistémicas según la clasificación Consenso de Chapel Hill (1994)⁽¹⁾**

Vasculitis de vaso grande:	Arteritis de células gigantes (arteritis de la temporal) Arteritis de Takayasu
Vasculitis de vaso mediano:	Poliarteritis nodosa clásica Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de vaso pequeño:	Granulomatosis de Wegener Síndrome de Churg-Strauss Poliangeitis microscópica (PAN microscópica) Vasculitis crioglobulinémica esencial Púrpura de Schönlein-Henoch Angeitis leucocitoclástica cutánea

Vaso grande: Aorta y ramas mayores que se dirigen a extremidades, cabeza y cuello.

Vaso mediano: principales arterias viscerales (p.e. renales, hepática, coronaria y mesentérica).

Vaso pequeño: arteriolas, capilares y vénulas, además de los trayectos arteriales intraparenquimatosos distales que conectan con las arteriolas. Cabe destacar que las vasculitis de vaso pequeño y grande pueden afectar también arterias de tamaño mediano, pero las vasculitis de vaso grande y mediano, por lo general, no afectan vasos pequeños.

Tabla 2: **Criterios de Clasificación del ACR para la PAN (1990)⁽²⁾**

<p>1. Pérdida de peso ≥ 4 Kg Pérdida igual o superior a 4 kg de peso desde el inicio de la enfermedad, no debida a dieta u otros factores</p> <p>2. Livedo reticularis Patrón reticular moteado en la piel de las extremidades y tronco</p> <p>3. Dolor o hipersensibilidad testicular Dolor o hipersensibilidad testicular, no secundaria a infección, traumatismo u otras causas</p> <p>4. Mialgias, debilidad o aumento de sensibilidad en extremidades inferiores Mialgias difusas (con exclusión de la afectación de cinturas escapular y pélvica) o debilidad o hipersensibilidad musculares de extremidades inferiores</p> <p>5. Mononeuropatía o polineuropatía Desarrollo de mononeuropatía, mononeuritis múltiple o polineuropatía</p> <p>6. Tensión arterial diastólica >90 mm Hg Desarrollo de hipertensión con presión arterial diastólica superior a 90 mm Hg</p> <p>7. Niveles de nitrógeno uréico o creatinina elevados Niveles de nitrógeno uréico en sangre >40 mg/dl o creatinina $>1,5$ mg/dl, no secundario a deshidratación u obstrucción</p> <p>8. Virus de la hepatitis B Presencia en suero del antígeno de superficie o el anticuerpo del virus de la hepatitis B</p> <p>9. Arteriografía alterada Arteriografía con aneurismas u oclusiones de las arterias viscerales, no secundaria a aterosclerosis, displasia fibromuscular u otras causas no inflamatorias</p> <p>10. Biopsia de arterias de pequeño o medio calibre con polimorfonucleares Cambios histológicos que muestren la presencia de neutrófilos o leucocitos mononucleares en la pared arterial</p>

Para su clasificación, deben estar presentes al menos 3 de los criterios, lo que presenta una especificidad del 86,6 % y una sensibilidad del 82,2%

serie de Lugo la enfermedad apareció a edad más avanzada. Tradicionalmente se pensaba que era más frecuente en varones con una ratio 2:1, pero afecta de forma similar a ambos sexos⁽³⁾. Afecta a todos los grupos étnicos.

Aunque la PAN clásica se considera primaria, es decir, no asociada a ningún agente causal ni a depósitos de inmunocomplejos, existen formas asociadas a infecciones virales, principalmente el VHB, que son clínica e histológicamente indistinguible de la PAN clásica. En series antiguas, el 30% de los pacientes con PAN se asociaban al VHB, pero actualmente esta proporción es muy inferior, menor de un 10 %. La PAN relacionada con el VHB ha disminuido su incidencia en las últimas décadas, en paralelo con el descenso de la infección por el VHB⁽⁴⁾, tras la generalización de la vacuna frente al virus en la década de los 90 y las mejores condiciones socio-sanitarias. No parece que se haya producido un descenso de la frecuencia de PAN no relacionada con VHB.

Más raramente se ha asociado a otros virus. También se ha descrito en la leucemia de células peludas (o tricoleucemia), así como en la artritis reumatoide y en el lupus eritematoso sistémico.

ETIOPATOGENIA

En la mayoría de los casos la etiología es desconocida. Se han implicado agentes infecciosos en la patogénesis. La PAN clásica se ha asociado a la infección por el VHB, y menos frecuentemente se han comunicado casos asociados a VIH, citomegalovirus, parvovirus B19, virus linfotrópico T humano tipo I (HTLV-1), VHC y estreptococo (en la PAN infantil). Otros factores implicados son la vacunación contra el VHB y el uso de algunos fármacos, especialmente las anfetaminas, pero no se ha podido probar de forma definitiva el papel causal de ninguno de ellos.

No se ha demostrado una clara asociación HLA. Este hecho sugiere que los factores ambientales pueden ser más importantes que los genéticos. Un estudio griego, evidenció la ausencia de HLA-DR3 en pacientes con PAN a diferencia del 17% de prevalencia en la población griega aunque los resultados no fueron significativos⁽⁵⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- **Síntomas generales** (93%): fiebre (>38 °C), pérdida de peso (>4 Kg durante las semanas o meses previos al diagnóstico), astenia, anorexia, malestar general. Suele ser la sintomatología inicial, inespecífica, y subaguda a lo largo de semanas o meses.
- **Locomotor** (70%): son frecuentes especialmente las mialgias y en segundo lugar las artralgiás.

Puede haber artritis en forma de oligoartritis no erosiva de predominio en grandes articulaciones de miembros inferiores.

- **Neurológicas** (79%):

- *Neuropatía periférica: mononeuritis múltiple, polineuropatía*

Se debe a la vasculitis de los vasa nervorum que incluye vasos de mediano y pequeño calibre.

La mononeuritis múltiple se define como una neuropatía periférica en la que los nervios afectados se lesionan o infartan progresivamente uno por uno (por ejemplo, un paciente puede tener una neuropatía peroneal en el lado izquierdo y una parálisis cubital en el derecho). Es la manifestación neurológica más frecuente, y la más característica, con afectación principalmente de los nervios peroneo común, tibial, cubital y/o radial. Es típico que la mononeuritis múltiple aparezca tempranamente en el curso de las vasculitis primarias, a diferencia de la que puede ocurrir en la AR, LES o S. de Sjögren que aparece en enfermedades más evolucionadas.

La polineuropatía (sensitiva, motora o mixta) es menos frecuente. A diferencia de la mononeuritis múltiple, se afectan las fibras nerviosas simétricamente, comenzando en las regiones más distales y progresando proximalmente.

En general la sintomatología sensitiva (dolor y disestesias) suele ser anterior a la motora, que puede evolucionar a “pie caído” o “mano en gota”. Estas situaciones son urgencias terapéuticas por una posible paresia residual. En el electromiograma se observa una neuropatía axonal. Los hallazgos neuropatológicos característicos de la lesión vasculítica en un nervio son la degeneración axonal y la pérdida de fibras, también puede observarse desmielinización segmentaria.

- *Alteración del SNC*

Es rara (5%) y se caracteriza por cefalea, convulsiones, accidentes cerebro-vasculares isquémicos y hemorragia cerebral. Se deben a arteritis o a la rotura de un aneurisma cerebral.

- **Renales:** se deben a la afectación de las ramas de mediano calibre de las arterias renales, arcuatas e interlobares; respeta el glomérulo. En la angiografía renal aparecen estenosis y microaneurismas que pueden producir infartos renales (por la estenosis) o hematomas (por la rotura de los aneurismas). Clínicamente da hipertensión arterial grave (Tensión sistólica >180 y/o tensión diastólica >110) o de inicio reciente en un 35%

de casos. La proteinuria y la hematuria son frecuentes. Puede aparecer insuficiencia renal, generalmente como manifestación tardía de una nefroangioesclerosis, a diferencia de la afectación renal de la PAM, consistente en GMN extracapilar paucimmune con una arteriografía normal.

- **Cutáneas** (50%): Las más características son los nódulos subcutáneos, suelen acompañarse de livedo reticularis y en ocasiones úlceras. Su sustrato histológico es una vasculitis tipo PAN (ver más adelante la descripción histológica) en las arterias de mediano calibre de la dermis profunda e hipodermis. En otras ocasiones podemos encontrar púrpura palpable, lesiones bullosas de contenido hemorrágico y otras, cuyo sustrato histológico es una vasculitis leucocitoclástica. Las úlceras en miembros inferiores suelen localizarse cerca de los maleolos o en regiones pretibiales, a veces curan dejando una cicatriz con aspecto de porcelana. También puede aparecer isquemia digital.
- **Gastrointestinales** (40%): se deben a la isquemia intestinal de los vasos mesentéricos, intestinales, pancreáticos o hepáticos. La manifestación digestiva más frecuente es el dolor abdominal anginoso postprandial, y las complicaciones más graves son la perforación intestinal y la trombosis mesentéricas que constituyen urgencias quirúrgicas y causa de mortalidad. También puede aparecer hemorragia digestiva, pancreatitis, colecistitis, apendicitis. El hígado está frecuentemente afectado en la autopsia, pero la manifestación clínica es infrecuente.
- **Cardiovasculares** (22%): se deben a la vasculitis de las ramas de las arterias coronarias distales y a la HTA. A pesar de la afección de las arterias coronarias, la angina o los aneurismas coronarios son raros, y la coronariografía suele ser normal. Puede aparecer miocardiopatía, pericarditis, bloqueos, insuficiencia ventricular, isquemia digital, claudicación en las extremidades.
- **Urológicas** (17%): la orquitis o sensibilidad testicular es una manifestación característica aunque poco frecuente y se debe a la isquemia testicular. También puede aparecer epididimitis.
- **Oftalmológicas** (4%): Las lesiones de vasculitis retinianas son las más frecuentes (exudados algodonosos, vasculopatía oclusiva retiniana), conjuntivitis, queratitis, uveitis, epi o escleritis son menos frecuentes. También se han descrito parálisis de pares craneales, neuropatía óptica isquémica y lesiones de SNC con disminuciones campimétricas.

- **Pulmonares:** La PAN clásica respeta los pulmones. Pueden presentar tos, derrame pleural e infiltrados pulmonares transitorios, pero causados por insuficiencia cardiaca y/o renal. Tradicionalmente se considera que la PAN clásica no tiene manifestaciones pulmonares, si se detecta afección no granulomatosa de los vasos pulmonares de mediano y pequeño calibre, es más probable el diagnóstico de PAM.

PAN RELACIONADA CON EL VHB

La PAN se manifiesta aproximadamente 6 meses después de la infección por el VHB.

La afectación hepática es moderada, y suele consistir en citolisis con colostasis mínima o ausente. La biopsia hepática demuestra una hepatitis crónica. Aunque la PAN clásica y la asociada al VHB comparten la mismas manifestaciones clínicas, algunas son más frecuentes en una que en la otra. Según un estudio reciente del grupo francés para el estudio de vasculitis, retrospectivo en 348 pacientes con PAN, la neuropatía periférica, la hipertensión de inicio reciente debida a vasculopatía renal, los nódulos subcutáneos, la orquitis y las manifestaciones gastrointestinales, especialmente las que requieren cirugía, fueron más frecuentes en PAN-VHB. Además estos pacientes suelen presentar enfermedad más grave en el índice clínico de actividad *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) y en el índice pronóstico *Five Factor Score* (FFS)⁽⁶⁾, los cuales se comentarán más adelante. La PAN-VHB tiene una mayor tasa de mortalidad que la PAN- no VHB, y una menor tasa de recidiva⁽⁶⁾.

PAN CUTÁNEA O LIMITADA

Es una PAN con afección exclusiva de la piel sin afección de órganos internos. Podrían considerarse un subgrupo de PAN, y supone un 3,7% de los pacientes. Afecta a personas de todas las edades pero el pico de edad de inicio es la treintena. Se caracteriza por lesiones cutáneas especialmente en miembros inferiores, en forma de nódulos subcutáneos, rojizos y dolorosos, puede acompañar livedo reticularis y úlceras cutáneas. Pueden durar desde pocos días a más de 2 meses, dejan pigmentación residual. Un tercio de los casos asocia síntomas generales como fiebre, astenia, mialgias o artralgias. También puede aparecer como síntoma acompañante una neuropatía (mononeuritis múltiple) en un 1/3 de los casos, producida

por la isquemia nerviosa a nivel distal. En la analítica hay aumento de VSG y anemia de trastorno crónico, las serologías víricas y la inmunología son negativas. El diagnóstico exige la confirmación histológica, siendo recomendable la biopsia en cuña (no punch) con objeto de alcanzar la hipodermis que es donde se encuentran los vasos de mediano calibre. La coexistencia de neuropatía se considera secundaria a daño nervioso por afectación de los vasos pequeños distales y se asocia con mayor frecuencia a lesiones ulcerosas y extensas. En estos casos, la biopsia de músculo y nervio se recomienda solamente si se considera el diagnóstico diferencial con una vasculitis sistémica. El tratamiento de elección son los esteroides (prednisona 30-60 mg al día) durante 1 mes y disminuir progresivamente según respuesta. En casos refractarios o con úlceras vasculíticas tórpidas de difícil curación asociar azatioprina o metotrexato. El pronóstico es generalmente bueno pero son frecuentes las recidivas. Estudios recientes sugieren el beneficio de asociar de entrada azatioprina para evitarlas pero no hay consenso. No suele evolucionar a PAN sistémica⁽⁷⁾.

PAN LOCALIZADA

Carece de afectación sistémica y muchas veces es un hallazgo histológico en una pieza quirúrgica. Se ha descrito en múltiples órganos como apéndice, vesícula, ovario, útero, mama, próstata, testículo, etc. En general produce una clínica local y sin expresión sistémica. Tras el hallazgo (normalmente casual) de la vasculitis en los territorios mencionados, hay que estudiar su posible extensión sistémica. La presencia de síntomas generales o articulares y alteraciones analíticas (elevación FRA o anemia) aumenta la posibilidad de que se trate de una vasculitis sistémica. Se recomienda biopsiar cualquier territorio con sospecha de afectación concomitante. No requieren tratamiento específico, tras la exéresis quirúrgica⁽⁸⁾. Se aconseja una actitud expectante con control en los 1º 3 meses y continuarlos hasta el primer año. Si persisten asintomático, se podría dar de alta al paciente.

PAN PEDIÁTRICA

En la infancia, se ha descrito una variedad de PAN que en ocasiones se asocia con una infección respiratoria previa por el estreptococo beta-hemolítico del tipo A. Puede presentarse en 2 formas clínicas,

una cutánea y otra sistémica similar a la del adulto. Los datos de laboratorio son inespecíficos mostrando leucocitosis, VSG elevada, a veces ASLO elevado y/o cultivo faríngeo positivo para estreptococo beta-hemolítico. El tratamiento es similar al de los adultos. Puede haber recidivas siguiendo a una infección respiratoria por estreptococo, por lo que en esos casos es recomendable la profilaxis con penicilina.

LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos. Suele haber anemia de trastorno crónico, elevación de reactantes de fase aguda (VSG, PCR y trombocitosis), leucocitosis, y es posible discreta hipereosinofilia. Si hay afectación renal podemos encontrar proteinuria (>0,4 g/día) y hematuria (> 10 hematíes por campo). Solo 15% presentan insuficiencia renal. Puede haber hipertransaminasemia, tanto en PAN-VHB como en no VHB. En PAN-VHB suele haber hipocomplementemia. El factor reumatoide suele ser negativo. Los ANCA son típicamente negativos, pudiendo ser positivos en menos de un 10%. Es posible encontrar en algunos pacientes ANCA positivos mediante inmunofluorescencia (IF), pero los inmunoensayos enzimáticos específicos (ELISA) para anticuerpos antiproteinasas 3 (PR3) o mieloperoxidasa (MPO) son negativos en la PAN clásica. La positividad de ANCA sugiere vasculitis de vasos pequeños⁽⁹⁾.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

1. Angiografía abdominal (mesentérica y/o renal): muestra estenosis irregular y/o microaneurismas de los vasos de mediano tamaño (arterias mesentéricas, hepáticas y renales). Un 66 % de los pacientes presentan microaneurismas de la arteria renal⁽⁶⁾. Una angiografía que muestra microaneurismas saculares múltiples en más de un órgano es bastante específica, aunque también podemos encontrarlos en mixoma atrial, neurofibromatosis, Ehlers-Danlos y en la endocarditis. Son más frecuentes las irregularidades de la luz vascular, interrupciones vasculares y cambios fusiformes, que no son específicos de PAN (podemos verlos incluso en aterosclerosis). En general, se reserva la realización de la angiografía abdominal a los pacientes en los que se sospecha una PAN clásica y no hay disponible para biopsiar un órgano

periférico sintomático. Actualmente puede ser útil la angioRMN que no requiere abordaje arterial directo y por tanto es menos agresiva que la angiografía clásica.

2. Otras: En caso de afección del SNC, la RMN muestra señales hiperintensas en la sustancia blanca. La TAC generalmente es normal.

En caso de afectación de nervio periférico, el EMG muestra patrón axonal y permitirá identificar los nervios afectados para realización de biopsia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Siempre que sea posible debemos demostrar la PAN histológicamente, aunque esto solo se consigue en un 70% de los pacientes. La lesión patológica típica es la vasculitis necrotizante de las arterias de mediano calibre. Se caracteriza por inflamación de arterias de mediano y pequeño calibre alternando con zonas sanas (lesiones focales), visibles sobre la pared arterial (periarteritis), con afectación de toda la pared (panarteritis) o solo parte de la circunferencia sectorial. Se afectan fundamentalmente las bifurcaciones arteriales. Característicamente respeta las venas, a diferencia de otras vasculitis necrotizantes (GW, SCS y PAM a menudo incluyen venas pequeñas y de mediano calibre). El infiltrado inflamatorio es de predominio linfomonocitario, con neutrófilos y eosinófilos en cantidad variable. No hay granulomas, y encontramos con frecuencia necrosis fibrinoide, fenómenos trombóticos y dilataciones aneurismáticas. Se forman microaneurismas por rotura de la lámina elástica interna. En las zonas de cicatrización hay fibrosis. Es característica la presencia simultánea de lesiones en todos los estadios evolutivos (inflamación, necrosis y fibrosis).

Los territorios donde la obtención de biopsia es más asequible son la piel, la biopsia muscular aislada o de músculo y nervio, sobre todo sural. También se puede biopsiar el testículo, recto o hígado. La biopsia cutánea incisional es más rentable en casos de lesiones profundas (p.e. nódulos y livedo reticularis), en caso de lesiones superficiales (púrpura, eritema, eccema) es suficiente con una biopsia tipo *punch*. Las biopsias de órganos sintomáticos tienen un mayor rendimiento que las biopsias de órganos no sintomáticos. No obstante, incluso entre los pacientes con neuropatía sintomática y electromiograma anormal, el rendimiento de una biopsia de nervio sural fue de solo un 45%. Por tanto una biopsia de nervio sural negativa no excluye. Es más rentable la biopsia de

músculo y nervio (fundamentalmente de sural y gemelo) que la de músculo aislada, incluso cuando no hay síntomas o aumento de CPK indicativos de afectación de músculo esquelético.

PRUEBAS SISTEMÁTICAS, A REALIZAR A TODOS LOS PACIENTES

- Analítica general: hemograma, VSG, PCR, haptoglobina, ferritina, glucosa, creatinina, BUN, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, LDH, amilasa, lipasa, CPK, sodio, potasio, calcio, y fósforo, proteínas totales, albúmina, proteinograma, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, estudio básico de orina y proteinuria de 24 horas
- Serologías víricas: VHB, VHC, VIH, CMV, parvovirus B19
- Inmunología: FR, ANA, antiDNA y ENAs, ANCA (IF y ELISA), ac antifosfolípido, complemento, crioglobulinas, Ig
- Electrocardiograma
- Rx tórax PA y lateral
- Biopsias tisulares según el órgano afecto: biopsia cutánea, biopsia de nervio periférico, biopsia muscular

PRUEBAS DIRIGIDAS, A REALIZAR EN CASOS CONCRETOS, SEGÚN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Electromiograma si existen datos sugestivos de afectación miopática y/o neuropática, y en función de resultados:
 - Si el EMG es normal: si la sospecha clínica es elevada, valorar biopsia muscular a ciegas (normalmente deltoidea) o guiada por RM
 - Si el EMG muestra patrón miopático: biopsia muscular (guiada por EMG)
 - Si el EMG muestra patrón neuropático. Biopsia de músculo y nervio (normalmente músculo gastrocnemio y nervio sural)
- Arteriografía de aorta abdominal (que incluya tronco celiaco, arterias mesentéricas y renales): si se sospecha una isquemia mesentérica, hemorragia digestiva o sangrado intra- o peritoneal está indicada su realización urgente
- Ecografía, TAC o RMN abdominal y arteriografía si se sospecha afectación isquémica o hemorrágica de órganos sólidos como hígado, bazo o páncreas.
- Arteriografía renal si sospecha de PAN con afección

renal (insuficiencia renal, hematuria o proteinuria >500 mg/día). La biopsia renal dirigida por ECO estaría contraindicada por el riesgo de ruptura yatrogénica de los microaneurismas renales. Si la arteriografía renal es normal o las pruebas de laboratorio orientan más a una PAM (insuficiencia renal, microhematuria con cilindros hemáticos y/o ANCA positivos) sí estaría indicada la biopsia renal.

- RMN o angio-RMN cerebral si existe focalidad neurológica que me haga sospechar afectación SNC. En caso de sospechar afectación de vasos cerebrales distales es preferible arteriografía
- Ecocardiograma y RMN cardíaca si sospechamos afectación cardíaca. También puede ser preciso realizar una coronariografía

DIAGNÓSTICO

El proceso diagnóstico suele ser complejo y requerir una combinación de criterios clínicos, analíticos, radiológicos e histológicos.

En la anamnesis insistiremos en los síntomas generales y locales que con mayor frecuencia aparecen en la PAN, y realizaremos exploración física completa por aparatos, incidiendo en la exploración de la piel, del sistema nervioso periférico (tanto sensitivo como motor) y del abdomen.

El diagnóstico definitivo debe ser histológico, siempre que sea posible. Por ello la prueba diagnóstica principal es la biopsia de órgano sintomático accesible.

Globalmente, en un 18% de los casos las biopsias son normales o no significativas, en esta situación el diagnóstico se basará en la clínica sugestiva (como afectación cutánea y nerviosa periférica) y los hallazgos de angiografías alterados.

Los criterios de clasificación de la ACR para la PAN se describen en la tabla 2.

Además de las características histológicas, inmunológicas y clínicas en el momento del diagnóstico, el seguimiento prolongado de los pacientes y su evolución clínica también pueden ayudar a clasificar a los pacientes y/o confirmar su diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es necesario descartar otras entidades que pueden producir un cuadro similar:

- Infecciones, fundamentalmente endocarditis.
- Neoplasias: tricoleucemia
- Embolos de colesterol

Tabla 3: **principales diferencias entre la Poliarteritis nodosa clásica (PAN) y la poliangeitis microscópica (PAM)**

	PAN	PAM
Tipo vaso	arterias mediano calibre	vasos pequeños, arteriales, vénulas
Nefropatía AP	arterias mediano calibre (arcuatas, interlobares)	afectación pequeño vaso (glomerular)
Clínica	HTA	alteraciones sedimento por GN (hematuria, cilindros, proteinuria) Insuficiencia renal
Afectación pulmonar	No	Si (capilaritis)
Neuropatía periférica	50-80%	10-50%
Lesiones cutáneas	Nódulos (50%)	Púrpura palpable (50%)
p-ANCA	raros (<10%)	frecuentes (50-80%)
VHB	5-30%	no
Arteriografía (microaneurismas)	si	no
Recidivas	Raras	frecuentes

En caso de confirmarse la PAN, descartar que no sea secundaria a:

- Enfermedades autoinmunes como la AR o el LES
- Fármacos (por ejemplo hormonoterapia asociado a casos de PAN localizada en trompas), o secundaria a consumo de cocaína o anfetaminas.

Por último habrá que diferenciarla de otras vasculitis necrotizantes sistémicas primarias, fundamentalmente PAM, Granulomatosis de Wegener, Churg-Strauss.

La afectación de vasos grandes, medianos y pequeños suele solaparse en las vasculitis sistémicas⁽¹⁰⁾. La distinción definitiva entre PAN y PAM, y por ende entre las vasculitis de vasos medianos y pequeños, puede ser difícil si se considera únicamente la histología, especialmente en pacientes con púrpura, que podría indicar enfermedad de vasos pequeños.

PRONÓSTICO

El pronóstico va a depender de la extensión y severidad de la enfermedad, más que del tipo concreto de vasculitis en sí.

En 1995 el grupo francés de estudio de vasculitis, derivado de un estudio con gran número de

casos de vasculitis necrotizantes sistémicas, diseñó el *Five Factor Score* (FFS)⁽⁹⁾. Es una puntuación pronóstica validada que incluye 5 parámetros predictivos de mala evolución y mortalidad:

1. Insuficiencia renal (creatinina sérica ≥ 140 $\mu\text{mol/litro}$ ó 1,58 mg/dl)
2. Proteinuria ≥ 1 g/24 horas
3. Cardiomiopatía (infarto o fallo cardiaco)
4. Afectación del sistema nervioso central
5. Afectación gastrointestinal severa (sangrado, perforación o pancreatitis)

Se puntúa de 0 a 5 puntos, la mortalidad se incrementa con cada punto. Cuando al inicio de la enfermedad no había ningún factor (FFS 0) la tasa de mortalidad a 5 años era del 12%, si había uno solo de los factores (FFS=1) del 26% y cuando había 2 ó más factores (FFS ≥ 2) aumenta hasta el 46%.

Esta puntuación permite la adaptación individual de los regímenes terapéuticos en función de la gravedad de la enfermedad.

Recidiva

No hay una definición uniforme y estandarizada de recidiva. En algunos estudios se define como la reaparición de manifestaciones de PAN en un paciente

cuya enfermedad había estado previamente en remisión mantenida y que requiere la adición de inmunosupresores o un cambio en los mismos, la reanudación de los corticoides y/o un aumento de la dosis $\geq 50\%$ hasta un nivel $\geq 0,5$ mg/Kg/día.

Las recaídas mayores se definen por la aparición de una manifestación orgánica grave como neuropatía, dolor abdominal, etc.. Las recaídas menores se definen como la recurrencia de manifestaciones de vasculitis sin afectación orgánica grave como artralgias, fiebre o cutánea. Las tasas de supervivencia sin recaída a 5 años es de un 60%, algo mayor en PAN-VHB⁽⁶⁾.

Las recaídas ocurren en un 20 % de los casos, y son más frecuentes en pacientes con PAN-no VHB y con manifestaciones cutáneas (sobre todos con nódulos), incluso años después de la remisión inicial⁽⁶⁾. Por ello se debería considerar el tratamiento inmunosupresor al inicio y de mantenimiento en paciente con PAN-no VHB y con afección cutánea. El tiempo hasta la primera recaída es similar en ambos subgrupos. Globalmente las recaídas son mucho menos frecuentes en la PAN que en las vasculitis de pequeño vaso. Son más frecuentes en los 2 primeros años, sobre todo en los 6 primeros meses tras la retirada del tratamiento inmunosupresor.

Mortalidad

La mortalidad no es despreciable sobre todo en los ancianos, calculándose de hasta un 25%. En más de un 30% la causa es la propia vasculitis y en el resto es la sepsis, o causas cardiovasculares. En la serie de Lugo, la insuficiencia renal fue una causa de muerte prematura. La edad >65 años (principalmente debido a la mayor susceptibilidad de los ancianos a la toxicidad del tratamiento), y las manifestaciones gastrointestinales que requieren cirugía son predictores de mal pronóstico y de mayor mortalidad⁽⁶⁾. Según otros estudios también lo es la hipertensión de inicio reciente, y los ya mencionados factores del FFS. Los pacientes diagnosticados después de 1995, es decir, después del diseño de la puntuación FFS y de su aplicación para ajustar la estrategia terapéutica, mostraron una mejor evolución.

TRATAMIENTO

No se han diseñado protocolos terapéuticos dirigidos de forma exclusiva a pacientes con PAN. El esquema terapéutico es común a las vasculitis necrotizantes sistémicas asociadas a ANCA (VAA), es decir, PAM, granulomatosis de Wegener y Churg-Strauss.

El tratamiento habrá que individualizarlo según la extensión, severidad y los índices pronósticos. El pronóstico y por tanto el tratamiento, depende más del grado y tipo de afectación sistémica que del tipo de vasculitis en sí.

En base a esto, en los pacientes con PAN se tendrá en cuenta el valor del FFS para adecuar el tratamiento a la severidad de cada caso. Los pacientes con FFS 0 podrían ser tratados solamente con corticoides, añadiendo un inmunosupresor si no hubiese respuesta satisfactoria o en recaídas.

La estrategia global de tratamiento es secuencial y se divide en 2 fases, una primera de inducción de remisión, y una segunda de mantenimiento de la remisión alcanzada.

Tratamiento de inducción

El objetivo es que el paciente esté en remisión al cabo de 6 meses y tomando la menor cantidad posible de corticoides.

Tratamiento de la PAN sin factores de mal pronóstico (FFS basal 0)

La terapia inicial son corticoides en monoterapia, prednisona oral a dosis de 1 mg/Kg/día durante 3 semanas, posteriormente se reduce a razón de 5 mg cada 10 días hasta una dosificación de 0,5 mg/Kg/día, después se reduce 2,5 mg cada 10 días hasta llegar a 15 mg al día, y finalmente 1 mg cada 10 días hasta llegar a la mínima dosis eficaz, y si es posible la retirada definitiva. Se debe administrar tratamiento concomitante con bifosfonato y suplementos de calcio y vitamina D. El riesgo y la mortalidad de infecciones aumenta si se mantiene la prednisona a dosis altas de 1 mg/Kg más de 6 semanas.

Se pueden administrar pulsos intravenosos de metilprednisolona (15 mg/kg, 3 días consecutivos) al inicio.

La PAN sin factores de mal pronóstico tiene una supervivencia global a 5 años buena (92%), pero el tratamiento de primera línea con corticoides en monoterapia solo logra la remisión mantenida en la mitad de los pacientes, un 40% requiere terapia inmunosupresora adicional.

Las recaídas menores (recurrencia de manifestaciones de vasculitis sin afectación orgánica grave, como artralgias, fiebre o cutánea) se pueden tratar con aumento de dosis de corticoides (5 ó 10 mg de prednisona por encima de la dosis que controlase la enfermedad) hasta 0,5 mg/Kg al día, manteniéndola durante 1 mes; si precisan dosis mayores para obtener respuesta, asociaremos tratamiento inmunosupresor.

Tabla 4: **Ajuste de dosis de pulsos de ciclofosfamida**⁽¹⁷⁾

Edad	Creatinina 150-300 µmol/l	Creatinina 300-500 µmol/l
<60 años	15 mg/Kg	12,5 mg/Kg
60-70 años	12,5 mg/Kg	10 mg/Kg
>70 años	10 mg/Kg	7,5 mg/Kg

Los pacientes corticorresistentes (con manifestaciones clínicas persistentes de vasculitis activa por fracaso inicial al tratamiento corticoideo), los pacientes corticodependientes (con imposibilidad de reducir los corticoides por debajo de 20 mg/día), los pacientes con recidivas mayores (aparición de una manifestación orgánica grave), y los pacientes con recidivas menores recurrentes o resistentes al tratamiento deben recibir tratamiento inmunosupresor. También los casos con mala tolerancia a corticoides, debido a ganancia de peso excesiva, diabetes corticoidea, osteopenia u otras razones. El tratamiento inmunosupresor es azatioprina oral (2 mg/Kg/día) ó 6 pulsos iv de ciclofosfamida (600 mg/m²), administrados cada 2 semanas durante 1 mes y posteriormente cada 4 semanas. Ambos tratamientos han demostrado ser eficaces sin que haya diferencias significativas entre ambas, alcanzando la remisión en 2/3 partes de los pacientes. La azatioprina presenta un perfil de seguridad más favorable y un número significativamente menor de fallecimientos que la ciclofosfamida por lo que se tiende a preferir su uso⁽¹¹⁾. No se han evaluado otras alternativas como metotrexato o micofenolato mofetil de forma prospectiva y controlada.

Tratamiento de la PAN con FFS >1

Se iniciará prednisona 1 mg/Kg/día oral con disminución progresiva. Si hay manifestaciones vasculíticas graves de algún órgano vital, se debe administrar metilprednisolona en bolus 15 mg/Kg (1 g. diario) durante 3 días consecutivos^(12,13), y posteriormente continuar con prednisona 1 mg/Kg/día oral. Siempre debe asociarse inmunosupresor de entrada para inducción de remisión y el de elección es la ciclofosfamida, como se recomienda en las recientes directrices de la *European League Against Rheumatism* (EULAR)⁽¹⁴⁾.

El tratamiento clásico ha sido la ciclofosfamida oral a dosis de 2 mg/Kg/día, que se mantiene un año una vez alcanzada la remisión, procediéndose entonces al “*tapering*” (reducción progresiva de la dosis) hasta su retirada en unos 6 meses. Si la respuesta es insatisfactoria, la dosis de CMF puede

incrementarse de 25 mg en 25 mg hasta un máximo de 200 mg diarios, siendo el factor limitante la leucopenia. En la pauta clásica la CMF se acompaña de prednisona 1 mg/Kg/día o su equivalente que se mantiene durante 1 mes, procediéndose al *tapering* en 6-12 meses, aplicando la conversión precoz a días alternos. En casos muy severos se intensifica el régimen al inicio, con CMF a dosis de 3-5 mg/Kg los primeros 2-5 días y 3 pulsos de metilprednisolona (15 mg/Kg/d, continuando con pauta oral de corticoides).

La tendencia actual es la optimización de la dosis, vía de administración y estrategia secuencial para minimizar en lo posible la toxicidad de la ciclofosfamida.

Estudios controlados antiguos que habían comparado la pauta de CMF oral y CMF en bolos no habían apreciado diferencias respecto al porcentaje de remisiones, si bien había menor número de recidivas en el grupo de CMF oral. Posteriormente han aparecido estudios, que muestran la no inferioridad y menor toxicidad de la ciclofosfamida en bolos endovenosos, respecto a la ciclofosfamida oral^(15,16) en PAN y en VAA, y actualmente es de elección. La posología de los pulsos debe individualizarse según la gravedad clínica, la función renal y los parámetros hematológicos. La dosis inicial es 0,5-1 g/m² (generalmente 0,6 g/m²) y los intervalos suelen ser mensuales durante al menos 6 meses (máximo 12 meses). En el primer bolo se administra el 50% de la dosis. Existen fundamentalmente 2 protocolos, el primero es el del grupo francés, y es el más utilizado, administra 0,6 g/m² (según superficie corporal), con 3 pulsos quincenales y posteriormente mensuales. El segundo protocolo es el de la Sociedad Británica de Reumatología y utiliza 15 mg/Kg (según peso corporal), con 3 pulsos quincenales y después pulsos cada 3 semanas. Se debe ajustar la dosis en función de edad y función renal.

La duración del tratamiento con ciclofosfamida intravenosa suele ser de 6 meses, con un máximo de 12 meses. En cuanto a los efectos adversos de la ciclofosfamida encontramos:

- Toxicidad precoz: debida a la inmunosupresión, se produce una alteración inmunológica cualitativa y cuantitativa con un descenso de linfocitos CD4, y un aumento de infecciones. Aparecen fundamentalmente al inicio del tratamiento, cuando la inmunosupresión es mayor. La principal causa de mortalidad de estos pacientes al inicio del tratamiento es la neumonía bacteriana. Se deben mantener los leucocitos > 3000-3500 y los neutrófilos >1500. Si disminuyen por debajo de estas cifras hay que disminuir la dosis de ciclofosfamida. Hay que hacer profilaxis de TBC si el mantoux es positivo con isoniazida 300 mg al día; y de *pneumocystis jiroveci* y *carinii* con cotrimoxazol (Septrin Forte® 1 comprimido los lunes, miércoles y viernes), que además va a prevenir la aparición de neumonías por pseudomona. También se recomienda la vacunación antineumocócica. Otro problema precoz que puede aparecer durante el tratamiento con ciclofosfamida es la cistitis hemorrágica. Debe administrarse Mesna® (2-mercaptoetanolsulfato sódico) sistemáticamente y realizar una buena hidratación para prevenir este problema. Por último mencionar el riesgo de esterilidad en los pacientes tratados con ciclofosfamida.
- Toxicidad tardía, que dependerá de la dosis acumulada: aumento de riesgo de neoplasias en general, tanto sólidas como hematológicas. El tumor más frecuente es el CA de vejiga (incremento del RR entre 9 y 45 respecto a población general) y en 2º lugar el linfoma. En este sentido, una dosis acumulada de 35 g parece segura. La pauta oral de ciclofosfamida tiene más riesgo porque se administra doble de dosis que con bolus intravenosos (el régimen de inducción con CMF bolos no supera los 20g, y supone un 50% de la dosis que se emplea con ciclofosfamida oral). Se recomienda realizar una citología de orina anual.

La azatioprina y el metotrexato son menos eficaces que la ciclofosfamida y se usan si hay contraindicaciones para ésta, y como terapia de mantenimiento una vez alcanzada la remisión.

El micofenolato de mofetilo (MFM) es la única alternativa que ha sido comparada de forma directa con ciclofosfamida en inducción de remisión para casos severos. Es un potente inmunosupresor que inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa, limitando la síntesis de nucleótidos de guanosina. Hay ya algunas evidencias del beneficio de MFM en vasculitis refractarias asociadas a ANCA o en pacientes con intolerancia a la CMF, incluso hay un estudio reciente controlado con un pequeño número

de pacientes con afectación renal, que encuentra al MFM superior a CMF en bolos como inductor de remisión, no obstante, hacen falta ensayos a más largo plazo⁽¹⁸⁾. No hay estudios en PAN.

Recientemente se han publicado resultados positivos de rituximab, hay 2 ensayos clínicos (RAVE y RITUXVAS)^(19,20) que comparan la ciclofosfamida frente a rituximab como terapia de inducción en vasculitis necrotizante sistémicas asociadas a ANCA, y que demuestran la no inferioridad de rituximab frente a ciclofosfamida y la menor toxicidad. En abril-2011, la FDA aprobó rituximab en VAA. Supone una alternativa, si bien su uso actual se restringe a los casos refractarios. Podría considerarse en pacientes con alto riesgo de infección o jóvenes con deseo gestacional. No hay datos en PAN.

En situaciones de compromiso vital puede añadirse la plasmaféresis o las inmunoglobulinas endovenosas, que se comentarán más adelante.

Medidas profilácticas del tratamiento:

1. Cotrimoxazol: prevención de infección por *pneumocystis jiroveci* y de neumonías. Su uso es aconsejable en caso de linfopenia global <400 c/μl. La dosis recomendada es Septrin Forte® 1 comprimido los lunes, miércoles y viernes.
2. Vacunación antineumocócica, reduce el riesgo de bacteriemia y muerte asociada a la infección por *Streptococcus pneumoniae*.
3. Quimioprofilaxis de la infección por mycobacterium tuberculosis con isoniazida en casos de TBC latente, según las recomendaciones generales aplicables a todos los pacientes que van a recibir corticoides a dosis altas (Cemidon® B6 300 mg al día)
4. Prevención de osteoporosis corticoidea: bifosfonatos y suplementos de calcio y vitamina D
5. Prevención cistitis hemorrágica: Mesna® (200 mg endovenoso antes y después de la perfusión de la ciclofosfamida) e hidratación
6. Cáncer: screening (vejiga, cervix, etc), fotoprotección, abandono tabaco
7. Infertilidad: análogos de LH-RH (leuprorelina)

Tratamiento de mantenimiento

PAN con FFS=0

Disminuir la dosis de prednisona lentamente según el esquema de reducción de corticoides previamente mencionado. Algunos pacientes pueden requerir dosis bajas de prednisona (5 mg/día) de forma prolongada, incluso indefinida, para mantener la remisión. Si se ha precisado asociar azatioprina duran-

te la inducción, ésta debe mantenerse durante un tiempo que no ha sido bien establecido, pero la mayoría de los reumatólogos la mantienen como mínimo 2 años.

PAN con FFS>1

Hasta un 50% de las vasculitis recidivan al disminuir o retirar el tratamiento inmunosupresor. El tratamiento de mantenimiento va dirigido a evitar las recidivas, ya que estas conllevan acumulación de daño que puede ser severo. Además engloba medidas encaminadas a minimizar el riesgo cardiovascular, que se encuentra incrementado en los pacientes con vasculitis sistémicas. En este sentido se debe realizar un control exhaustivo de los factores de riesgo cardiovascular clásicos y antiagregar a los pacientes si fuese preciso.

La terapia clásica, como se ha comentado, consiste en el uso de ciclofosfamida tanto en la inducción como en el mantenimiento. Actualmente, para minimizar la toxicidad de la ciclofosfamida, tras la inducción se cambia a otro inmunosupresor con mejor perfil de seguridad a largo plazo, fundamentalmente la azatioprina.

La azatioprina se utiliza a dosis de 2 mg/Kg/día. Su principal efecto secundario es la mielotoxicidad aguda en forma de pancitopenia. Para evitar este riesgo se recomienda determinar la actividad de la enzima tiopurina-metiltransferasa (TPMT), responsable de la inactivación de la azatioprina. Los pacientes con actividad baja de esta enzima tendrán más riesgo de toxicidad hematológica y deberemos ajustar la dosis del fármaco.

Se han utilizado otros inmunosupresores en el mantenimiento, como metotrexato, leflunomida, o micofenolato de mofetilo. Hay datos procedentes de estudios controlados pero no son estudios a largo plazo, aspecto fundamental cuando se trata de una terapia de mantenimiento, y son estudios que incluyen pacientes con vasculitis necrotizantes heterogéneos, no específicamente con PAN. No existen ensayos clínicos controlados comparando la eficacia de estos fármacos en la PAN. El metotrexato se ha asociado a un porcentaje de recidivas superior en un estudio en VAA.

En cuanto al uso de corticoides en el tratamiento de mantenimiento, no está bien establecida su pauta ni hay estudios controlados que valoren esta cuestión. Parece que su uso continuado a dosis bajas puede asociarse a un menor riesgo de recidivas, pero está por establecerse si la prevención del daño acumulado que se deriva de los brotes repetidos compensa los efectos deletéreos de su uso continuado.

Tratamiento de las vasculitis refractarias o con compromiso vital

En situaciones de compromiso vital, se deben administrar de entrada 3 bolos de metilprednisolona intravenosa según ha sido comentado previamente. Además existen 2 recursos terapéuticos de utilidad, añadido al tratamiento estandar, que son las inmunoglobulinas (Ig) endovenosas y la plasmaféresis. Hasta el momento ninguna de las 2 ha demostrado modificar favorablemente el pronóstico vital, pero se dispone de ciertas evidencias que fundamentan su utilización.

- Las inmunoglobulinas endovenosas se utilizan a dosis de 2 g/Kg dosis total en 2 ó 5 días mensualmente durante un periodo de unos 6 meses. Si hay afectación cardiaca, se recomienda la pauta de 5 días para evitar la sobrecarga hídrica que pueden producir. Las Ig son especialmente útiles en otra situación, y es cuando el paciente previamente tratado con inmunosupresores tiene fiebre y otras manifestaciones que pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial inicial entre brote de la vasculitis o complicación infecciosa. En esta situación, las Ig nos van a permitir ganar tiempo sin inmunosuprimir al paciente hasta obtener más datos de las pruebas complementarias (resultados de cultivos, etc), que orienten más hacia una situación u otra y tomar decisiones terapéuticas.
- Si se han ensayado pulsos de CMF y no se ha obtenido remisión, puede que ésta se consiga con la vía oral, como recomienda Guillevin, estrategia con evidencia que se ha clasificado de grado B.
- La terapia biológica es una opción terapéutica en vasculitis refractarias:
 - Los antiTNF α no parecen haber satisfecho las expectativas creadas y su papel es incierto. Se han utilizado etanercept e infliximab (a dosis de 5 mg/Kg). Hay un ensayo clínico con etanercept en GW (estudio WGET)⁽²¹⁾ con resultados desfavorables, pero no hay datos en PAN. Con infliximab no hay estudios controlados, algunos estudios han sugerido su posible eficacia con seguimiento a largo plazo en VAA, aunque también se han publicado estudios con resultados negativos y con efectos adversos de consideración, sobre todo infecciones graves. No debemos olvidar además que existen casos de VAA asociadas al uso de anti-TNF en pacientes con AR. El tratamiento con infliximab podría considerarse como terapia alternativa en pacientes que no alcanzan la remisión o recaen con máximas dosis de terapia

estándar, según las recomendaciones EULAR.
 -El rituximab ha demostrado ser eficaz en la vasculitis ANCA refractaria^(19,20), pero no hay datos en PAN. Hay 2 ensayos controlados que demuestran que rituximab no es inferior a ciclofosfamida como tratamiento de inducción. También hay datos en vasculitis refractarias a tratamiento inmunosupresor previo. Tiene la ventaja además de su buen perfil de seguridad. Aunque las recurrencias son comunes, el retratamiento suele tener éxito. No parece haber diferencias entre la pauta de 4 dosis semanales de 375 mg/m² o la de 2 dosis quincenales de 1000 mg. En el futuro podría considerarse un tratamiento de primera línea.

- La plasmaféresis se indicaría en la PAN-VHB, y en vasculitis refractarias o con complicaciones graves como la insuficiencia renal que precise diálisis. No hay ensayos controlados que hayan demostrado su eficacia.
- Se han ensayado otras terapias experimentales en VAA refractarias a todo lo previo, pero no hay datos en PAN. Dentro de estas terapias destaca el alentuzumab, anticuerpo monoclonal Ig-1k, humanizado, antiCD52, que provoca una marcada depleción panlinfocitaria, y que se usa como terapia de 3ª línea en la leucemia linfocítica crónica. Se han comunicado series de pacientes con buenos resultados en vasculitis severa refractaria a CFM. El trasplante autólogo de médula ósea se ha intentado en pacientes aislados con resultados variables.

Tratamiento de la PAN-VHB

Además de tratar los síntomas derivados de la vasculitis, el objetivo principal es intentar la reducción o eliminación de la viremia. Una vez se consigue la erradicación de la infección por el VHB, se reduce la posibilidad de lesiones hepáticas a largo plazo, la vasculitis se controla con mayor facilidad y los rebrotes son infrecuentes. Por ello se deben asociar desde el inicio antivíricos y plasmaféresis. El tratamiento convencional con corticoides y ciclofosfamida estimularía la replicación viral favoreciendo la cronificación de la hepatitis. Por lo tanto, si es necesario, se prescribirían solo corticoides durante un periodo de tiempo lo más corto posible, para un rápido control de las manifestaciones vasculíticas más graves. Una estrategia efectiva consiste en el uso inicial de prednisona oral a dosis de 1 mg/Kg/día para suprimir la inflamación, junto con inicio simultáneo de un curso de 6 sesiones de plas-

Tabla 5: **Esquema de tratamiento PAN clásica**

1. Tratamiento inducción

- A) PAN con FFS = 0 (si no hay manifestaciones de órgano vital): prednisona 1 mg/Kg oral durante 3 semanas y después pauta de descenso. Si mala tolerancia a corticoides, respuesta insuficiente o recidiva asociar azatioprina 2 mg/Kg/día preferiblemente o ciclofosfamida bolos
- B) PAN con FFS ≥1
- 1º. 3 bolos de metilprednisolona de 1 g durante 3 días
 - 2º. Prednisona 60-90 mg al día desde el 4º día y durante 3 semanas, después iniciar pauta de descenso.
 - 3º. Ciclofosfamida en bolos a dosis de 0,6 g/m² ó 15 mg/Kg mensual durante 6 meses (máximo 12 meses).
Si no se consigue una respuesta inicial, los primeros 3 pulsos se pueden administrar cada 2 semanas y posteriormente mensuales o cambiar la ciclofosfamida a oral 2 mg/Kg/día
 - 4º. En casos muy graves con insuficiencia renal que precise diálisis, añadir plasmaféresis.

2. Tratamiento mantenimiento

Después de los 6 bolos de ciclofosfamida, cambiar a tto con azatioprina 2 mg/Kg/día o metotrexato durante como mínimo 2 años y continuar pauta lenta de descenso de corticoides. La dosis de MTX en vasculitis debe ser de 20-25 mg semanales. Si hay recidivas, repetir bolos de ciclofosfamida

3. Vasculitis refractarias

1. Inmunoglobulinas endovenosas
2. Terapia biológica: rituximab preferiblemente o antiTNFα
3. Plasmaféresis

FFS = FIVE Factor Score. (ver sección pronóstico / pag. 7)

maféresis, con aproximadamente 3 sesiones semanales. Simultáneamente se inicia el tto antivírico en los pacientes con marcadores de replicación viral:

- Lamivudina es la 1ª opción de tratamiento antiviral. Se usa a dosis de 100 mg al día vía oral, hasta que se haya constatado la seroconversión del AgHBe (negativización del AgHBe y desarrollo del antiHBe) en 2 determinaciones consecutivas. Se consigue solamente en un 20% de los pacientes después de 1 año de tratamiento. Se puede mantener a largo plazo sin prácticamente efectos

Tabla 6: **Marcadores de replicación viral de VHB**

Para conocer si el VHB está replicando, debe determinarse AgHBe, antiHBe y el DNA VHB	
Fase de replicación:	Ag HBe+, antiHBe-, DNA VHB+
Seroconversión o erradicación:	AgHBe-, antiHBe+, DNA VHB-

VAgHBs será siempre +
antiHBC+ solo indica contacto con el VHB

Tabla 7: **Recomendaciones EULAR para el manejo de las vasculitis primarias de pequeño y mediano vaso⁽¹⁴⁾**

Recomendación	NE	Voto
1. Manejo en o colaboración con centros expertos	3	D
2. los ANCA deberían testarse en un contexto clínico adecuado	1A	A
3. Soporte patológico del diagnóstico	3	C
4. Evaluación clínica estructurada	3	C
5. Categorización por severidad	2B	B
6. CFM+GC para inducir remisión en vasculitis generalizadas	1A/1B	A
7. MTX+GC en formas sin compromiso de órgano vital	1B	B
8. Altas dosis de GC para inducir remisión	3	C
9. Plasmaféresis si la GN es rápidamente progresiva	1B	B
10. Mantener remisión con dosis bajas de GC y AZA, MTX o LFN	1A/2B	A/B
11. Inmunomodulación alternativa si hay fracaso en conseguir remisión o recidiva en dosis máxima de terapia estándar	3	C
12. Inmunosupresión en vasculitis crioglobulinemia esencial	4	D
13. Antivirales en vasculitis crioglobulinémica asociada a hepatitis C	1B	B
14. Antivirales+plasmaféresis+GC en vasculitis asociada a hepatitis B	3	C
15. Investigar hematuria inexplicada persistente en todo paciente sometido a CFM	2B	C

Elaboradas por un grupo multidisciplinario de expertos europeos y americanos, llevando a cabo una revisión sistemática de la literatura médica. Se emiten 15 recomendaciones, clasificando la evidencia de cada una de ellas, así como el "voto" de los expertos. NE: Nivel de Evidencia; VOTO: Grado de Recomendación.

secundarios. La desaparición del DNA VHB no se puede utilizar como respuesta ya que aunque se consigue en el 100% de los pacientes, es transitoria y reaparece tras la suspensión del fármaco.

- Interferón pegilado α -2b, es alternativa a la lamivudina. Se usa a dosis de 100 mcg/semana vía subcutánea. Permite una administración única semanal y obtiene mejores resultados de seroconversión y menores efectos secundarios que la forma no pegilada, el interferón α -2b. Este último se administra a dosis de 5 millones de unidades (MU)/día ó 10 MU tres veces/semana vía subcutánea

o intramuscular. Ambos interferones se deben administrar hasta que se produzca la seroconversión o máximo de 8-12 meses. Los efectos secundarios, que son más frecuentes en la forma no pegilada, pueden aparecer al inicio o durante el tratamiento y generalmente son dosis-dependientes. Los efectos adversos precoces incluyen el característico síndrome pseudogripal, que aparece a las pocas horas de administrar las primeras dosis y que generalmente se atenúa a partir de la primera o segunda semana de tratamiento. También puede producir ansiedad, irritabili-

dad, depresión, toxicidad medular (granulocitopenia y trombopenia), y aparición de novo o exarcebación de fenómenos autoinmunes (hiper/hipotiroidismo, liquen plano, diabetes, anemia hemolítica u púrpura trombocitopénica)

En casos graves y refractarios, la ciclofosfamida y los pulsos de metilprednisolona también se pueden utilizar, de igual manera que en la PAN clásica no VHB.

En los rebrotes, se ha de aumentar la dosis de prednisona como medida inicial e intentar completar o repetir el tratamiento antiviral

Tratamiento de la PAN asociada a VHC o VIH

Estaría indicado el tratamiento con prednisona 1 mg/Kg/día y el tratamiento de la infección:

- VHC: interferón pegilado y ribavirina
- VIH: tratamiento antirretroviral combinado

En casos de afectación orgánica grave estarían indicados también los pulsos de metilprednisolona, la ciclofosfamida y los recambios plasmáticos

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

La monitorización de la actividad de la enfermedad, de la respuesta terapéutica y la aparición de recidivas se realiza con historia clínica y controles analíticos. Los primeros 6 meses de tratamiento son críticos y requieren un seguimiento muy cuidadoso tanto por la toxicidad de los fármacos como para detectar recidivas. Es aconsejable realizar análisis hematológicos, de orina, bioquímica y con RFA mensualmente durante el periodo de inducción de la remisión, y una vez alcanzada pueden pasar a ser trimestrales. Si se consigue un control de la enfermedad sin tratamiento o con una mínima dosis estable a partir del 2º año, los controles pueden realizarse cada 4-6 meses, de manera individualizada.

La actividad de la enfermedad además se evalúa utilizando un índice clínico de actividad que es la puntuación BVAS, establecido en 1994⁽²²⁾ y que se ha mencionado anteriormente. Está validado, y valora 64 ítems derivados de evaluaciones clínicas o radiológicas en 9 grupos de sistemas u órganos (signos sistémicos, piel, mucosas y ojos, oído-nariz-garganta, tórax, cardiovascular, gastrointestinal, riñón y sistema nervioso). Según el número y la gravedad de los síntomas clínicos y biológicos, hay un número de puntos predefinidos para cada categoría; después se suman las puntuaciones de las categorías individuales. Se alcanza una puntuación

máxima de 63. Las características de la enfermedad solo se tienen en cuenta cuando pueden atribuirse a vasculitis activa. Se utiliza fundamentalmente en ensayos clínicos.

La discriminación entre brote de enfermedad y la presencia de daño irreversible es importante en el manejo a largo plazo de estos enfermos, y puede ser complicado diferenciar ambas situaciones. En ocasiones hay que recurrir a las biopsias con el fin de descartar vasculitis activa en el tejido afecto, ya que los biomarcadores de actividad pueden no ser suficientes.

Aunque no hay consenso en los conceptos de remisión y refractariedad de enfermedad, en ensayos clínicos los definen de la siguiente manera:

- Remisión completa: Definida como la ausencia de manifestaciones clínicas y biológicas de vasculitis activa durante ≥ 3 meses. Algunos estudios consideran remisión un índice BVAS=0 sin prednisona.
- Respuesta al tratamiento: 50% de reducción de un score de actividad y ausencia de manifestaciones nuevas.
- Fracaso del tratamiento: Ausencia de remisión clínica, la aparición de nuevas manifestaciones de vasculitis o la muerte mientras se recibía tratamiento.

Antes de calificar a un paciente como refractario, es preciso asegurarse de que realmente lo es y de que no estamos ante una respuesta tardía, una infección, una toxicidad de la terapia o simplemente un daño irreversible sin franca actividad.

En conjunto, la PAN es una enfermedad a menudo grave, que precisa con frecuencia de inmunosupresión agresiva, con recidivas frecuentes y complicaciones de los tratamientos que obligan a una monitorización y vigilancia estrecha de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Chueg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an International consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-92
2. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1088-93
3. Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus* 1998; 7:238-58

4. Lane SE, Watts R, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7:270-5
5. Boki KA, Dafni U, Karpouzas GA, et al. Necrotizing vasculitis in Greece: clinical, immunological and immunogenetic aspects. A study of 66 patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36:1059-66
6. Pagnoux C, Seror r, Henegar C, Mahr A, Cohen P, le Guern V, Bienvenu B, Mouthon L, Guillevin L. características clínicas y evolución de 348 pacientes con poliarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2.616-26
7. Díaz-Perez JL et al. Cutaneous polyarteritis nodosa. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26:77-86
8. Hernández-Rodríguez J, Molloy ES, Hoffman GS. Single-organ vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:40-6
9. Hagen Ec, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G et al. for the EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 1998; 53:743-53
10. Fauci As, Haynes B, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern med* 1978; 89:222-7
11. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arère J.P, Puéchal X, Cali P, Kyndt X, Le Hello C, Letellier P, Cordier J.F, Guillevin L. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without bad-prognosis factors. *Arthritis and Rheum* 2010; 62: 1186-1197
12. Leavitt RY, Fauci AS. Therapeutic approach to the vasculitis syndromes. *Mt Sinai J med* 1986; 53:440
13. Guillevin L, Lhote F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:2100-5
14. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:310-7
15. De Groot K, Jayne D, Tesar V, Savage C, for EUVAS. Randomised controlled trial of daily versus pulse cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated systemic vasculitis. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28:155-99
16. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, Lhote F, Cacoud P, Deblois 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 Rheumatol* 1997; 36:1290-7
17. Rúa-Figueroa I., Erausquin C. Tratamiento de las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA. *Reumatol Clin* 2010; 6(3):161-172
18. Hu W, liu C, Xie h, Chen H, liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1307-12
19. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:221-32
20. Jones RB, Tevaert JW, Hauser T, Luqmani T, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010 ; 363:221-20
21. Wegener´s Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener´s granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; 352:351-61
22. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QMJ* 1994; 87:671-8