

Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática

A. Carro Martínez, A.J. Lozano Sáez.
Sección de Reumatología. Hospital de La Plana. Villarreal. Castellón.

CONCEPTO

La Arteritis de Células Gigantes (ACG) y la Polimialgia Reumática (PMR) son procesos relacionados 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 una afectación de vasos de calibre grande y mediano, sobre todo las arterias temporales. Las manifestaciones clínicas más comunes son los síntomas constitucionales (cansancio, anorexia, pérdida de peso, malestar general y fiebre), cefalea, alteraciones de las arterias temporales, anomalías visuales, claudicación mandibular y PMR.

La primera descripción 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 afectación 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 de aproximadamente 70-75 años, con un rango que va desde los 50 hasta más de 90 años. Excepcionalmente, se han descrito casos de PMR en pacientes más jóvenes. Las mujeres se afectan más frecuentemente que los varones (proporción 3:2) y predomina en personas de origen caucásico. En un estudio realizado en USA, las personas de raza negra tenían una incidencia de la enfermedad 7 veces inferior a los de raza blanca.

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, 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.

Por otra parte, 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 en muestras provenientes de biopsia de arteria temporal, 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.

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 significa-

do. Incluso se ha llegado a sugerir el efecto de la radiación solar sobre las arterias craneales superficiales como origen del cuadro, pero una vez más los datos no son convincentes.

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.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La ACG se caracteriza por una infiltración arterial transmural de células inflamatorias con 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 elás-

tica interna o adventicia. Por este motivo, la fragmentación de la elástica interna es un signo característico en algunos momentos evolutivos de la enfermedad. A veces, sólo están afectados los "vasa vasorum "

Más tardíamente participan todas las capas, pudiendo verse granulomas que contienen células gigantes, histiocitos y eosinófilos, sin embargo, los polimorfonucleares son más raros. Las células gigantes sólo se observan en la mitad de las muestras examinadas, por tanto, su presencia no resulta necesaria para el diagnóstico si los demás hallazgos histopatológicos son compatibles. La inflamación suele afectar a las arterias de un modo segmentario ("lesiones parcheadas"). Los leucocitos infiltrantes expresan un exceso de enzimas proteolíticas (gelatinasas: MMP2 y MMP9) que participan en el proceso inflamatorio y destructivo de la pared del vaso arterial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

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



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

constitucionales, cefalea, anomalías visuales, claudicación mandibular y PMR. Casi todos los pacientes presentan uno o más síntomas como cansancio, anorexia, pérdida de peso, malestar general y fiebre.

Cefalea

La cefalea la padecen tres cuartas partes de los pacientes, es de intensidad moderada, descrita como dolor perforante y localizada en la zona temporal, aunque puede referirse a cualquier zona de la cabeza, incluso al occipucio, por afectación de las arterias occipitales. En los pacientes no tratados, la cefalea puede llegar a ceder a lo largo de 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% restante es habitual hallar engrosamiento (figura 1), endurecimiento, nódulos, hipersensibilidad o pérdida de pulsación en las mismas. Se ha descrito también hipersensibilidad en el cuero cabelludo que aumenta al cepillarse el pelo e incluso dolor a la palpación de las arterias carótidas. Todos estos hallazgos son muy sugestivos de la vasculitis craneal propia de la ACG.

Síntomas visuales

Son comunes también síntomas visuales como pérdida de visión y diplopía. La pérdida de visión (20%) tiende a afectar a un ojo en la mayoría de los casos, aunque pueden verse afectados ambos ojos, simultánea o sucesivamente, y de forma total o parcial. La duración puede ser permanente o transitoria. La pérdida visual con duración superior a varias horas habitualmente no se recupera y suele deberse a una oclusión de la arteria ciliar posterior (rama de la oftálmica) que irriga 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 recidivar hasta en un 10% de los casos, pasados varios meses desde el inicio del tratamiento y, los nuevos brotes, son difíciles o imposibles de prever. La exploración oftalmológica suele ser normal en aquellos pacientes sin síntomas visuales. Con menor frecuencia, la pérdida visual se debe a una oclusión de la arteria central de la retina o a neuropatía óptica isquémica posterior.

Habitualmente la ceguera no se presenta como síntoma inicial, sino que sigue a otras manifestaciones después de semanas o meses.

La diplopía aparece en el 10% de los casos, es causada por la isquemia de los nervios motores oculares y suele resolverse con el tratamiento. Puede ser un síntoma premonitorio de ceguera, de ahí la importancia de su tratamiento precoz.

La afectación 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⁽⁴⁾. 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 y la elevación de PCR parecen ser factores de mal pronóstico desde el punto de vista oftalmológico⁽⁵⁾.

Síntomas mandibulares

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⁽⁶⁾. Cuando el estrechamiento arterial es muy marcado se puede producir gangrena del cuero cabelludo o de la lengua.

Otras Manifestaciones

Alrededor de un 40% de los pacientes debutan con manifestaciones consideradas atípicas (Tabla 1). Así, 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)⁽⁷⁾. 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.

Un 10% de los pacientes presentan síntomas respiratorios como tos, con y sin expectoración, faringitis y ronquera.

Las neuropatías periféricas de la ACG comprenden mononeuropatías y polineuropatías, tanto de las extremidades superiores como de

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

- Fiebre de origen desconocido.
- Síntomas respiratorios (especialmente tos).
- Manifestaciones ORL.
Glositis, glosodinia e infarto lingual, dolor faríngeo, sordera, necrosis del cuero cabelludo.
- Enfermedad de otras arterias grandes y medianas.
Aneurisma Aórtico, disección aórtica, claudicación de miembros superiores e inferiores, isquemia mesentérica, hipertensión vasculorrenal, infarto renal, fenómeno de Raynaud.
- Manifestaciones neurológicas.
Neuropatía periférica, accidentes isquémicos transitorios (TIA) o ictus, demencia, delirium, psicosis, alucinaciones visuales, depresión.
- Manifestaciones cardíacas.
Infarto de miocardio, pericarditis, taponamiento pericárdico.
- Lesiones pseudotumorales vasculíticas.
Masa mamaria, ovárica o uterina, bocio multinodular.
- Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).
- Anemia hemolítica microangiopática.

las inferiores. Se dispone de poca documentación anatomopatológica de las mismas, aunque parece deberse a una afectación 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⁽⁸⁾. Las mononeuropatías con afectación de manos y pies, tan típicas de la poliarteritis y de otras vasculitis son menos frecuentes en esta enfermedad.

Complicaciones vasculares como los aneurismas disecantes de la aorta torácica son de aparición tardía y de pronóstico muy grave. Los aneurismas torácicos son dos veces más probables en la ACG que el cáncer de pulmón en los fumadores⁽⁹⁾. El síndrome del arco aórtico suele manifestarse por claudicación de los miembros superiores. 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 este-

nosis arteriales de paredes lisas, alternando con áreas de calibre normal o aumentado, en ausencia de ulceraciones o placas irregulares.

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

Polimialgia Reumática

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.

Las molestias dolorosas se centran en las regiones proximales de los miembros (cintura escapular y pelviana), cuello, musculatura axial e inserciones tendinosas. Generalmente, comienzan 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 transitoria de rodillas, muñecas y articulaciones esternoclaviculares. La sinovitis y la bursitis han sido documentadas mediante biopsia, análisis del líquido sinovial, gammagrafía ósea, ecografía y resonancia magnética^(10, 11).

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 citoquinas 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⁽¹²⁾.

LABORATORIO

Con la excepción de los hallazgos en la biopsia arterial, las pruebas de laboratorio proporcionan resultados similares en la PMR y la ACG⁽¹³⁾.

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.

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 fosfatasa alcalina y de la aspartato aminotransferasa). El tiempo de protombina 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 e INF-gamma) paralelo a la actividad de la enfermedad.

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⁽¹⁰⁾. La biopsia sinovial ha mostrado en ocasiones una sinovitis linfocítica⁽¹¹⁾. Ninguna de estas pruebas son habitualmente necesarias.

La ecografía Doppler en color de las arterias temporales y occipitales resulta una técnica útil para detectar el edema inflamatorio característico de la pared de la arteria "signo del halo"; pudiendo ser evidente hasta 16 días después de haber comenzado el tratamiento con glucocorticoides. Consiste en la presencia de un halo oscuro alrededor de la luz de la arteria (sensibilidad 69% y especificidad 82%)⁽¹⁴⁾. 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 y axilar. En manos experimentadas se llega a objetivar la afectación inflamatoria de las arterias vertebrales, en su porción extradural, en pacientes con cuadro clínico de isquemia vertebrobasilar debido a la ACG.

La Tomografía de Emisión de Positrones (PET) resulta prometedora para evaluar la actividad de la ACG, así como para conocer la extensión de la afectación arterial⁽¹⁵⁾. 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%. En casos de PMR también muestra incremento de actividad en la zona de los hombros.

La RM de alta resolución también ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad para detectar la alteración de los vasos arteriales extracraniales superficiales, sobre todo arterias temporales y occipitales. En algunos protocolos de estudio también se contempla la exploración tridimensional de los vasos del cuello e intratorácicos. La técnica permite visualizar el engrosamiento de la pared arterial y la luz vascular.

DIAGNÓSTICO

Polimialgia Reumática

El diagnóstico de la PMR es clínico y se basa en la presencia de los signos y síntomas descritos anteriormente^(16, 17) (Tabla 2).

Arteritis de células gigantes

Los criterios de clasificación de la ACG han quedado bien establecidos por el Colegio Americano de

Tabla 2: **Crterios diagnósticos para la poli-mialgia reumatica (PMR)**

Crterios de Chuang y colaboradores (1982)

- Edad igual o superior a 50 años.
- Molestias dolorosas 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 todos los demás diagnósticos, excepto arteritis de células gigantes (ACG).

Crterios de Healey (1984)

- Dolor persistente durante al menos 1 mes y afectación de 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).
- Ausencia de otras enfermedades capaces de causar síntomas musculoesqueléticos.
- Edad superior a 50 años.
- VSG superior a 40 mm/h.

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

Tabla 3: **Crterios para la clasificación de la arteritis de células gigantes (ACR, 1990)**

Edad mayor de 50 años: Los signos y síntomas comienzan a los 50 años o más.

Cefalea brusca: Cefalea de nueva aparición o distinta a la existente.

Anomalías arteria temporal: Hipersensibilidad a la palpación, disminución del pulso sin relación con arteriosclerosis de las arterias cervicales.

VSG Aumentada: VSG > 50 mm/h según método Westergren.

Biopsia arterial temporal anormal: Vasculitis con mononucleares o granulomas de células gigantes multinucleadas.

Nota: Se dice 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%

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 vasculitis⁽¹⁸⁾, 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⁽¹⁹⁻²⁰⁾

- 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) Síndrome constitucional: RR 6.1.

Rasgos clínicos que se asocian a biopsia de arteria temporal negativa⁽¹⁹⁾

- 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 una información pronóstica. Su sensibilidad diagnóstica en el contexto clínico adecuado se ha cifrado en el 87%⁽²⁰⁾.

El tamaño de la muestra debe ser como mínimo de 1 centímetro de longitud y, de modo ideal, de 2 centímetros o más. En general, no se precisan muestras de la arteria temporal contralateral a no ser que la muestra obtenida sea subóptima. 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⁽²¹⁾. Con una adecuada valoración clínica se puede disminuir notablemente la realización de biopsias que darán un resultado negativo⁽²²⁾. 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⁽²³⁾, ya que la utilidad diagnóstica de dichos criterios sólo está demostrada en el contexto de sujetos con vasculitis conocida⁽²⁴⁾.

Los pacientes con ACG probada en la biopsia suelen sufrir una enfermedad más grave que aquellos cuya biopsia resulta negativa⁽²⁵⁾. La biopsia positiva se correlaciona con la presencia de claudicación mandibular, pérdida de visión, síntomas constitucionales y anomalías en la exploración física de la arteria temporal⁽²⁶⁾, mientras que la negatividad de la misma se ha asociado con la presencia de cefalea, PMR y elevación moderada de reactantes inflamatorios, 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.

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⁽⁴⁾. 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).

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 (ANCA).

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 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 los enzimas musculares se muestran elevados.

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⁽²⁷⁾.

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,

Tabla 4: **Medidas para prevenir la osteoporosis inducida por corticosteroides en pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) o polimialgia reumática (PMR)**

- 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), se debe administrar un bifosfonato.

que sí se observan en la PMR; el hipotiroidismo y el tratamiento con estatinas también pueden imitar la PMR.

TRATAMIENTO

Arteritis de células gigantes⁽²⁸⁾

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, durante tres 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.

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 intra-

venosas la agudeza visual se deteriora en un 27% de los pacientes⁽²⁹⁾. Un estudio retrospectivo sugiere que el tratamiento inicial intravenoso puede ser superior al oral en cuanto al pronóstico de la agudeza visual⁽³⁰⁾, sin embargo otros estudios no llegan a la misma conclusión⁽³¹⁾. 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⁽³²⁾, 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⁽³³⁾. Un estudio retrospectivo concluye que la antiagregación o la anticoagulación podrían disminuir los eventos isquémicos en los pacientes con ACG⁽³⁴⁾, 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 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) (tabla 4).

Reducción de esteroides

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 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. 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, 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.

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, más al menos 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 glucocorticoides, 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⁽³⁵⁾.

Pacientes corticorresistentes

Dados los resultados controvertidos del empleo del metotrexato en combinación con prednisona, como tratamiento inicial para la ACG, no se puede aconsejar el empleo generalizado del mismo desde el inicio. Sin embargo, algunos estudios ponen de manifiesto que puede disminuir las recaídas y la exposición a corticoides⁽³⁶⁾, 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.

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.

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 hacernos sospechar que probablemente nos encontremos ante otra enfermedad diferente.

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⁽³⁷⁾.

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^(38, 39).

El añadir infliximab a la prednisona, desde el inicio del tratamiento, no mostró ninguna ventaja en un estudio randomizado reciente⁽⁴⁰⁾.

PRONÓSTICO

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

Probablemente la mortalidad no esté 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Gay MA, Miranda-Filloo JA, López-Díaz MJ, Pérez-Alvarez 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. Miller NR: Visual manifestations of temporal arteritis. In Stone JH, Hellmann DB (eds): *Rheumatic Disease Clinics of North America*. WB Saunders, 2001; p781.
5. Loddenkemper T, Sharma P, Katzan I, Plant GT. Risk factors for early visual deterioration in temporal arteritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 May 15 (on line).
6. Salvarini C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *New Engl Med* 2002; 347: 261-271.
7. Calamia KT, Hunder GG: Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1414-8.
8. Caselli RJ, Hunder GG: Neurologic aspects of giant cell (temporal) arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 941-53.
9. 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.
10. Brooke MH, Kaplan H: Muscle pathology in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and polymyositis: A histochemical study: *Arch Pathol* 1972; 94:101-18.
11. Chou CT, Schumacher HR Jr: Clinical and pathologic studies of synovitis in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1984; 27:1107-17.
12. 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.
13. Calamia KT, Hunder GG: Clinical manifestations of giant cell arteritis. *Clin Rheum Dis* 1980; 6: 389.

14. 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.
15. 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.
16. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatica : a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med.* 1982; 97: 672-80.
17. Healy LA. Long-term follow-up of polymyalgia: evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum.* 1984; 13:322-8.
18. 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.
19. Smetana GW, Shmerling RH: Does this patient have temporal arteritis? *JAMA.* 2002; 287: 92-101.
20. Niederkoher RD, Levin LA. A Bayesian analysis of the true sensitivity of a temporal artery biopsy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 675-80.
21. 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.
22. 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.
23. Davies C, Frost B, Eshan O, McLain AD, Shandall A. Temporal artery biopsy...who needs one? *Postgrad Med J.* 2006; 82: 476-8.
24. 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.
25. 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.
26. Arashvand K, Alexander WLA, Wolfe K, Dasgupta B: Eye involvement in GCA: experience from a single center. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: S 762.
27. McCarty DJ, O'Duffy D, Pearson L, Hunter JB: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE Syndrome. *JAMA.* 1985; 254:2763-7.
28. 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.
29. Danesh-Meyer H, Savino PJ, Gamble GG. Poor prognosis of visual outcome after visual loss from giant cell arteritis. *Ophthalmology.* 2005; 112: 1098-103.
30. Chan CC, Paine M, O'Day J. Steroid management in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85: 1061-4.
31. Hayreh SS, Zimmerman B. Management of giant cell arteritis. Our 27-year clinical study: new light on old controversies. *Ophthalmologica.* 2003; 217: 239-59.
32. 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 prospective clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3310-8.
33. Neshet 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.
34. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3306-9.
35. 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.
36. 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.
37. Scheiber S, Buyse M: The CRP initial response to treatment as prognostic factor in patients with polymyalgia rheumatica. *Clin Rheumatol.* 1995; 12:315.
38. Weyand CM, Fulbright JW, Evans JM, et al : Corticosteroid requirements in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 577-84.
39. 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.
40. 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.