

Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática

A. Carro Martínez⁽¹⁾, A.J. Lozano Sáez⁽¹⁾, J.A. Castellano Cuesta⁽²⁾.

⁽¹⁾Sección de Reumatología. Hospital de La Plana. Villarreal. Castellón.

⁽²⁾Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

CONCEPTO

La Arteritis de Células Gigantes (ACG) y la Polimialgia Reumática (PMR) son enfermedades relacionadas que afectan a subgrupos de pacientes similares desde el punto de vista epidemiológico y, muchas veces, aparecen juntas en el mismo individuo.

La ACG es la forma más común de vasculitis sistémica en los adultos, especialmente en personas de edad avanzada. Se caracteriza por la afección de vasos de calibre grande y mediano, sobre todo las arterias temporales y otras arterias de localización extracraneal. Las manifestaciones clínicas más comunes son los síntomas constitucionales (astenia, anorexia, pérdida de peso, malestar general y fiebre), cefalea, alteraciones anatómicas perceptibles de las arterias temporales, anomalías visuales, claudicación mandibular, PMR, afección de la aorta y de grandes vasos.

La PMR también se manifiesta por síntomas constitucionales en más de la mitad de los pacientes; junto a ello aparece dolor y rigidez en las regiones proximales de los miembros (cintura escapular y pelviana), cuello, musculatura axial e inserciones tendinosas. Se observa sinovitis en el 25% de los pacientes y ocasionalmente aparece tumefacción y edemas distales en las manos.

La primera descripción de la ACG la realizó Hutchinson en 1890. Posteriormente, en 1932, Horton, Magath y Brown, en la Clínica Mayo, describieron dos pacientes con la enfermedad y reconocieron desde el punto de vista histológico la arteritis de los vasos craneales y la afección sistémica de la misma. En 1946, Wagener enfatizó la aparición de ceguera como complicación de la enfermedad y, de nuevo, fue en la Clínica Mayo, en 1950 donde Shick, Baggenstoss y Polley observaron por primera vez la eficacia de los corticoides en el tratamiento. Estos mismos autores, en 1957, describieron en JAMA una serie de 55 casos, observando el efecto preventivo del tratamiento corticoideo sobre la ceguera.

EPIDEMIOLOGÍA

La edad de comienzo de ambas enfermedades es aproximadamente a los 70-75 años, con un rango variable que oscila entre los 50 hasta más de 90 años. La incidencia aumenta con la edad, siendo casi cinco veces más frecuente en la novena década de la vida que en la séptima. Excepcionalmente, se han descrito casos de PMR en pacientes más jóvenes. De hecho, la edad de presentación por encima de los 50 años supone un criterio diagnóstico importante, enfatizado por la mayoría de los autores. Las mujeres la sufren más frecuentemente que los varones (proporción 3:2) y predomina en personas de origen caucásico, sobre todo en escandinavos. En estudios realizados en USA se ha observado que las personas de raza negra tienen una incidencia de ACG 7 veces inferior a las de raza blanca y, las de origen asiático, una incidencia 20 veces inferior.

La incidencia de ACG por cada 100.000 habitantes mayores de 50 años, ha sido estimada en España⁽¹⁾ e Israel en 10 casos nuevos por año, en Italia 7 casos anuales y en nativos de Alaska 1 caso nuevo anual, mientras que en países del norte de Europa, como Noruega, Finlandia, Suecia o Dinamarca, la incidencia oscila entre 20 y 32 casos nuevos cada año. Además, se ha descrito en muchas zonas geográficas un incremento progresivo de la incidencia de ACG en las últimas décadas. Es de prever que en los países desarrollados continuará incrementándose su incidencia con el envejecimiento de la población.

La PMR es una enfermedad aún más común, con una prevalencia de un caso por cada 133 personas mayores de 50 años, que parece haber permanecido estable en las últimas décadas.

Se han observado picos de incidencia cada 5 a 7 años, sobre todo en los meses de invierno y otoño, así como un predominio en zonas urbanas. Ello, unido a la detección de ADN del Parvovirus B 19 y Chlamydia pneumoniae en muestras provenientes de biopsias de arteria temporal, por técnicas de inmunohistoquímica y PCR, así como a la

presencia de anticuerpos IgM contra el virus parainfluenza tipo I, y a la observación de algunos picos de incidencia de la enfermedad coincidiendo con epidemias de Parvovirus B 19, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, hace pensar en una posible etiología infecciosa de la enfermedad, pero los datos de diferentes estudios resultan controvertidos.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la enfermedad es desconocida. Se han descrito variaciones raciales y geográficas en la incidencia, agregación familiar, relación con ciertos antígenos del sistema HLA, predominio estacional y picos de incidencia cíclicos cada varios años. Todo ello ha inducido a proponer la etiología infecciosa o de otro factor ambiental desconocido, así como la influencia genética, como elementos cruciales en la etiopatogenia de la enfermedad, pero los datos no son concluyentes. Ciertos polimorfismos genéticos también se han asociado con la predisposición a sufrir la ACG y a presentar determinadas manifestaciones clínicas. Asimismo, se han descrito algunas alteraciones neuroendocrinas y un posible mecanismo protector del embarazo para el desarrollo futuro de la enfermedad, pero tampoco se conoce su verdadero significado. Incluso se ha llegado a sugerir el efecto degenerativo que ejercería la radiación solar sobre la capa elástica de las arterias craneales superficiales como origen del cuadro, pero una vez más los datos no son convincentes.

La hipótesis etiopatogénica más en boga en la actualidad sugiere que, en personas mayores, genéticamente susceptibles, los monocitos circulantes sufren un proceso de activación frente a antígenos desconocidos, endógenos o exógenos. Dichos antígenos también activarían a las células dendríticas localizadas en la unión de la capa adventicia y la media de la pared arterial; en dicho proceso de activación participarían sus receptores de membrana, tipo 4 toll-like y el ligando de los mismos. Estas células dendríticas activadas, a su vez, promoverían el reclutamiento, activación y retención de linfocitos T en la pared arterial inflamada. Los monocitos activados sintetizan citocinas inflamatorias tales como IL-6 e IL-1, las cuales acrecientan la reacción inflamatoria aguda. Algunos de los monocitos activados infiltran la pared arterial a través de los vasa vasorum, iniciándose dicho proceso en la adventicia. Estas células, junto con los macrófagos, dirigen su

capacidad fagocítica contra el referido antígeno, que se hallaría también en la unión de las capas media e íntima, y habría sido presentado por las células dendríticas. Un grupo de células T CD4+ desarrolla una expansión clonal *in situ* en respuesta a dicho antígeno, sintetizando IL-2 e IFN-gamma. Los monocitos y macrófagos pueden transformarse en células multinucleadas gigantes tras la exposición a IFN-gamma. Los macrófagos producen TNF-alfa, metaloproteasas (las cuales facilitan el flujo de las células inflamatorias a través de la pared arterial), factor de crecimiento vascular endotelial, el cual estimula la angiogénesis, y factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que induce la proliferación de la capa íntima. La combinación de procesos inflamatorios, de destrucción y reparación, origina los cambios histopatológicos característicos de la ACG y puede resultar en una sucesión de infiltración inflamatoria, proliferación miofibroblástica, estrechamiento significativo de la luz arterial y la aparición de síntomas isquémicos.

Diferentes estudios sugieren que la ACG no es una sola enfermedad, sino que comprende una serie de subgrupos clínicos, relacionados con la expresión de diferentes citocinas inflamatorias⁽²⁾. Los pacientes que presentan niveles altos, circulantes y tisulares, de IL-6 tienen más probabilidad de sufrir manifestaciones inflamatorias, como fiebre y síntomas generales, con menor riesgo de pérdida visual y complicaciones isquémicas, quizá por favorecer dicha citocina los mecanismos de angiogénesis⁽³⁾. Por el contrario, los pacientes con niveles más altos de IFN-gamma tienen mayor tendencia a la ceguera y afectación de las arterias de gran calibre. Los pacientes con PMR también tienen niveles elevados de IL-2 e IL-6, probablemente por la existencia de factores etiopatogénicos compartidos.

Recientemente, se han demostrado dos vías patogénicas diferentes, mediadas respectivamente por células Th 17 y Th 1, las cuales contribuyen al desarrollo de manifestaciones sistémicas y vasculares en la ACG. Las células Th 17, productoras de IL-17, IL-beta e IL-23, son sensibles al tratamiento corticoideo, pero no ocurre así con las células Th 1, productoras de interferón-gamma e IL-12, las cuales se muestran resistentes a dicho tratamiento. Ello, quizá pueda tener consecuencias terapéuticas directas en un futuro no lejano⁽⁴⁾.

Estudios recientes, realizados por investigadores españoles pertenecientes al Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, de Granada, han demostrado falta de asociación de la

ACG con los siguientes polimorfismos genéticos: factor-1 alfa inductor de hipoxia (HIF-1), gen del receptor de IFN gamma (IFNGR1), genes BANK1, 6q23/TNFAIP3, C8orf13-BLK, rs10818488, rs2900180 TRAF1/C5, IRF5 rs2004640 y CGGGG insercion/delección. Por el contrario, sí han observado correlación positiva del polimorfismo del gen promotor de IL-18 y el efecto aditivo de TLR4, con la mayor susceptibilidad para sufrir ACG. Asimismo, esos autores han sugerido una potencial implicación del polimorfismo CD40 rs1883832 C/T en la susceptibilidad para sufrir manifestaciones visuales isquémicas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La ACG se caracteriza por una infiltración arterial transmural de células inflamatorias, fragmentación de la lámina elástica interna, hiperplasia de la íntima y oclusión luminal, siendo la isquemia tisular una consecuencia directa de ésta.

Inicialmente, la infiltración linfocitaria se limita a la región de la lámina elástica interna o adventicia. En raras ocasiones, sólo están afectados los "vasa vasorum" o los pequeños vasos que circundan a la arteria temporal.

Más tardíamente participan todas las capas del vaso arterial, pudiendo verse granulomas que a menudo contienen células gigantes multinucleadas, histiocitos y eosinófilos, sin embargo, los polimorfonucleares son más raros. Las células gigantes sólo se observan en la mitad de las muestras examinadas, por lo tanto, su presencia no resulta necesaria para el diagnóstico si los demás hallazgos histopatológicos son compatibles.

La presencia de vasculitis en pequeños vasos capilares localizados alrededor de una arteria temporal normal, se ha observado en pacientes con PR, ACG y en otras vasculitis necrotizantes sistémicas, por lo tanto, aunque tiene utilidad diagnóstica, no posee un valor patognomónico.

La inflamación suele afectar a las arterias de un modo focal y segmentario. Las células predominantes son linfocitos CD4+, macrófagos, células dendríticas y células multinucleadas gigantes. Las células inflamatorias expresan un exceso de enzimas proteolíticas (gelatinasas: MMP2 y MMP9) que participan en el proceso inflamatorio y destructivo de la pared del vaso arterial. Asimismo, se ha observado un incremento de inmunorreactividad correspondiente a endotelina 1 (ET-1) y a receptores de endotelina tipo B (ET-B) en las células endoteliales y en la capa media (en células musculares

lisas y en células multinucleadas gigantes). Quizá la inhibición del sistema de endotelina pueda ser explorado como diana terapéutica en esta enfermedad⁽⁵⁾. También se ha observado un incremento del sistema de endotelina plasmático, creando un microambiente propicio al desarrollo de manifestaciones isquémicas. La normalización de dichas alteraciones séricas mediante el tratamiento corticoideo no es inmediata, produciéndose una exposición persistente al sistema de endotelina al inicio del tratamiento⁽⁶⁾.

La presencia de Rho A y Rac 1 en los infiltrados granulomatosos se ha interpretado como elementos que proveen un microambiente adecuado para el contacto y adhesión celular. El TNF es expresado en altos niveles en los infiltrados granulomatosos. Los receptores TLR4 son producidos por los mismos tipos celulares, predominantemente en las capas adventicias y probablemente participan en las señales de transducción que controlan la expresión de TNF alfa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS^(2-3,9-21)

El comienzo suele ser insidioso, evolucionando típicamente a lo largo de semanas o meses, aunque una tercera parte de los pacientes presenta un debut agudo. Las manifestaciones más comunes de la ACG consisten en síntomas constitucionales, cefalea, anomalías visuales, claudicación mandibular, alteraciones vasculares y PMR.

Síntomas constitucionales

Casi todos los pacientes presentan uno o varios de los siguientes síntomas: astenia, anorexia, pérdida de peso, malestar general, sudoración nocturna y fiebre, que puede ser moderada o alta. Algunos casos se descubren en el seno del estudio de una fiebre de origen desconocido.

Cefalea y otros síntomas craneales

La cefalea la padecen tres cuartas partes de los pacientes, es de intensidad moderada, descrita como dolor continuo, paroxístico o perforante, y localizada en la zona tèmoro-parietal, aunque puede referirse a cualquier zona de la cabeza; al área frontal, occipital (por afectación de las arterias occipitales), o ser de localización holocraneal. En los pacientes no tratados, la cefalea puede llegar a ceder a lo largo de varias semanas, aunque persista la actividad de la enfermedad. En el 30% de los casos la exploración física no muestra anomalías en las arterias temporales, sin embargo, en el 70% res-

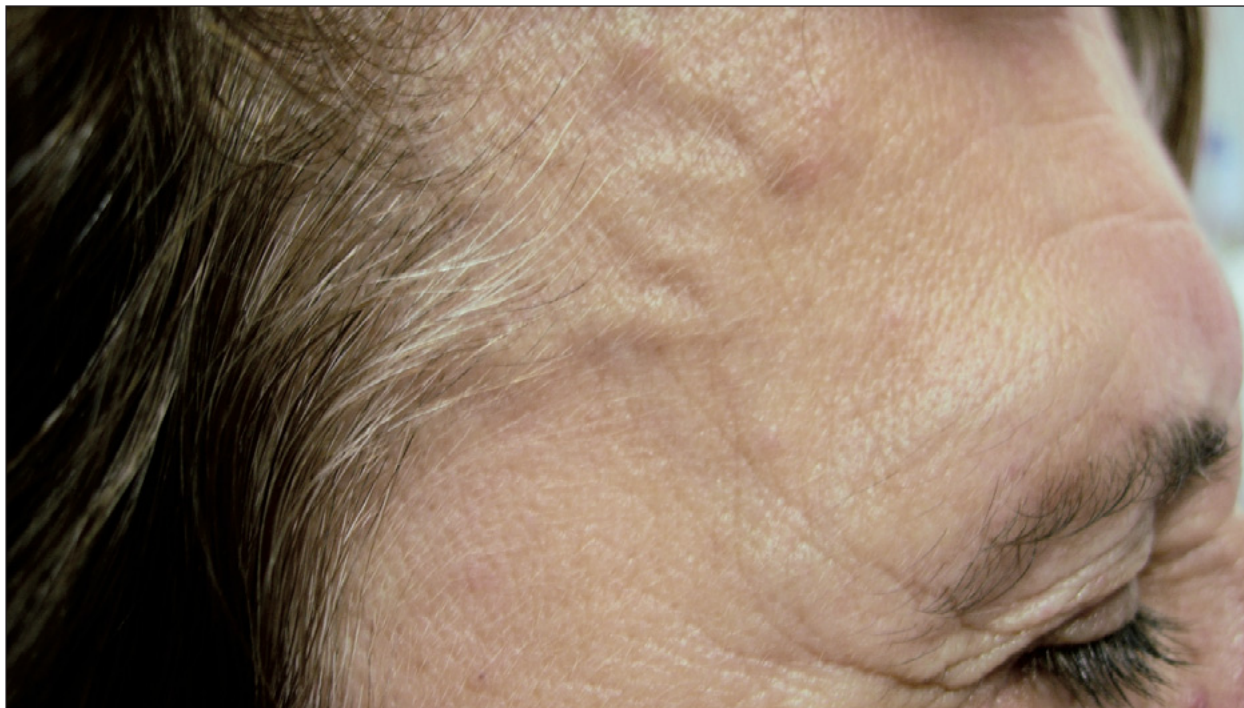


Figura 1. **Engrosamiento de la arteria temporal en paciente con arteritis de células gigantes**

tante es habitual hallar engrosamiento (figura 1), endurecimiento, nódulos, hipersensibilidad, dolor o pérdida de pulsación en las mismas. Se ha descrito también hipersensibilidad en el cuero cabelludo que aumenta al cepillarse el pelo, con el roce de la almohada o por el contacto de las gafas. También puede observarse dolor a la palpación de las arterias carótidas (carotidinia). Todos estos hallazgos son muy sugestivos de la vasculitis craneal propia de la ACG. La necrosis del cuero cabelludo es una manifestación rara, pero ampliamente conocida de la enfermedad. Se han descrito alrededor de 80 casos en el seno de esta enfermedad y dicha complicación se asocia con un mayor riesgo de mortalidad (ratio estandarizado de mortalidad: 4,2).

Síntomas oftalmológicos

Son frecuentes también los síntomas visuales, presentándose en el 50% de los pacientes. Las manifestaciones más comunes son: visión borrosa, pérdida de visión transitoria (amaurosis fugax -30%-), hemianopsias, diplopía y alucinaciones visuales, las cuales pueden ser premonitorias de pérdida visual permanente, por tanto constituyen una urgencia médica. La pérdida de visión permanente continúa siendo frecuente (15%-20%) a pesar del tratamiento corticoideo; tiende a afectar a un ojo en la mayoría de los casos, aunque pueden verse afectos ambos ojos, simultánea o sucesivamente, y

de forma total o parcial. La pérdida visual con duración superior a varias horas habitualmente no se recupera y suele deberse en el 80%-90% de los casos a una oclusión de las arterias ciliares posteriores (ramas de la oftálmica) que irrigan la papila óptica, produciendo una neuropatía óptica isquémica anterior. El examen del fondo de ojo traduce en estos casos palidez de la papila, exudado y hemorragias, ocurriendo de forma más tardía una atrofia de la papila. La neuritis óptica isquémica puede recaer hasta en un 10% de los casos, pasados varios meses desde el inicio del tratamiento, si bien, los nuevos brotes son imposibles de prever. La exploración oftalmológica suele ser normal en aquellos pacientes sin síntomas visuales. Con menor frecuencia (10%-20%), la pérdida visual se debe a una oclusión de la arteria central de la retina, produciendo neuropatía óptica isquémica posterior y/o isquemia coroidea.

Habitualmente, la ceguera no se presenta como síntoma inicial, sino que sigue a otras manifestaciones después de semanas o meses. La diplopía, que aparece en el 10% de los casos, es causada por la isquemia de los nervios motores oculares y suele resolverse con el tratamiento. Junto con la amaurosis fugax, ya se ha comentado que puede ser un síntoma premonitorio de ceguera, aunque la mitad de los pacientes que sufren amaurosis permanente nunca han presentado previamente síntomas ocu-

lares. La afección dolorosa del tercer par se ha descrito como un dato característico de la enfermedad, pero puede obedecer también a otras causas. La pupila normalmente está respetada⁽⁷⁾. La afección del segmento anterior (isquemia del iris, epiescleritis) es, asimismo, rara. La ulceración corneal periférica (PUK) grave ha sido descrita de forma anecdótica. El síndrome isquémico ocular es definido como la presencia de pérdida visual con hipotonía, isquemia del iris y manchas blancas algodinosas (uni o bilaterales) en el fondo del ojo, las cuales pueden constituir un signo precoz de isquemia retiniana al que debemos permanecer especialmente atentos, dada su importancia desde el punto de vista pronóstico, si no se actúa mediante un tratamiento corticoideo adecuado. Puede desarrollarse, dicho síndrome, a partir de episodios repetidos de amaurosis fugax y, pasaría desapercibido, si no se investiga con extraordinaria diligencia. El retraso de la circulación retiniana y del tiempo circulatorio brazo-retina, puesto de manifiesto a través de la angiofluoresceingrafía, puede ser muy orientador desde el punto de vista diagnóstico. La sonografía-duplex y el examen de RM con gadolinio también pueden ser de ayuda. El diagnóstico diferencial hay que establecerlo con la estenosis carotídea hemodinámicamente significativa, haciendo uso de las pruebas de imagen oportunas de los vasos supraaórticos. En los casos tratados con éxito, los puntos algodinosos del fondo del ojo pueden desaparecer en uno a tres meses. Asimismo, pueden mejorar o normalizarse los tiempos circulatorios retinianos en la angiofluoresceingrafía. La patogenia de estas manchas isquémicas de aspecto algodinoso es desconocida, pero se hipotetiza que podría obedecer con mayor verosimilitud a pequeños émbolos plaquetarios provenientes de las arterias regionales proximales de mayor calibre (arteria oftálmica, central de la retina o ciliares posteriores), que a afectación vasculítica propiamente dicha de las pequeñas arteriolas precapilares de la retina. Por ello, algunos autores recomiendan la antiagregación e incluso valorar la necesidad de anticoagulación en estos casos, sobre todo si existe trombocitosis marcada que podría constituir un factor de riesgo adicional. La isquemia coroidea en angiografía, en ausencia de isquemia retiniana, es considerada específica de la enfermedad. Rara vez, la pérdida visual es debida a isquemia de la corteza cerebral occipital. La edad avanzada, la hipertensión arterial, el edema del disco óptico, la elevación de PCR⁽⁸⁾, la amaurosis fugax, la claudicación mandibular, la coexistencia de otras alteraciones arteriales isquémicas (cardiopatía isquémica y acci-

dentales vasculares cerebrales) y la elevación discreta de los reactantes inflamatorios parecen ser factores de mal pronóstico desde el punto de vista oftalmológico. En algunos estudios, los síntomas de reacción inflamatoria intensa parecen comportarse como protectores de las alteraciones visuales.

Claudicación mandibular y lingual

La isquemia también puede afectar a los músculos de la deglución y masticación. La claudicación de los maseteros ocurre en el 40% de los casos, se origina con la masticación prolongada y puede ser más intensa en un lado que en el otro⁽⁹⁾. Cuando el estrechamiento arterial es muy marcado se puede producir gangrena del cuero cabelludo o de la lengua.

Accidentes cerebro-vasculares

Es difícil establecer su verdadera prevalencia en el seno de la ACG, dada la edad avanzada de los pacientes y la coexistencia de arteriosclerosis generalizada. En algunos estudios se ha observado que en un 3% de los casos aparecen ictus cerebrales relacionados temporalmente con el diagnóstico y el inicio del tratamiento de la ACG. Estos casos con estrecha relación temporal podrían deberse a la propia vasculitis de las arterias extracraneales o cerebrales de tamaño mediano y pequeño. Es posible la afección vascular de los territorios carotídeo y vertebrobasilar, pero la frecuencia de este último parece mayor. Estos ictus son más frecuentes en varones fumadores, con factores de riesgo vascular (sobre todo hipertensión arterial) y déficit visual permanente a consecuencia de la enfermedad⁽¹⁰⁾. Con el tratamiento corticoideo, en algunos casos, se ha observado recanalización de arterias vertebrobasilares previamente ocluidas en las pruebas de imagen, lo cual indica que debemos iniciar tratamiento intenso en estos casos con la esperanza de recanalizar en lo posible las lesiones inflamatorias reversibles. Sin embargo, en otros casos, una vez iniciado el tratamiento corticoideo y, tras desaparecer los síntomas extracraneales y normalizarse los reactantes de fase aguda, el ictus puede progresar, recidivar o hacerse múltiple, debido al avance de la vasculitis o del proceso arteriosclerótico. Las técnicas de imagen y de laboratorio no son suficientemente sensibles para detectar el proceso histopatológico y etiopatogénico subyacente en estos pacientes y, por tanto, las decisiones terapéuticas tendrán un importante componente empírico. Algunos autores han enfatizado la coincidencia de este empeoramiento tras el inicio del tratamiento corticoideo, pero su significado no es bien conoci-

Tabla 1: **Manifestaciones atípicas de la arteritis de células gigantes (ACG)**

<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas respiratorios. Tos persistente, disnea, enfermedad pulmonar intersticial, vasculitis de las arterias pulmonares, nódulos pulmonares, granulomas, derrame o engrosamiento pleural. • Manifestaciones ORL. Glositis, glosodinia e infarto lingual, dolor faríngeo, hipoacusia, vértigo, acúfenos, otalgia crónica, necrosis del cuero cabelludo, dolor facial, edema facial, disfonía por parálisis de los nervios laríngeos. • Enfermedad de otras arterias grandes y medianas. Aneurisma aórtico, disección aórtica, claudicación de miembros superiores e inferiores, gangrena distal, isquemia mesentérica, hipertensión vasculorrenal, infarto renal, fenómeno de Raynaud, síndrome de Ortner o síndrome cardiovascular (parálisis de nervios laríngeos recurrentes por compresión mediastínica de origen cardiovascular), aneurismas viscerales. • Manifestaciones neurológicas. Neuropatía periférica, neuropatía braquial bilateral, accidentes isquémicos transitorios (TIA) o ictus establecidos, neuralgia del trigémino, demencia multiinfarto, delirium, psicosis, alucinaciones visuales, depresión. • Manifestaciones cardíacas. Infarto de miocardio, pericarditis, taponamiento pericárdico. • Lesiones pseudotumorales vasculíticas. Masa mamaria, ovárica o uterina, bocio multinodular, afección del epidídimo. • Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Debido probablemente a isquemia de la hipófisis posterior. • Anemia hemolítica microangiopática.

do en la actualidad. Se han descrito algunos pacientes con oclusión bilateal de las arterias vertebrobasilares y un patrón de afección cerebral múltiple, de territorios anterior y posterior, bilateral, y de localización predominante en lugares donde las arterias penetran en la duramadre. La mortalidad es mucho mayor en los ictus secundarios a vasculitis que en la arteriosclerosis (75% vs 19%). Así mismo, es más frecuente la cefalea (100% vs 22%) y la fiebre (59% vs 0%). Algunos autores, ante la grave-

dad de los casos recidivantes y progresivos proponen la administración de pulsos intravenosos de corticoides asociados con ciclofosfamida sin que exista ningún estudio controlado al respecto⁽¹¹⁾. El uso de anticoagulación o antiagregación debe ser decidido de forma individualizada.

Manifestaciones atípicas

Alrededor de un 40% de los pacientes debutan con manifestaciones consideradas atípicas (Tabla 1).

Fiebre. La fiebre puede manifestarse como una febrícula (40%) o puede ser alta, con picos de hasta 39,5° C (15%). En ocasiones, la enfermedad se descubre en el contexto del estudio de una fiebre de origen desconocido (FOD)⁽¹²⁾. Los pacientes pueden experimentar escalofríos intensos y sudoración profusa. El recuento de leucocitos suele ser normal o casi normal, al menos antes de iniciar el tratamiento con prednisona. Los pacientes que cursan con fiebre suelen tener una enfermedad con mayor respuesta inflamatoria (reactantes de fase aguda muy elevados, anemia y aumento de fosfatasa alcalina), pero con menos complicaciones isquémicas.

Síntomas respiratorios. Un 10% de los pacientes presentan síntomas respiratorios como tos persistente, con y sin expectoración, faringitis, ronquera y odinofagia, que podrían estar en relación con isquemia de las arterias faríngeas. Raramente, se ha descrito disfonía por parálisis recurrencial provocada por compresión mediastínica de un aneurisma o de una masa de origen vasculítico. La enfermedad pulmonar intersticial, la vasculitis de las arterias pulmonares, la existencia de nódulos o granulomas parenquimatosos y el derrame pleural también son manifestaciones raras.

Neuropatías periféricas. Pueden aparecer mononeuropatías y polineuropatías, tanto de las extremidades superiores como de las inferiores. Se dispone de poca documentación anatomopatológica de las mismas, aunque parecen deberse a una afección de las arterias nutricias. La ACG tiene una tendencia casi única a producir lesión de la raíz nerviosa de C5 y del plexo braquial, lo que origina pérdida de la abducción del hombro⁽¹³⁾. Las mononeuropatías con afección de manos y pies, tan típicas de la poliarteritis y de otras vasculitis, son menos frecuentes en esta enfermedad.

Complicaciones vasculares. La aortitis asintomática mostrada por engrosamiento de la pared aórtica (mayor de 3 mm) en estudios de TAC helicoidal, por

imágenes de RM o PET es muy frecuente en pacientes con ACG, ya desde el inicio de la enfermedad. El tratamiento adecuado con corticoides no asegura la desaparición de las imágenes inflamatorias de la pared vascular y la evolución a largo plazo de las mismas no ha sido bien investigada en la actualidad. Durante el curso evolutivo, los aneurismas torácicos se pueden presentar hasta en el 10% de los casos y los abdominales en el 5%⁽¹⁴⁾. La mayoría de las veces también son inicialmente asintomáticos y deben ser investigados de forma sistemática a través de pruebas de imagen. Los aneurismas disecantes de la aorta torácica son de aparición tardía (media 7 años tras el diagnóstico) y de pronóstico muy grave. La disección aórtica puede presentarse con una amplia variedad de manifestaciones clínicas tales como síncope, dolor torácico, anuria, déficit de pulsos vasculares, dolor abdominal o de espalda, insuficiencia cardíaca congestiva o shock. Casi un tercio de los pacientes son inicialmente diagnosticados de modo erróneo de otra patología; por todo ello es necesario mantener un alto índice de sospecha. El síndrome del arco aórtico suele manifestarse por claudicación de los miembros superiores, aparición de soplos vasculares de los troncos supraaórticos, disminución de pulsos carotídeos y de los miembros superiores y una diferencia mayor de 10-15 mm Hg en la medición de la tensión arterial entre ambos brazos. En algunos estudios se ha observado que la afección de los grandes vasos de los miembros superiores es más frecuente en mujeres relativamente jóvenes (edad media 66 años), con menor incidencia de cefalea, claudicación mandibular y neuropatía óptica isquémica anterior⁽¹⁵⁾. Las lesiones arterioscleróticas de las arterias carótidas, investigadas mediante ultrasonidos, no parecen ser más frecuentes en los pacientes con ACG que en un grupo control⁽¹⁶⁾. La claudicación vascular bilateral de los miembros inferiores, de inicio reciente y de evolución muy rápida, puede aparecer en algunos pacientes sin síntomas craneales. El diagnóstico y tratamiento médico precoz en estos casos es fundamental, para tratar de evitar la cirugía. Las características angiográficas sugestivas de ACG consisten en estenosis arteriales de paredes lisas, alternando con áreas de calibre normal o aumentado, en ausencia de ulceraciones o placas irregulares. Desde el punto de vista histopatológico, existen similitudes entre la periaortitis crónica (fibrosis retroperitoneal idiopática, aneurismas aórticos abdominales inflamatorios y fibrosis retroperitoneal perianeurismática), la aortitis idiopática y la ACG, sugiriendo que probablemente todas estas enfermedades comparten algunos mecanismos etiopatogénicos.

Arteritis temporal en el seno de otras vasculitis. Ocasionalmente, pueden observarse pacientes con síntomas craneales y biopsia típica o sugestiva de arteritis de la temporal, junto con síntomas sistémicos propios de otras vasculitis necrotizantes sistémicas, tales como la panarteritis nodosa clásica, poliangeítis microscópica, la granulomatosis de Wegener o el síndrome de Churg-Strauss.

Polimialgia reumática

En la PMR pura las manifestaciones sistémicas como malestar general, cansancio, anorexia, febrícula, pérdida de peso y depresión se producen en más de la mitad de los pacientes, pudiendo evolucionar durante meses antes de establecer el diagnóstico. Es raro encontrar fiebre alta a no ser que coexista una ACG en el mismo paciente.

El dolor se localiza en las regiones proximales de los miembros (cintura escapular y pelviana), cuello, musculatura axial e inserciones tendinosas. Generalmente, comienza en la cintura escapular. La rigidez matutina, mayor de una hora de duración, y la incapacidad funcional intensa, recuerdan las de la artritis reumatoide. El dolor nocturno es común y el movimiento durante el sueño despierta al paciente. La exploración cuidadosa puede revelar sinovitis en el 25% de los casos de PMR. Puede afectar las IFP, MCF, muñecas, codos, rodillas, tobillos, MTF y articulaciones esternoclaviculares. Se observa ocasionalmente tumefacción y edemas distales en las manos (hinchazón en "guante de boxeo"). La sinovitis y la bursitis han sido documentadas mediante biopsia, análisis del líquido sinovial, gammagrafía ósea, ecografía y resonancia magnética^(17,18).

Existen numerosos indicios de la relación entre la PMR y la ACG; ambas deben ser consideradas manifestaciones patológicas de un proceso común. La relación con la edad, etnia, región geográfica, alelos de la clase II y producción de citocinas inflamatorias son las mismas en ambos procesos. Entre el 30-50% de los pacientes con ACG desarrollan PMR y entre el 10-15% de los pacientes que sólo parecen tener PMR presentan resultados positivos en la biopsia de arteria temporal. Los pacientes que presentan durante varios meses PMR de forma aislada y, con posterioridad manifiestan síntomas craneales que permiten hacer el diagnóstico de ACG, basado en una biopsia de arteria temporal positiva, pueden sufrir alteraciones de tipo isquémico hasta en el 27% de los casos. Por lo tanto, la presentación inicial como PMR no es garantía de benignidad⁽¹⁹⁾. La realización de ecografía doppler en color de las arterias temporales en los pacientes con PMR pura puede detectar ese 10%-15% de pacientes con ACG asintomática, que tendrá que

ser confirmada por biopsia. Varios estudios han demostrado una mayor frecuencia de arteriopatía periférica en los pacientes con PMR⁽²⁰⁾.

LABORATORIO

Con la excepción de los hallazgos en la biopsia arterial, las pruebas de laboratorio proporcionan resultados similares en la PMR y la ACG⁽²¹⁾.

La anemia normocítica, generalmente de intensidad leve o moderada (44%), tiene su origen en el proceso inflamatorio crónico. Los leucocitos suelen estar dentro del rango normal. La VSG es mayor de 50 mm/h en el 83% de los casos y mayor de 100 mm/h en el 39%. La presencia de VSG o PCR normales no excluye la ACG, sobre todo en pacientes con síntomas y signos clásicos, o en pacientes que han recibido ya tratamiento con corticoides. En cualquier caso, la normalidad de ambas pruebas sólo se da en el 1% de los pacientes; la PCR es normal en el 3% y la VSG en el 15% de los casos. En algunos estudios, los pacientes con VSG ligeramente elevada (por debajo de 50 mm/h), no difieren clínicamente de los que tienen cifras más altas. También es frecuente el aumento de las cifras de plaquetas y anomalías inespecíficas de las proteínas plasmáticas (disminución de la albúmina, aumento de alfa 2 globulinas, fibrinógeno, gammaglobulinas y Factor VIII -Von Willebrand-). Los niveles de complemento son normales o ligeramente elevados, los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide negativos, los anticuerpos anticardiolipina pueden ser positivos en un 20% de los pacientes y las pruebas de función hepática normales o con anomalías leves en el 30% de los casos (aumento de fosfatasas alcalinas y de la aspartato aminotransferasa). El tiempo de protrombina puede estar alargado y la CPK y otras enzimas musculares son normales. Las pruebas de función renal y el sedimento urinario también son normales. La presencia de cilindros eritrocitarios, cuando se observa, no guarda relación con la afectación clínica de arterias grandes.

El análisis del líquido sinovial muestra un aumento de leucocitos (valor medio 2.900/mm³, límites entre 300 y 20.000, el 40%-50% polimorfonucleares). Asimismo, se observa un aumento de citocinas inflamatorias (IL-6, TNF-alfa e INF-gamma) paralelo a la actividad de la enfermedad, aunque pueden persistir elevadas tras largo tiempo de seguimiento con tratamiento, sin que esté claro en la actualidad que ello se correlacione con la aparición de complicaciones.

Cuando se usa en el contexto clínico adecuado, la determinación de los niveles de procalcitonina como marcador de infección bacteriana, fúngica o sepsis,

son de gran ayuda diagnóstica. La información sobre el valor de dicha determinación en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas es limitado. En la ACG sin complicaciones infecciosas la procalcitonina es habitualmente normal. Para la detección de infección sistémica concomitante con enfermedad autoinmune, los niveles de procalcitonina alcanzan una sensibilidad diagnóstica del 53 al 100% y una especificidad del 84 al 97%. En cualquier caso no puede sustituir al procedimiento diagnóstico habitual (clínico, analítico, serológico, realización de cultivos y otras pruebas complementarias) para realizar el diagnóstico diferencial en estas situaciones⁽²²⁾.

OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La biopsia hepática suele ser normal, aunque puede observarse una hepatitis granulomatosa. La electromiografía habitualmente es normal. La biopsia muscular es también normal, pero puede mostrar una atrofia leve de fibras musculares secundaria a la falta de uso⁽¹⁷⁾. La biopsia sinovial ha mostrado en ocasiones una sinovitis linfocítica⁽¹⁸⁾. Ninguna de estas pruebas son habitualmente necesarias.

La ecografía Doppler en color de las arterias temporales (y sus ramas frontal y parietal) y occipitales resulta una técnica útil para detectar el edema inflamatorio característico de la pared arterial ("signo del halo"); pudiendo ser evidente hasta varias semanas después de haber comenzado el tratamiento con glucocorticoides (7 a 56 días). Consiste en la presencia de un halo oscuro alrededor de la luz de la arteria. Este hallazgo, observado de forma unilateral en la arteria temporal, tiene una sensibilidad del 68% y especificidad del 91%; su presencia bilateral alcanza una sensibilidad del 43% y una especificidad del 100%⁽²³⁾. Por este motivo, algunos autores proponen su inclusión como criterio para la ACG en futuras revisiones de los criterios de clasificación internacionales. Las oclusiones y estenosis vasculares también son características, aunque no específicas y pueden ser objetivadas con ultrasonidos. Además, esta técnica puede servir para localizar la zona arterial a biopsiar y para conocer la presencia de arteritis de los grandes vasos a través de la exploración de las arterias subclavia, axilar, braquial proximal y de miembros inferiores⁽¹⁵⁾. En manos experimentadas se llega a objetivar la afección inflamatoria de las arterias vertebrales, en su porción extradural, en pacientes con cuadro clínico de isquemia vertebrobasilar debido a la ACG. Sorprendentemente, suele encontrarse disociación entre la presencia de signos sonográficos de vasculitis y signos clínicos sistémi-

Tabla 2: **Criterios diagnósticos para la polimialgia reumática**

Criterios de Chuang y colaboradores (1982)

- Edad igual o superior a 50 años.
- Dolor y rigidez bilateral durante 1 mes o más, con afectación de dos de las áreas siguientes: cuello o torso, hombros o regiones proximales de los brazos y caderas o superficies proximales de los muslos.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) superior a 40 mm/h.
- Exclusión de otras enfermedades que puedan remedar a ésta, excepto arteritis de células gigantes (ACG).

Criterios de Healey (1984)

- Edad superior a 50 años.
- Dolor persistente durante al menos 1 mes en dos de las áreas siguientes: cuello, hombros y cintura pélvica.
- Rigidez matutina con duración superior a una hora.
- Respuesta rápida a la prednisona (20 mg/día o menos).
- VSG superior a 40 mm/h.
- Exclusión de otras enfermedades capaces de causar síntomas musculoesqueléticos similares.

Nota: Con cada conjunto de criterios, deben existir todas las anomalías citadas para establecer el diagnóstico de PMR.

cos de inflamación. En cualquier caso, no puede sustituir a la biopsia de la arteria temporal como procedimiento diagnóstico estándar.

La RM de alta resolución, con contraste de gadolinio, también ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad (comparable o algo superior a la ecografía) para detectar la alteración de los vasos arteriales extracraneales superficiales (sobre todo arterias temporales y occipitales), así como de las arterias oftálmicas. En algunos protocolos de estudio también se contempla la exploración tridimensional de los vasos del cuello e intratorácicos. La técnica permite visualizar el realce y engrosamiento de la pared arterial, así como la luz vascular. También, se ha puesto de manifiesto la mejoría de estas imágenes tras el tratamiento con corticoides⁽²⁴⁾. El resultado de esta técnica tiene menos dependencia de la experiencia del observador que la ecografía, pero su coste es mayor. Asimismo, las imágenes de angio-TAC con contraste pueden poner de manifiesto la

Tabla 3: **Criterios para la clasificación de la Arteritis de Células Gigantes**

- Edad al inicio ≥ 50 años.
- Cefalea de nueva aparición o de características distintas a la ya existente.
- Anomalías de la arteria temporal: hipersensibilidad a la palpación, disminución del pulso sin relación con arteriosclerosis de las arterias cervicales.
- VSG ≥ 50 mm/h según método Westergren.
- Biopsia arterial temporal anormal: vasculitis con predominio de mononucleares o granulomas, habitualmente con células gigantes multinucleadas.

Nota: Se considera que un paciente con vasculitis tiene arteritis de células gigantes, si cumple al menos tres de estos cinco criterios. La presencia de tres o más criterios tiene una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 91,2%.

inflamación de las paredes arteriales aórticas y de grandes vasos, pero son menos útiles en el estudio de las propias arterias temporales.

La Tomografía de Emisión de Positrones (PET) también resulta prometedora para evaluar la actividad de la ACG, así como para conocer la extensión de la afectación arterial⁽²⁵⁾. Muestra un aumento de actividad en las arterias subclavias, en los grandes vasos torácicos y abdominales, sobre todo en la aorta, y en las femorales. Su sensibilidad para detectar la enfermedad vascular activa sobrepasa el 80%. Es, por tanto, una técnica no invasiva muy útil para el diagnóstico de la enfermedad y para la evaluación de su actividad. También es muy útil en el diagnóstico diferencial de pacientes con ACG que comienzan con FOD. En casos de PMR también muestra incremento de actividad en la zona de los hombros.

DIAGNÓSTICO

Criterios de clasificación

El diagnóstico de la PMR es clínico y se basa en la presencia de los signos y síntomas descritos anteriormente^(26,27) (Tabla 2).

Los criterios de clasificación de la ACG han quedado bien establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y se muestran en la tabla 3. La presencia de 3 o más criterios ofrece una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 91,2% para distinguirla de otras vascu-

litis⁽²⁸⁾, pero no para hacer el diagnóstico diferencial con enfermedades no vasculíticas.

Rasgos clínicos que se asocian a biopsia de arteria temporal positiva en pacientes con sospecha de ACG^(29,30,31)

Diferentes estudios han puesto de manifiesto que una serie de alteraciones clínicas y de laboratorio se asocian al hallazgo de una biopsia de arteria temporal positiva en pacientes en los que se sospeche la existencia de una ACG. El riesgo relativo de dicha asociación es para cada una de las manifestaciones clínicas en torno a 3 ó 4:

- 1- Claudicación mandibular, RR 4,2 (2,8-6,2).
- 2- Diplopía y otras alteraciones visuales, RR 3,4 (1,3-8,6).
- 3- Cambios en la arteria temporal:
 - Arteria temporal arrosariada, RR 4,6 (1,1-18,4).
 - Arteria temporal prominente, RR 4,3 (2,1-8,9).
 - Arteria temporal dolorosa, RR 2,6 (1,9-3,7).
- 4- Hipersensibilidad en el cuero cabelludo, RR 4,29.
- 5- Cefalea, RR 3,6.
- 6- Síndrome constitucional, RR 6,1.
- 7- Pérdida de peso, RR 4,5 (1,4-13,9).

Rasgos clínicos que se asocian a biopsia de arteria temporal negativa⁽²⁹⁾

- 1- Ausencia de anomalías en la arteria temporal, RR 0,53 (0,38-0,75).
- 2- VSG normal, RR 0,2 (0,08-0,52).

¿Es preciso realizar una biopsia de arteria temporal?

La biopsia de arteria temporal se considera la prueba fundamental para el diagnóstico de la ACG y proporciona, además, información pronóstica. Su sensibilidad diagnóstica en el contexto clínico adecuado se ha cifrado en el 87%⁽³⁰⁾. Diferentes estudios han mostrado sensibilidades variables entre el 60% y el 90%.

El tamaño de la muestra debe ser como mínimo de 1 centímetro de longitud y, de modo ideal, de 2 centímetros o más⁽³²⁾. Si existen alteraciones evidentes de la arteria temporal en la exploración física suele ser suficiente con un pequeño fragmento de la arteria, mientras que si el aspecto de las arterias es normal, es aconsejable obtener un fragmento de mayor tamaño (entre 3 y 5 cm). En general, no se precisan muestras de la arteria temporal contralateral a no ser que la muestra

obtenida sea subóptima, pero algunos estudios demuestran que con la biopsia unilateral hasta un 12% de los casos pueden quedar sin diagnóstico histológico frente a la biopsia bilateral. Existe controversia sobre la necesidad de examinar la muestra a múltiples niveles, pero suele hacerse dado que las lesiones son segmentarias.

La realización de una biopsia de arteria temporal es deseable en todos los casos, de forma precoz. Preferiblemente, en la primera semana de haber iniciado los corticoides, aunque existen publicaciones que indican que la biopsia temporal puede ser positiva tras 14-28 días de iniciar el tratamiento⁽³³⁾. Con una adecuada valoración clínica se puede disminuir notablemente la realización de biopsias que darán un resultado negativo⁽³⁴⁾. Incluso hay autores que sugieren que en aquellos pacientes que cumplen al menos tres criterios de la ACR para la clasificación de ACG, se podría evitar la biopsia, aunque esta es una opinión muy controvertida⁽³⁵⁾, ya que la utilidad diagnóstica de dichos criterios sólo está demostrada en el contexto de sujetos con vasculitis conocida⁽³⁶⁾.

Los pacientes con ACG probada en la biopsia suelen sufrir una enfermedad más grave que aquellos cuya biopsia resulta negativa⁽³⁷⁾. La biopsia positiva se correlaciona con la presencia de claudicación mandibular, pérdida de visión, síntomas constitucionales, anomalías en la exploración física de la arteria temporal⁽³⁸⁾, anemia, VSG > 100 mm/h, aumento de enzimas hepáticas y edad > 70 años, mientras que la negatividad de la misma se ha asociado con la presencia de edad avanzada, cefalea, PMR, elevación moderada de reactantes inflamatorios y trombocitosis, así como con la ausencia de claudicación mandibular, alteraciones de las arterias temporales y síndrome constitucional. La severidad de la hiperplasia de la íntima se asocia con un aumento de complicaciones neurológicas y la presencia de células gigantes con pérdida visual permanente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un gran número de trastornos pueden imitar a la ACG. Existen muchas causas de pérdida visual monocular además de las vasculitis, entre ellas la enfermedad tromboembólica inducida por la arteriosclerosis⁽⁷⁾. Estos pacientes no tienen otros síntomas ni signos relacionados con la ACG. El examen oftalmológico descubre placas de Hollen Horst en los casos causados por émbolos de colesterol. La papila óptica

suele ser pequeña, mientras que la presencia de una papila normal o grande en un paciente con pérdida visual sugiere una ACG mientras no se demuestre lo contrario. Las causas más frecuentes de neuropatía óptica isquémica posterior son la arteriosclerosis y las postoperatorias, seguidas de lejos por la ACG.

El diagnóstico diferencial de la oftalmoplejía dolorosa incluye la ACG, las neoplasias cerebrales, metástasis, aneurismas, disección de la carótida, fístula carótido-cavernosa, pseudotumor orbitario, sarcoidosis, síndrome de Tolosa-Hunt, infecciones fúngicas y por micobacterias, infartos microvasculares en personas diabéticas y la migraña oftalmopléjica. El estudio mediante RM de alta resolución permite observar el recorrido completo del nervio y de los músculos afectados.

Los síntomas generales como anemia y aumento de VSG, en una persona mayor, pueden deberse a infecciones ocultas (tuberculosis, endocarditis bacteriana, VIH) o neoplasias malignas (en particular linfoma y mieloma múltiple). También se han descrito casos de cáncer metastásico óseo afectando el cráneo (hueso temporal) que simulaban una ACG⁽³⁹⁾ o la existencia de un neurofibroma del nervio auriculo-temporal remediando la enfermedad.

La claudicación mandibular puede deberse también a una amiloidosis sistémica o a la Granulomatosis de Wegener. Los depósitos de amiloide en la arteria temporal pueden no visualizarse, a menos que la muestra se tiña de rojo Congo. En la Granulomatosis de Wegener, a diferencia de la ACG, siempre se produce una afectación del aparato respiratorio o los riñones y se asocia con anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (c-ANCA). Los trastornos de la articulación temporomandibular de origen mecánico o inflamatorio también pueden ser confundidos con manifestaciones de la ACG.

La arteritis de Takayasu puede afectar, al igual que la ACG, las principales ramas arteriales de la cabeza y cuello, pero se presenta más comúnmente en mujeres jóvenes. La aortitis ascendente no infecciosa ocurre frecuentemente en ausencia de ACG y puede representar una entidad clínica distinta; la mayoría de estos pacientes tienen otras anomalías vasculares añadidas (estenosis y/o ectasia de la aorta o de sus ramas principales) por lo cual deben ser seguidos estrechamente. No existen estudios adecuados que permitan establecer el mejor tratamiento médico para estos enfermos.

La Poliarteritis nodosa también puede afectar la arteria temporal y debe ser considerada si la biopsia no muestra células gigantes y el paciente presenta otras manifestaciones atípicas para la ACG, como arteritis mesentérica.

Varios trastornos pueden imitar la PMR; entre los más comunes se hallan la artritis reumatoide, la polimiositis, la fibromialgia y el síndrome RS3PE. La artritis reumatoide puede confundirse con una PMR, principalmente en las fases de inicio de la enfermedad, cuando los pacientes no han desarrollado todavía sinovitis prominente en las pequeñas articulaciones de las manos y los pies y el factor reumatoide es además negativo. En la polimiositis los pacientes expresan más debilidad que dolor, el electromiograma es patológico y las enzimas musculares se muestran elevadas. La fibromialgia no suele producir rigidez matutina, existen puntos típicos hipersensibles a la palpación, los reactantes de fase aguda y otras pruebas de laboratorio son normales. Los pacientes con síndrome RS3PE presentan polisinovitis simétrica aguda de las articulaciones distales y edema que deja fóvea en manos y pies. Tanto este síndrome como la PMR responden a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y a dosis bajas de prednisona⁽⁴⁰⁾.

Otras enfermedades que pueden tener cierta similitud son la enfermedad de Parkinson, cuando falta el temblor y la bradicinesia; la estenosis de canal vertebral, que cursa con dolor y rigidez de caderas, pero faltan los síntomas de dolor y rigidez en hombros y cuello, que sí se observan en la PMR; el hipotiroidismo y la miopatía por estatinas también pueden imitar la PMR. Recientemente han sido descritos algunos casos aislados de linfoma de la arteria temporal y de calcifilaxis de la misma por insuficiencia renal crónica remediando a la ACG.

Cuando la ACG se manifiesta inicialmente como fiebre de origen desconocido, la captación de la aorta y grandes vasos en las imágenes de 18-FDG-PET y los hallazgos característicos de la ecografía Doppler de las arterias supraaórticas y femoropoplíteas pueden resultar de notable ayuda diagnóstica.

TRATAMIENTO

Tratamiento inicial de la ACG⁽⁴¹⁾

En casi todos los casos es adecuada una dosis inicial de 40-60 mg diarios de prednisona o equivalente. El fraccionamiento de la dosis durante la primera o las dos primeras semanas puede acelerar la mejoría. Si el paciente no responde pronto, se debe aumentar la dosis hasta 1 mg/kg/día. Más importante que la dosis de esteroides, es iniciar de forma temprana el tratamiento.

Algunos trabajos observacionales emplean esteroides endovenosos en pacientes con síntomas visuales o amaurosis fugaz (250 mg o 1 gramo/día,

Tabla 4: **Prevención de la osteoporosis corticoidea**

- Evitar el tabaco o dejar de fumar.
- Reducir el consumo de alcohol, si es excesivo.
- Realizar ejercicio con soporte de peso (caminar, por ejemplo).
- Suplementar la dieta con calcio (1000 a 1500 mg/día).
- Suplementar la dieta con vitamina D (800 UI/día).
- Medir la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar y en la cadera.
- Si la DMO es normal, se recomienda repetirla anualmente. Si la DMO no es normal (T-score inferior a -1 DE), se debe administrar un bifosfonato.

durante 3 a 5 días consecutivos), seguido de tratamiento con esteroides orales, para prevenir el deterioro visual. Por desgracia, la pérdida de visión, una vez instaurada, es permanente en la gran mayoría de los casos. En cualquier caso, es fundamental iniciar el tratamiento cuanto antes, ya que si se retrasa más de 24 horas las probabilidades de recuperación visual son muy escasas y puede ocurrir la afeción ocular bilateral.

En los pacientes con pérdida visual de un ojo se puede optar por administrar megadosis intravenosas de corticoides o por iniciar el tratamiento con 60-80 mg de prednisona, por vía oral, para intentar prevenir la ceguera del otro ojo. Incluso con el empleo de megadosis intravenosas la agudeza visual se deteriora en un 27% de los pacientes⁽⁴²⁾. Un estudio retrospectivo sugiere que el tratamiento inicial intravenoso puede ser superior al oral en cuanto al pronóstico de la agudeza visual⁽⁴³⁾, sin embargo otros estudios no llegan a la misma conclusión⁽⁴⁴⁾. Un ensayo clínico prospectivo, controlado con placebo y doble ciego, también sugiere que el tratamiento inicial con megadosis de corticoides, aun en ausencia de síntomas visuales, puede ser beneficioso al disminuir las recaídas, producir remisiones más prolongadas y acortar el período de tratamiento⁽⁴⁵⁾, pero a pesar de ello su empleo continúa siendo controvertido.

Dada la naturaleza oclusiva de la vasculitis, generalmente no están indicados los anticoagulantes ni trombolíticos, sin embargo, se recomienda la aspirina a dosis de 75 mg/día, si no está contraindicada. Estudios *in vitro* han demostrado que reduce la secreción de interferón gamma por un mecanismo independiente de la ciclooxigenasa⁽⁴⁶⁾. Un estudio retrospectivo concluye que la antiagregación o la

anticoagulación podrían disminuir los eventos isquémicos en los pacientes con ACG⁽⁴⁷⁾, pero en la actualidad no puede recomendarse la anticoagulación de una forma generalizada como tratamiento de la enfermedad. El tratamiento esteroideo mejora la función endotelial en pacientes con ACG.

Puesto que todos los pacientes con ACG necesitarán tratamiento corticoideo durante meses, se deben de iniciar pronto las medidas adecuadas para prevenir la osteoporosis, de acuerdo con las normas indicadas por la SER, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) (tabla 4) o la SEIOMM.

Reducción de la dosis de corticoides

La dosis inicial efectiva de prednisona se debe mantener hasta que se hayan normalizado todos los síntomas, signos y anomalías de laboratorio, lo que suele requerir entre 2 y 4 semanas. La dosis puede reducirse, de forma orientativa, en 10 mg cada 2 semanas hasta llegar a 20 mg/día, luego reducir en 2,5 mg cada 2 semanas hasta llegar a 10 mg y luego 1 mg cada mes.

La VSG y la proteína C reactiva son los marcadores de laboratorio más útiles para el seguimiento. La velocidad de sedimentación sólo es fiable si se mide poco después de extraer la muestra de sangre. En algún momento del programa de reducción corticoidea, los valores de la VSG pueden aumentar por encima de lo normal, y se debe entonces interrumpir temporalmente la disminución de la dosis de prednisona. Más adelante, quizás sea necesario reducir la dosificación por pasos más pequeños y más espaciados, por ejemplo manteniendo la prednisona entre 10-20 mg/día durante varios meses, antes de continuar reduciendo dosis. En cualquier caso, para ajustar las dosis de corticoides, además de los reactantes de fase aguda es necesaria una valoración clínica minuciosa de la actividad de la enfermedad.

Tratamiento de las recaídas

A pesar de la reducción gradual de la prednisona, más del 50% de los pacientes puede presentar una recaída durante el primer año. Se debe de sospechar una recaída cuando ocurre una elevación de la VSG >40 mm/h asociada, al menos, a un síntoma o signo de la ACG (no atribuible a otras causas), incluyendo síntomas de polimialgia reumática, cefalea, dolor en cuero cabelludo, pérdida visual, claudicación mandibular, dolor de lengua, claudicación de las extremidades, palpación de anomalías en las arterias temporales, etc...

La ACG tiende a tener un curso autolimitado de meses o años; en general de uno o dos años. En algunos pacientes es posible reducir y suspender los glu-

ocorticoides, sin embargo, en otros muchos casos se precisan dosis bajas durante varios años o por un tiempo indefinido para controlar los síntomas musculoesqueléticos.

Si la recaída se manifiesta con cefalea, se recomienda tratar nuevamente con la dosis anterior a la que se está empleando en ese momento.

Si la cefalea se acompaña de claudicación mandibular se deben emplear 40-60 mg diarios de prednisona.

Los síntomas oculares se pueden tratar, en general, con 60 mg de prednisona o metilprednisona endovenosa, aunque algunos autores recomiendan el empleo de megadosis intravenosas de corticoides con la intención de prevenir la ceguera.

La afectación de grandes vasos (presencia de claudicación de miembros superiores o inferiores, síntomas sistémicos prominentes, con persistencia de reactantes de fase aguda elevados) hace aconsejable considerar un tratamiento más agresivo, con dosis altas de corticoides, además de introducir precozmente el metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad.

En un estudio reciente, el añadir infliximab a los corticoides, como terapia de mantenimiento, no añadió ninguna ventaja⁽⁴⁸⁾.

Tratamiento de los casos refractarios

Dados los resultados controvertidos del empleo del metotrexato en combinación con prednisona, como tratamiento inicial para la AGC, no se puede aconsejar el empleo generalizado del mismo desde el inicio. Sin embargo, algunos estudios ponen de manifiesto que puede disminuir las recidivas y la exposición a corticoides⁽⁴⁹⁾, por lo tanto puede resultar útil en pacientes que han experimentado una exacerbación a pesar de estar con dosis bajas de mantenimiento de prednisona o en aquellos que precisen una reducción corticoidea más rápida. De modo similar, la azatioprina, también ha demostrado su eficacia como ahorrador de corticoides.

Tocilizumab ha sido empleado recientemente con éxito en varios pacientes con ACG refractaria al tratamiento corticoideo, consiguiendo una remisión rápida de la misma, a la vez que permitió una notable disminución de la dosis de corticoides. Por tanto, es un fármaco a considerar en dicha situación, o cuando se precise un control rápido de la actividad de la enfermedad. En cualquier caso, serán necesarios ensayos clínicos controlados para estudiar el verdadero papel de este fármaco en el tratamiento de la ACG.

La dapsona, los antipalúdicos, la ciclosporina A y el inhibidor del TNF, infliximab, no han demostrado

eficacia clara, pero su uso se puede considerar puntualmente y de forma individualizada para pacientes en los que no se consigue el control con una dosis aceptablemente baja de prednisona y metotrexato. La ciclofosfamida ha sido empleada de forma anecdótica y con resultados variables en pacientes con vasculitis cerebral grave⁽¹¹⁾.

Tratamiento de la polimialgia reumática

Los pacientes con PMR sin síntomas clínicos ni evidencia de afectación de la arteria temporal, pueden ser tratados con dosis entre 15-20 mg diarios de prednisona o equivalente. La prednisona suele proporcionar una mejoría rápida (muchas veces en un solo día) y espectacular de los dolores musculares y la rigidez, así como una normalización más lenta de la VSG y PCR. Una minoría de pacientes con PMR no responden a la dosis de 20 mg/día durante la primera semana, precisando aumentar hasta 30 mg/día. Estos casos suelen tener una VSG >50 mm/h y niveles altos de IL-6. La falta de respuesta a la prednisona (30 mg diarios durante una semana) debe hacerlos sospechar que probablemente nos encontremos ante otra enfermedad diferente o a la asociación con una ACG.

Las cifras de VSG, PCR e IL-6 antes del tratamiento, así como las respuestas iniciales a la terapia, parecen útiles para clasificar a los pacientes en subgrupos clínicos con distintos requerimientos terapéuticos. Si los resultados de laboratorio se normalizan, la probabilidad de vasculitis activa subyacente parece ser menor, así como el riesgo de complicaciones vasculares. Sin embargo, en algunos casos puede aparecer arteritis tras normalizarse la VSG.

Una vez resueltos los síntomas, signos y anomalías de laboratorio, se puede disminuir la dosis diaria de prednisona a razón de 2,5 mg/semana, hasta 10 mg y luego, reducir 1 mg cada mes⁽⁵⁰⁾.

Al igual que en la ACG, en algunos pacientes se puede suprimir la prednisona en menos de un año, sin embargo, muchos necesitan al menos dos años con dosis bajas de glucocorticoides^(51,52).

El añadir infliximab a la prednisona, desde el inicio del tratamiento, no mostró ninguna ventaja en un estudio randomizado reciente⁽⁵³⁾.

PRONÓSTICO

La evolución de la ACG es variable, con frecuentes recidivas y con tendencia a la cronicidad.

Con respecto a la mortalidad los datos de diferentes estudios son controvertidos. Probablemente no esté muy elevada con respecto a las personas de

la misma edad y sexo, pero hay que tener en cuenta, que al tratarse de personas mayores, la mortalidad es alta incluso en el grupo de pacientes utilizado como control.

Entre las causas de mortalidad debidas a la propia enfermedad hay que destacar la rotura de un aneurisma aórtico, que ocurre en el 10% de los casos en algunas series, el infarto agudo de miocardio o el accidente isquémico vascular encefálico.

La morbilidad es alta, ya sea derivada de la propia enfermedad (ceguera, hemiplejía, cardiopatía isquémica, claudicación intermitente) o favorecida por el tratamiento corticoideo (lipodistrofia, alteraciones neuropsiquiátricas, osteoporosis, fracturas, cataratas, miopatía, calambres musculares, diabetes e infecciones).

En algunas series, más del 50% de los pacientes precisan tratamiento corticoideo mantenido durante varios años o incluso de forma indefinida. Sin embargo, en otras, la mayoría de los afectados son capaces de discontinuar la prednisona después de dos años de tratamiento, sin observar recurrencias de los síntomas. La causa de esta discordancia no está clara, pero no se puede descartar que se deba a variaciones en las características inmunogenéticas de los pacientes o incluso, en algunos casos, que se trate de un sesgo derivado de las propias pautas de tratamiento preferidas por cada médico.

En la actualidad, los resultados de diferentes estudios con respecto a la incidencia de cáncer en los pacientes con ACG resultan controvertidos, y no se puede asegurar que la incidencia de neoplasias esté incrementada.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Gay MA, Miranda-Fillooy JA, López-Díaz MJ, Pérez-Álvarez R, González-Juanatey C, Sánchez-Andrade A, Martín J, Llorca J. Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 61-8.
2. Brack A, Martínez-Taboada V, Stanson A et al: Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 311-7.
3. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, Grau JM, Urbano-Márquez A, Colomer D, Kleinman HK, Cid MC. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis: angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism. *Circulation* 2003; 107: 2428-34.
4. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation*. 2010; 121: 906-15.
5. Dimitrijevic I, Andersson C, Rissler P, Edvinsson L. Increased tissue endothelin-1 and endothelin-B receptor expression in temporal arteries from patients with giant cell arteritis. *Ophthalmology*. 2010; 117: 628-36.
6. Lozano E, Segarra M, Corbera-Bellalta M, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Plá-Campo A, Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Increased expression of the endothelin system in arterial lesions from patients with giant-cell arteritis: association between elevated plasma endothelin levels and the development of ischaemic events. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 434-42.
7. Miller NR: Visual manifestations of temporal arteritis. In Stone JH, Hellmann DB (eds): *Rheumatic Disease Clinics of North America*. WB Saunders, 2001; 781.
8. Loddenkemper T, Sharma P, Katzan I, Plant GT. Risk factors for early visual deterioration in temporal arteritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1255-9.
9. Salvarini C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *New Engl Med* 2002; 347: 261-271.
10. González-Gay MA, Vázquez-Rodríguez TR, Gómez-Acebo I, Pego-Reigosa R, López-Díaz MJ, Vázquez-Triñanes MC, Miranda-Fillooy JA, Blanco R, Dierssen T, González-Juanatey C, Llorca J. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)*. 2009; 88: 227-35.
11. Rüegg S, Engelter S, Jeanneret C, Hetzel A, Probst A, Steck AJ, Lyrer P. Bilateral vertebral artery occlusion resulting from giant cell arteritis: report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82: 1-12.
12. Calamia KT, Hunder GG: Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1414-8.
13. Caselli RJ, Hunder GG: Neurologic aspects of giant cell (temporal) arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 941-53.
14. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG: Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population based study. *Ann Intern Med* 1995; 122: 502-7.
15. Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, Krause A, Natusch A. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47: 96-101.
16. González-Juanatey C, López-Díaz MJ, Martín J, Llorca J, González-Gay MA. Atherosclerosis in patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 57: 1481-6.

17. Brooke MH, Kaplan H: Muscle pathology in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and polymyositis: A histochemical study: *Arch Pathol* 1972; 94: 101-18.
18. Chou CT, Schumacher HR Jr: Clinical and pathologic studies of synovitis in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1107-17.
19. Hernández-Rodríguez J, Font C, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Sanmartí R, Cañete JD, Grau JM, Cid MC. Development of ischemic complications in patients with giant cell arteritis presenting with apparently isolated polymyalgia rheumatica: study of a series of 100 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86: 233-41.
20. Warrington KJ, Jarpa EP, Crowson CS, Cooper LT, Hunder GG, Matteson EL, Gabriel SE. Increased risk of peripheral arterial disease in polymyalgia rheumatica: a population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11: R50.
21. Calamia KT, Hunder GG: Clinical manifestations of giant cell arteritis. *Clin Rheum Dis* 1980; 6: 389.
22. Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H. Serum Procalcitonin in Systemic Autoimmune Diseases-Where Are We Now? *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 40: 176-83.
23. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Ioannidis JP. Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 359-69.
24. Bley TA, Markl M, Schelp M, Uhl M, Frydrychowicz A, Vaith P, Peter HH, Langer M, Warnatz K. Mural inflammatory hyperenhancement in MRI of giant cell (temporal) arteritis resolves under corticosteroid treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47: 65-7.
25. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum*. 2006; 55: 131-7.
26. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT: Polymyalgia rheumatica : a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Inter Med* 1982; 97: 672-80.
27. Healy LA: Long-term follow-up of polymyalgia: evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum*1984; 13: 322-8.
28. Hunder GG, Bloch DA, Michael BA et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122-8.
29. Smetana GW, Shmerling RH: Does this patient have temporal arteritis? *JAMA* 2002; 287: 92-101.
30. Niederkoher RD, Levin LA. A Bayesian analysis of the true sensitivity of a temporal artery biopsy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48: 675-80.
31. Marí B, Monteagudo M, Bustamante E, Pérez J, Casanovas A, Jordana R, Tolosa C, Oristrell J. Analysis of temporal artery biopsies in an 18-year period at a community hospital. *Eur J Intern Med*. 2009; 20: 533-6.
32. Breuer GS, Neshet R, Neshet G. Effect of biopsy length on the rate of positive temporal artery biopsies. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27 (1 Suppl 52): S10-3.
33. Narváez J, Bernad B, Roig-Vilaseca D, García-Gómez C, Gómez-Vaquero C, Juanola X, Rodríguez-Moreno J, Nolla JM, Valverde J. Influence of previous corticosteroid therapy on temporal artery biopsy yield in giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007; 37: 13-9.
34. Rodríguez-Pla A, Rosselló-Urgell J, Bosch-Gil JA, Huguet-Redecilla P, Vilardell-Tarres M. Proposal to decrease the number of negative temporal artery biopsies. *Scand J Rheumatol*. 2007; 36: 111-8.
35. Davies C, Frost B, Eshan O, McLain AD, Shandall A. Temporal artery biopsy...who needs one? *Postgrad Med J*. 2006; 82: 476-8.
36. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med*. 1998; 129: 345-52.
37. Duhaut P, Pinède L, Bornet H, Demolombe-Ragué S, Dumontet C, Ninet J, Loire R, Pasquier J. Biopsy proven and biopsy negative temporal arteritis: differences in clinical spectrum at the onset of the disease. *Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. Ann Rheum Dis*. 1999; 58: 335-41.
38. Arashvand K, Alexander WLA, Wolfe K, Dasgupta B: Eye involvement in GCA: experience from a single center. *Arthritis Rheum* 2006; 54: S 762.
39. Jalava-Karvinen P, Kempainen J, Saario R, Kotilainen P. Metastasis in the temporal bone mimicking temporal arteritis. *J Clin Rheumatol*. 2010; 16: 19-21.
40. McCarty DJ, O'Duffy D, Pearson L, Hunter JB: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema.RS3PE Syndrome. *JAMA* 1985; 254: 2763-7.
41. Kyle V, Hazleman BL: Treatment of polymyalgia and giant cell arteritis. It relation between steroid dose and steroid associated side effects. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 662-6.
42. Danesh-Meyer H, Savino PJ, Gamble GG. Poor prognosis of visual outcome after visual loss from giant cell arteritis. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1098-103.
43. Chan CC, Paine M, O'Day J. Steroid management in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85: 1061-4.
44. Hayreh SS, Zimmerman B. Management of giant cell arteritis. Our 27-year clinical study: new light on old controversies. *Ophthalmologica*. 2003; 217: 239-59.
45. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, Younge BR, Weyand CM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized pros-

- pective clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3310-8.
46. Neshar G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M: Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1332-7.
47. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3306-9.
48. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, Salvarani C, Xu W, Visvanathan S, Rahman MU; Infliximab-GCA Study Group. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 621-30.
49. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP, Merkel PA. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2789-97.
50. Schreiber S, Buyse M: The CRP initial response to treatment as prognostic factor in patients with polymyalgia rheumatica. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 315-18.
51. Weyand CM, Fulbright JW, Evans JM, et al: Corticosteroid requirements in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med* 1999; 159: 577-84.
52. Narváez J, Nolla-Solé JM, Clavaguera MT, et al: Longterm therapy in polymyalgia rheumatica: effect of coexistent temporal arteritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1945-52.
53. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, Paolazzi G, Trotta A, Manganelli P, Cimmino M, Gerli R, Catanoso MG, Boiardi L, Cantini F, Klersy C, Hunder GG. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 631-9.