

DOCUMENTO DE CONSENSO

Arteritis de las células gigantes. Recomendaciones en Atención Primaria [☆]



M. Frías-Vargas ^{a,*}, A.C. Aguado-Castaño ^b, C. Robledo-Orduña ^c, A. García-Lerín ^d,
M.Á. González-Gay ^e y O. García-Vallejo ^a, en nombre del Grupo de Trabajo Vasculopatías
SEMERGEN

^a Centro de Salud Comillas, Madrid, España

^b Centro de Salud Babel, Alicante, España

^c Centro de Salud San Vicente del Raspeig I, Alicante, España

^d Centro de Salud Almendrales, Madrid, España

^e Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

PALABRAS CLAVE

Arteritis de células
gigantes;
Atención primaria;
Diagnóstico;
Tratamiento

Resumen La arteritis de células gigantes es una vasculitis sistémica con importante afectación intra y extracraneal que, con diagnóstico precoz y tratamiento en Atención Primaria, puede mejorar su pronóstico al tratarse de una emergencia médica.

Nuestro grupo de trabajo de vasculopatías de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) ha elaborado una serie de recomendaciones con la evidencia científica actual para su abordaje y seguimiento de una manera multidisciplinar desde atención primaria. © 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Giant cell arteritis;
Primary care;
Diagnosis;
Treatment

Giant Cell Arteritis. Recommendations in Primary Care

Abstract Giant cell arteritis is a systemic vasculitis with significant intra and extracranial involvement that, with early diagnosis and treatment in primary care, can improve its prognosis as it is a medical emergency.

Our working group on vascular diseases of the Spanish Society of Primary Care Physicians (SEMERGEN) proposes a series of recommendations based on current scientific evidence for a multidisciplinary approach and follow-up in primary care.

© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

[☆] Este documento ha sido validado por la Comisión Nacional de Validación de la Sociedad Española de Atención Primaria (SEMERGEN) con el aval no. 00194-2020.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drfriasv@gmail.com (M. Frías-Vargas).

Introducción

La arteritis de células gigantes (ACG) también conocida como enfermedad de Horton, arteritis craneal o arteritis de la temporal, es una vasculitis inflamatoria granulomatosa no necrotizante, que afecta a las arterias de mediano y gran calibre. Las arterias carótidas externas e internas y sus ramas, son las que con mayor frecuencia se ven afectadas, responsables de las manifestaciones clínicas clásicas de la enfermedad¹: **cefalea, claudicación mandibular y alteraciones visuales**. A menudo, coexiste la afectación extracraneal de grandes vasos (ACG-GV) fundamentalmente en la región del cayado aórtico y de la aorta torácica.

Se puede considerar, por tanto, que el espectro clínico de ACG incluye dos subtipos con distintos mecanismos patológicos, la ACG clásica con afectación predominante de ramas craneales aisladas y la de la ACG-GV².

Las manifestaciones y complicaciones de la ACG pueden llevar a una importante morbimortalidad si no se diagnostican y tratan precozmente por lo que es necesario conocer y valorar de forma adecuada esta emergencia médica desde Atención Primaria.

Epidemiología

La ACG es una vasculitis que afecta predominantemente a individuos de raza caucásica, mayores de 50 años. En la mayoría de las series estudiadas, la edad media es de 70 años o superior, aumentando su incidencia con la edad, de tal forma que es casi cinco veces más frecuente en la novena década de la vida. La incidencia anual estimada de ACG oscila entre el 1,6 a 32,8/100.000 individuos mayores de 55 años de edad, afecta más a mujeres que a hombres, en una proporción de 2-4:1³⁻⁵, varía según el área geográfica, siendo más frecuente en los países escandinavos y en comunidades con ascendencia escandinava como el condado de Olmsted, Minnesota, donde la población tiene un fuerte origen escandinavo lo que apunta a la importancia de factores etiológicos que varían latitudinalmente, siendo superiores a 20/100.000. En el sur de Europa e Israel, por el contrario, la incidencia es inferior a 12/100.000 en mayores de 50 años. La ACG es casi excepcional en la población negra, en Japón y en el norte de la India⁶.

En España, un estudio epidemiológico realizado en Lugo entre 1981 a 2005 mostró una tasa de incidencia anual ajustada por edad y sexo de ACG confirmada mediante una histología positiva de la biopsia de la arteria temporal de 10,13 por 100.000 habitantes en mayores de 50 años. La tasa de incidencia anual en mujeres fue ligeramente mayor. La incidencia anual va aumentando con la edad hasta un máximo de 23,16 por 100.000 habitantes en el grupo de edad de 70 a 79 años⁷.

La supervivencia no parece afectarse por la aparición de la enfermedad, presentando los pacientes con ACG una esperanza de vida similar a su población control por edad y sexo^{8,9}.

La epidemiología de la ACG se ha centrado históricamente en los pacientes con síntomas predominantemente craneales, debido fundamentalmente a los criterios de clasificación de *The American College of Rheumatology* (1990)¹⁰⁻¹¹.

Etiopatogenia

La etiología sigue siendo desconocida, si bien, la alta prevalencia de ACG entre europeos del norte y estadounidenses con ascendencia étnica similar, aboga hacia una predisposición hereditaria de la enfermedad, habiéndose demostrado una asociación genética significativa al antígeno leucocítico humano (HLA)-DR4 y un polimorfismo de secuencia expreso codificado en el interior de la región hipervariable del gen *HLA-DRβ1*04*. Sobre esta predisposición genética actuarían factores ambientales e infecciosos. La existencia de factores ambientales lo indicarían los agrupamientos geográficos de los casos, así como la asociación entre el tabaquismo y el riesgo aumentado en las mujeres de presentar la enfermedad, que ha sido constatado en diferentes estudios^{12,13}. Las hipótesis formuladas por algunos autores sobre una posible relación con agentes infecciosos como el virus de la varicela zoster, el *Mycoplasma* o la *Chlamydia pneumoniae*, el parvovirus B19 y el virus paragripal de tipo II, tras detectar en biopsias de arterias temporales, moléculas virales o relacionar incidencias con brotes infecciosos, hasta ahora no se han podido demostrar¹⁴⁻¹⁷.

Los cambios histológicos clásicos de la ACG son consecuencia de la inflamación vascular con infiltración de linfocitos, macrófagos, células gigantes y de la formación de granulomas, que conducen a una hiperplasia de la íntima y de una oclusión de la luz arterial con destrucción de la pared del vaso¹⁸. El término arteritis granulomatosa hace referencia a ese hallazgo anatomopatológico, aunque hay que tener en cuenta que las células gigantes multinucleadas faltan aproximadamente en la mitad de los casos biopsiados y pueden estar presentes en otras formas de vasculitis, por lo que su hallazgo no es necesario para formular el diagnóstico si otras características son compatibles.

Actualmente, la fisiopatología de la ACG se puede esquematizar en dos ejes que explican los síntomas clínicos, la respuesta inflamatoria sistémica y la oclusión vascular, existiendo una interacción compleja entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo¹⁹⁻²¹. Del sistema inmunológico innato depende la respuesta inflamatoria sistémica, de tal forma que las células de este sistema inmunológico (células dendríticas vasculares y monocitos) producen citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) que están asociadas con la producción de proteínas de fase aguda en el hígado (principalmente proteína C reactiva). La respuesta inflamatoria sistémica es sensible a glucocorticoides (GC) y a anti-IL-6.

La oclusión vascular debida al remodelado vascular, da como resultado la complicación isquémica. La activación de los macrófagos o las células del músculo liso vascular lesionadas producen factores de crecimiento, derivados de plaquetas y de tejido endotelial vascular, que desencadenan la remodelación y una diferenciación de miofibroblastos de las células del músculo liso del vaso, produciendo hiperplasia de la íntima y oclusión luminal, que tiene como consecuencia las complicaciones clínicas (ceguera, accidente cerebrovascular y síndrome del arco aórtico) de la ACG. Esta remodelación vascular no se ve afectada por los GC y la terapia anti-IL-6²¹.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la ACG suelen ser muy variadas e inespecíficas al inicio, generalmente se presentan de forma silente, aunque en ocasiones los síntomas pueden aparecer de forma abrupta^{22,23}, estas son causadas por la inflamación arterial (principalmente arterias carótidas y sus ramas) o pueden formar parte de un cuadro constitucional con fiebre de origen desconocido.

La **cefalea** es la manifestación característica, sobre todo en las formas clásicas craneales y la describen alrededor de un 70 a 80% de estos pacientes al inicio de la enfermedad, presentando anomalías en la exploración de las arterias temporales que puede ser claramente visible como un cordón prominente, indurado, tortuoso, sensible y doloroso a la palpación. Puede ser hemicraneal, temporal o bitemporal, en algunos casos puede ser holocraneal y raramente occipital. La afectación de otras ramas craneales derivadas de la carótida externa puede ser causa de **claudicación mandibular, dolor facial o, incluso, de necrosis lingual**. El paciente con ACG predominantemente craneal, a menudo experimenta claudicación a la masticación, sobre todo para alimentos sólidos. Puede incluso referir disfgia o dolor referido en encías al masticar.

La **manifestación más temida es el desarrollo de pérdida de visión** que en la mayoría de los casos, es inicialmente unilateral y aparece antes del inicio de la corticoterapia o a veces, poco tiempo después, siendo excepcional su aparición en las recaídas^{24,25}. La pérdida de visión puede ser total (amaurosis) o consistir en reducciones del campo visual (hemianopsias o cuadrantanopsias). En más del 50% de los casos, la afectación visual definitiva está precedida de pródromos transitorios: visión borrosa, diplopia, fosfenos o amaurosis fugaz.

La afectación vasculítica de las arterias ciliares posteriores produce, además, una neuropatía óptica isquémica.

Desde que se utiliza sistemáticamente la corticoterapia, la frecuencia de complicaciones visuales se ha reducido a la mitad, siendo del 25 al 30%; con una ceguera irreversible, en el 10 a 18% de los casos, aunque estas cifras varían según los estudios^{24,25}.

Se ha descrito, como consecuencia de la afectación vasculítica en el territorio vertebro-basilar, el desarrollo de infartos cerebrales en un 3 a 6% de los pacientes, produciendo cegueras corticales²⁶.

No es raro que, en el momento del diagnóstico, los pacientes presenten **hipoacusia y vértigos** debido a disfunción vestibular. Es importante notar que la clínica vestibular a menudo se recupera con el tratamiento esteroide²⁷.

Por otro lado, la afectación vasculítica de las arterias extracraneales presentan unas manifestaciones clínicas diferentes, como son la **insuficiencia cardíaca, el dolor torácico o la muerte súbita**, debidos a la formación de aneurismas, disección y rotura de las arterias. En personas con ACG es prudente realizar un control periódico, al menos anual, vigilando los factores que predisponen al desarrollo de aneurismas, sobre todo la hipertensión arterial, más comunes en la aorta torácica²⁸. Suelen ocurrir generalmente en el seguimiento de los pacientes, años después del diagnóstico de la ACG y no al inicio de la enfermedad.

En un 10 a 15% de pacientes se presentan síntomas derivados de la estenosis de los grandes vasos, fundamentalmente claudicación intermitente de extremidades²⁹.

La afección de las arterias coronarias y mesentéricas es poco frecuente. Encontramos manifestaciones sistémicas como astenia, anorexia, pérdida de peso y fiebre o febrícula, aunque con menor frecuencia.

Merece especial atención la polimialgia reumática (PMR) que, si bien este síndrome no es una manifestación misma de la enfermedad, está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes con ACG. Cursa con dolor en las cinturas escapular y pelviana que se exacerba con la movilización y rigidez, especialmente matutina.

La presencia de una PMR asociada a la ACG es más común en las formas extracraneales y puede ser la primera manifestación de la ACG. Con frecuencia, pacientes con PMR aparentemente aislada muestran afectación de grandes vasos cuando se realiza una prueba de imagen, como la tomografía axial por emisión de positrones (PET-TC)³⁰⁻³³.

Criterios diagnósticos

Los criterios de clasificación clásicos para la ACG fueron descritos en 1990 por la *American College of Rheumatology*. La presencia de tres o más criterios se considera como asociada a alta posibilidad diagnóstica de ACG:

- Edad mayor a 50 años al inicio de los síntomas.
- Cefalea de reciente aparición o distinta a la existente (con sensibilidad en cuero cabelludo).
- Anomalías en la arteria temporal (dolor o hipersensibilidad a la palpación, disminución o ausencia de pulso)
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) > 50 mm/h en la primera hora.
- Biopsia de la arteria temporal que demuestre vasculitis con predominio de infiltrado mononuclear y formación de granulomas.

El diagnóstico de ACG en Atención Primaria sigue siendo difícil debido a la naturaleza inespecífica de muchos de sus síntomas tempranos similares a otras patologías, siendo una enfermedad infrecuente lo que dificulta que se pueda considerar dentro del diagnóstico diferencial en primera instancia, por ello, el retraso en el diagnóstico no es inusual. La importancia de comprender el alcance del retraso en el diagnóstico y las razones asociadas con el mismo han sido ampliamente investigadas para mejorar la atención a estos pacientes. Prior et al.³⁴ examinaron el tiempo de retraso entre la primera aparición de síntomas relacionados con la ACG y el diagnóstico de confirmación de la misma, encontrando que el retraso medio era de nueve semanas y que la demora, incluso cuando los pacientes presentaban síntomas craneales, era de ocho semanas la cual se alargaba hasta 18 en aquellos con síntomas no craneales. En vista de las consecuencias potencialmente graves de un retraso en el diagnóstico de ACG, dado que la probabilidad de recuperación visual es baja una vez que se ha establecido la ceguera, el reducir este retraso sería evidentemente beneficioso y podría resultar en una disminución de costes para el sistema sanitario³⁵⁻³⁸.

Pruebas complementarias

Se pueden utilizar algunos parámetros clínicos y de imagen:

-Reactantes de fase aguda: la VSG es el biomarcador fundamental para el diagnóstico y monitorización de la ACG. Una VSG mayor a 50 mm/h constituye uno de los criterios diagnósticos, no obstante, un valor de VSG normal no excluye la posibilidad del diagnóstico, ya que se ha descrito que hasta un 20% de pacientes con ACG pueden presentar una VSG menor a 50 mm/h²².

Un estudio que incluyó una serie de 240 personas con ACG clásica confirmada por biopsia mostró valores de hemoglobina inferiores a 12 g/dL, alrededor del 55% de los casos, trombocitosis en casi la mitad de los pacientes y presencia de marcadores de inflamación como la elevación de fosfatasa alcalina, leucocitos, proteína C reactiva, VSG e hipoalbuminemia. La anemia se observó con mayor frecuencia en pacientes sin manifestaciones isquémicas graves y en aquellos con síndrome constitucional o fiebre³⁹.

Confirmando que existe mayor riesgo de complicaciones oculares graves en aquellos individuos con ACG que presentan una VSG entre 70 y 100 mm/h, mientras que con VSG mayor de 100 mm/1^a hora suelen tener menor incidencia de eventos isquémicos visuales⁴⁰.

Métodos de diagnóstico

-Biopsia de la arteria temporal: considerada el patrón oro para el diagnóstico de la ACG. Una biopsia positiva confirma el diagnóstico, mientras que una negativa no puede descartarlo, ya que la inflamación tiende a afectar las arterias de forma segmentaria o parcheada, y esto hace que en ocasiones la biopsia pueda no ser diagnóstica si no se realiza eco-guiada.

Un resultado normal en la biopsia bilateral tiene un valor predictivo negativo del 90%. El rendimiento de la biopsia de la arteria temporal es alto en pacientes con ACG craneal clásica. Sin embargo, es mucho menor y generalmente no superior a un 40% en personas con ACG de predominio extracraneal³¹.

-Ecografía Doppler (eco-D): los primeros estudios con eco-D en sujetos con ACG sugirieron que el signo del halo (un área oscura hipoecogénica alrededor de la pared del vaso debido a edema de la pared vascular) era muy específico de ACG, demostrando una sensibilidad del 77% y una especificidad del 96%. Además de ser de utilidad para guiar la biopsia de la arteria temporal, la presencia de este signo tiene una especificidad del 100% para el diagnóstico de la enfermedad comparado con la biopsia. Además, se sabe que estos hallazgos ecográficos desaparecen tras iniciar el tratamiento, por lo que esta técnica podría ser incluso útil en el seguimiento de estos pacientes.

En personas en las que se sospeche una ACG, un test de imagen temprano como puede ser la eco-D está recomendado por la *European League Against Rheumatism* (EULAR)^{41,42} como criterio a tener en cuenta para el diagnóstico, si bien es verdad que la realización de la prueba de imagen no debe retrasar el inicio del tratamiento. En aquellos casos en los que la sospecha clínica sea elevada y el resultado de la ecografía sea positivo, el diagnóstico de

ACG puede establecerse sin necesidad de pruebas complementarias adicionales.

Por otro lado, ha sido también descrita la utilidad de la ecografía en el estudio de las arterias extracraneales que pueden estar afectadas en la ACG.

Todo esto, junto con fácil disponibilidad de la técnica en algunos de los centros de salud en España y lo barato del procedimiento hace que esta prueba sea recomendada por la EULAR como la primera prueba de imagen indicada en pacientes con sospecha predominante de ACG. Algunos autores defienden la inclusión de los hallazgos ecográficos típicos en los criterios diagnósticos de la enfermedad^{22,43}.

-Otras pruebas: ante la sospecha de afectación de grandes vasos extracraneales se solicitará tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear para valorar la aorta y sus principales ramas, ya que se ha demostrado que un 54% de los individuos diagnosticados de ACG y/o PMR presentan inflamación subclínica de la aorta o sus ramas. La tomografía axial por emisión de positrones (PET/TAC) puede ser útil en pacientes no respondedores al tratamiento con GC o en manifestaciones sistémicas atípicas, permitiendo realizar un diagnóstico precoz de ACG en formas extracraneales^{44–46}.

Diagnóstico diferencial

Deberemos descartar una vasculitis como causa de la enfermedad en aquellos pacientes con cefalea, sobre todo en aquellos que sean de edad avanzada, con cefalea de reciente comienzo o distinta de la habitual y/o que presentan manifestaciones craneales con/sin síndrome constitucional. El diagnóstico de vasculitis será apoyado por la elevación de los biomarcadores y los hallazgos específicos en las pruebas de imagen.

Las patologías que pueden presentarse de forma similar a ACG serían las siguientes:

- Enfermedades virales, tuberculosis o endocarditis infecciosa: pueden presentar poliartalgias en el contexto de la fiebre.
- Neoplasias sólidas o hematológicas: por la presencia de síntomas constitucionales y dolor muscular proximal.
- Bursitis subacromial o artritis reumatoide que pueden afectar las articulaciones proximales, aunque la artritis reumatoide es más típica de pequeñas articulaciones.
- Dermatomiositis y polimiositis.
- Migraña
- Hipotiroidismo ya que puede provocar dolor, rigidez y artralgi. De manera más específica, se puede objetivar en la exploración un entortecimiento de los reflejos tendinosos profundos²³.

Algoritmo diagnóstico

Para simplificar el manejo de estos pacientes y aumentar el grado de sospecha clínica, podemos presentar los siguientes algoritmos descritos en las figuras 1 y 2³¹.

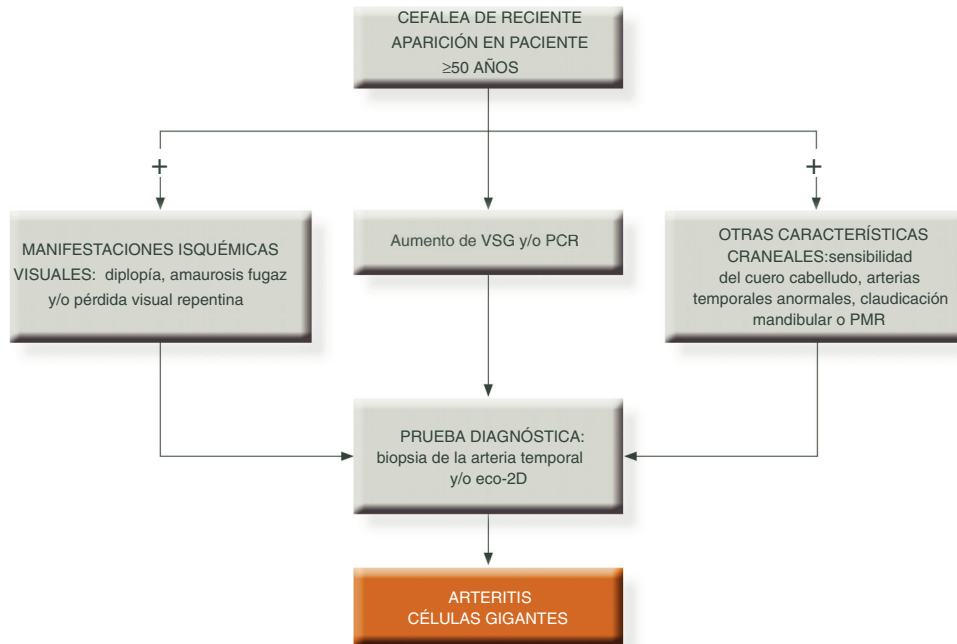


Figura 1 Algoritmo diagnóstico en pacientes con patrón craneal típico.

PCR: proteína c reactiva; PMG: polimialgia reumática; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Fuente: elaboración propia.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es mejorar los síntomas y evitar el riesgo de complicaciones isquémicas graves, sobre todo el desarrollo de ceguera, en particular en personas que se presentan con la forma clásica craneal. En este sentido, si el paciente ya ha sufrido pérdida de visión de un ojo debemos instaurar rápidamente tratamiento con GC a dosis altas para tratar de evitar el desarrollo de ceguera en el ojo contralateral.

Los GC continúan siendo la piedra angular del tratamiento^{47,48}, pero existen otros fármacos como los inmunosupresores o más recientemente terapia biológica que pueden utilizarse para minimizar los efectos adversos de los mismos, pudiendo disminuir más rápidamente los GC y el riesgo de recaídas frecuentes que ocurren a menudo cuando se reduce la dosis, sobre todo cuando se intenta bajar la dosis de prednisona por debajo de 10 mg/día⁴⁹. El algoritmo terapéutico se muestra en la [figura 3](#) y en la [figura 4](#).

1. Glucocorticoides sistémicos:

Los GC son el tratamiento de primera línea por su capacidad para reducir el riesgo de ceguera y producir un rápido alivio de síntomas y signos sistémicos. Además, si se administran a tiempo, pueden prevenir la complicación potencial más temida de la ACG, la pérdida visual permanente⁵⁰⁻⁵².

La dosis de inicio depende de:

- Si el paciente en el momento de la sospecha clínica no presenta asociada alteración visual: administrar prednisona entre 40 a 60 mg/día, vía oral (algunos autores recomiendan una dosis inicial de prednisona de 1 mg/kg/día en dosis única, aunque algunos expertos

sugieren comenzar con dosis dividida en tres tomas cada ocho horas). Después de tres a cuatro semanas se realizará un descenso gradual y progresivo de dosis.

Una pauta práctica es comenzar si el paciente tiene clínica visual con prednisona a razón de 60 mg/día y si no sufre manifestaciones isquémicas graves con 40 mg/día. Después, se reducirá la dosis de forma gradual y progresiva a razón de 5 mg cada dos semanas hasta llegar a una dosis de 20 a 25 mg/día. Más tarde, se bajará la dosis a razón de 2,5 mg cada dos a tres semanas hasta llegar a 10 a 15 mg/día. Al alcanzar una dosis de 10 mg/día debemos ir reduciendo la prednisona todavía más despacio por el mayor riesgo de recaídas de la ACG, realizando una reducción aproximada de alrededor de 1,0 a 1,25 mg/día cada dos a cuatro semanas. Si el individuo experimentase recaída, volveremos a incrementar la dosis hasta aquella previa con la cual estaba libre de síntomas.

- Si el paciente presenta clínica visual, se remitirá a urgencias hospitalarias para iniciar tratamiento con metilprednisolona endovenosa en dosis de 500 a 1.000 mg/día durante tres días para, posteriormente, pasar a prednisona por vía oral en dosis de 60 mg/día^{53,54}.

2. Inmunosupresores ahorradores de esteroides

Puede utilizarse en situaciones en las que se han producido o se anticipan toxicidades relacionadas con los GC. También en pacientes que sufren frecuentes recaídas al reducir la dosis de prednisona. Se considera uno de estos fármacos efectivo, si permite acortar la duración del GC y disminuir, por tanto, los efectos secundarios del mismo. Las opciones actuales más plausibles incluyen el tratamiento biológico con el inhibidor del receptor de IL-6 tocilizumab (TCZ) o con metotrexato (MTX).

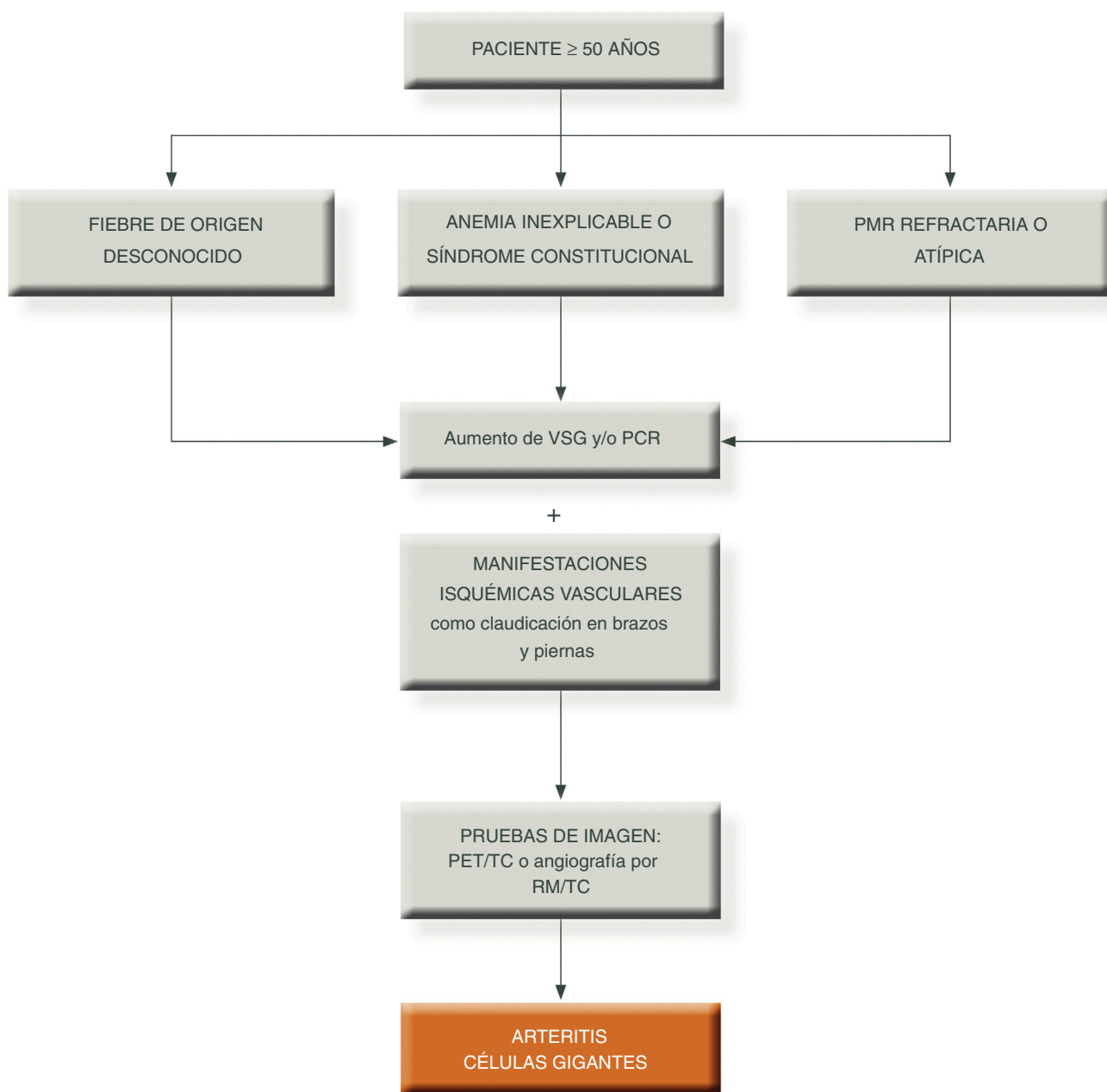


Figura 2 Algoritmo diagnóstico en pacientes con patrón extracraneal típico de vasculitis de grandes vasos. PCR: proteína c reactiva; PET/TAC: tomografía axial por emisión de positrones; PMR: polimialgia reumática; RM/TC: resonancia magnética nuclear; TC: tomografía computarizada; VSG: velocidad de sedimentación globular. Fuente: elaboración propia.

Metotrexato

El MTX es el fármaco inmunosupresor convencional más utilizado en el manejo de la ACG refractaria⁵⁵⁻⁵⁸. Sin embargo, la eficacia de este medicamento en ACG es modesta. Existen varios estudios que muestran que el MTX disminuye el riesgo de recidivas experimentada por las personas con ACG, así como su exposición total a GC. Sin embargo, no avalan su utilización sistemática ya que no hay un beneficio añadido en términos de eficacia y toxicidad. Además, se trata de un fármaco que requiere monitorización estrecha del paciente para detectar posibles efectos secundarios tóxicos.

Tocilizumab

El único tratamiento aprobado actualmente en el manejo de la ACG por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos es el TCZ, antagonista del receptor de la IL-6, citocina importante en la patogénesis de la ACG. Es responsable de la síntesis de la proteína C reactiva en el hígado, activa las células B, aumentado la producción de anticuerpos y estimula la angiogénesis, produciendo un aumento de la permeabilidad vascular⁵⁹. La persistencia de niveles séricos elevados de IL-6 en pacientes tratados con GC sugieren

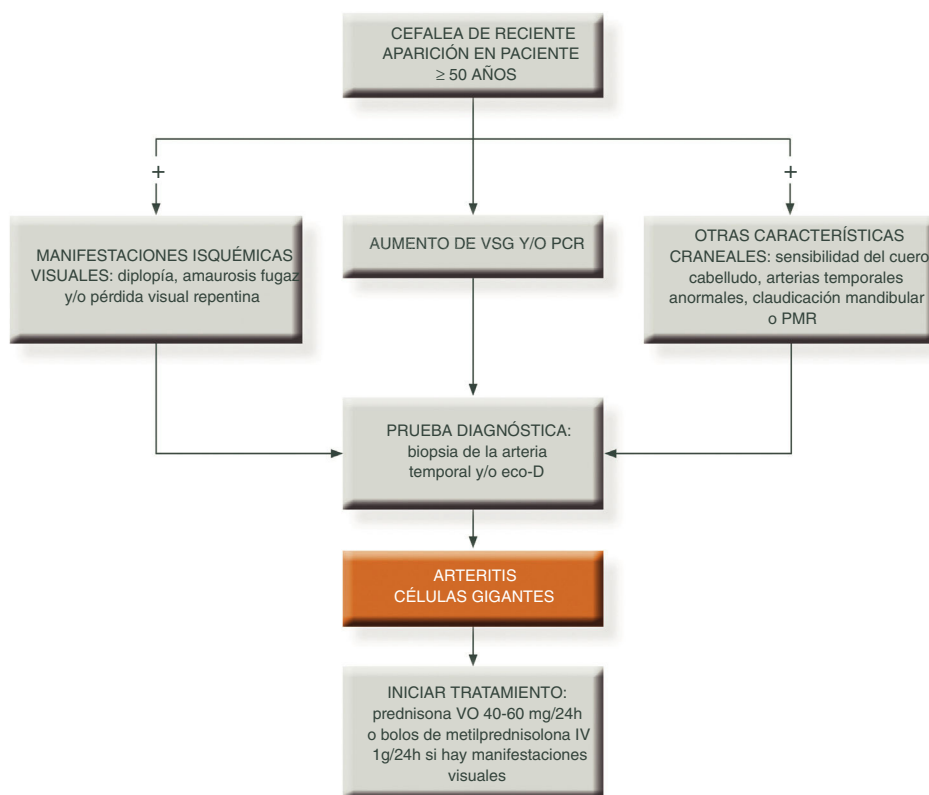


Figura 3 Algoritmo terapéutico.

ECO-D: ecografía Doppler; IV: intravenoso; PCR: proteína c reactiva; PMR: polimialgia reumática; VO: vía oral; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Fuente: elaboración propia.

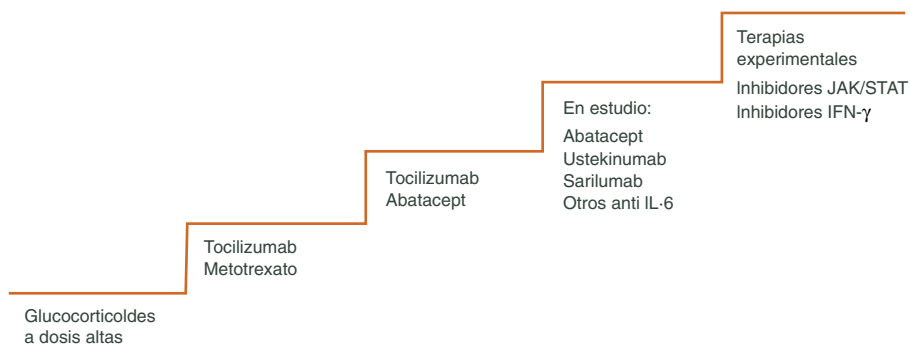


Figura 4 Tratamientos de la arteritis de células gigantes.

IFN- γ : interferón gamma; JAK/STAT: janus cinasa transductores de señales y activador de la transcripción.

Fuente: elaboración propia.

la presencia de actividad inflamatoria activa. La utilización del TCZ como ahorrador de GC se ha empleado en caso de personas con enfermedad recurrente y refractaria⁶⁰. Los resultados de los ensayos clínicos muestran que tras TCZ asociado a un descenso gradual de GC durante un año, los pacientes permanecen en remisión y se requieren dosis inferiores de GC en comparación con su uso aislado⁶¹⁻⁶⁴.

El tratamiento con TCZ tiene efectos secundarios, siendo el más frecuente las infecciones, seguido de reacciones

de hipersensibilidad, hemorragia, perforación gastrointestinal, cánceres, etc. Su uso concomitante con un corticoide aumenta el riesgo de inmunosupresión y, por tanto, de infecciones.

Cabe destacar que este fármaco comercializado en España ha sufrido modificaciones con respecto a su inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud Español, incluyendo la imagen como criterio diagnóstico⁶⁵⁻⁶⁷.

Otras terapias biológicas

En la ACG, los antagonistas del TNF- α son ineficaces o solo parcialmente eficaces^{68,69}.

Existen otros tratamientos que se han propuesto como terapia ahorradora de GC, pero su uso no puede respaldarse debido a su eficacia inferior, toxicidad potencial y falta de estudios. Entre ellos destacan: Abatacept vía subcutánea (SC) o intravenosa (IV)⁷⁰, azatioprina, vía oral (VO) o IV⁷¹, ustekinumab IV o SC⁷², ciclofosfamida, VO o IV⁷³. Con estas terapias la experiencia es escasa y por ahora su eficacia no ha sido refrendada en grandes estudios.

3. Otros tratamientos: antiplaquetarios/anticoagulantes

Un metaanálisis⁷⁴ valoró el efecto de la terapia antiplaquetaria/anticoagulante establecida sobre la aparición de complicaciones isquémicas graves en pacientes con ACG en su evolución y tratamiento con GC. Teniendo en cuenta estos datos, el uso de aspirina podría tener un cierto beneficio marginal para evitar eventos isquémicos una vez realizado el diagnóstico de la ACG sin riesgo hemorrágico asociado.

Recomendaciones

El médico de Atención Primaria debe participar de manera conjunta con el servicio de reumatología en la evolución clínica de la ACG, los objetivos del seguimiento son:

- Detectar precozmente las recaídas,
- controlar la seguridad farmacológica y
- evidenciar secuelas isquémicas

Se recomienda, por tanto, realizar:

A) Seguimiento:

- Mensual durante los primeros seis meses de tratamiento.
- En cada visita, a los pacientes se debe realizar una anamnesis rutinaria sobre los síntomas craneales, así como de cualquier síntoma nuevo o empeoramiento de los mismos, individualizando los intervalos de citas, analíticas y descenso de dosis de GC.

B) Prevención de efectos secundarios del tratamiento:

- **Glucocorticoides:** vigilar la osteoporosis/gastropatías inducida por GC, recomendando tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o con antagonistas H₂, según valoración de riesgo de sangrado hasta que se alcancen dosis de corticoides de 10 mg/día así como suplementos de calcio/vitamina D y bifosfonatos, según tiempo y valoración de riesgo de fracturas, aparición o empeoramiento de diabetes tipo 2, hipertensión arterial, cataratas, glaucoma, atrofia muscular y el aumento del riesgo de infecciones oportunistas^{75,76}.
- **Metotrexato:** se debe controlar la toma de ácido fólico de forma coadyuvante, monitorizar con analítica mensual la función renal, enzimas hepáticas y hemograma⁷⁷.
- **Tocilizumab:** vigilar la aparición de infecciones, insuficiencia cardíaca y citopenia grave. Es recomendable el

control analítico con hemograma y bioquímica (incluyendo perfil hepático) mensual durante los primeros tres meses⁷⁸.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Appendix A. Integrantes de Grupo de Trabajo Vasculopatías SEMERGEN

Aguado Castaño, Ana Carlota. Centro de Salud Babel, Alicante.

Aicart Bort, María Dolores. Centro de Salud Rafalafena, Castellón.

Babiano Fernández, Miguel Ángel. Centro de Salud Almadrén, Ciudad Real.

Caballer Rodilla, Julia. Centro de Salud El Restón, Madrid.

Cabrera Ferriols, María Ángeles. Centro de Salud San Vicente del Raspeig, Alicante.

Carrasco Carrasco, Eduardo. Centro de Salud de Abarán, Murcia.

Frías Vargas, Manuel. Centro de Salud Comillas, Madrid.

Fuertes Domínguez, Diana. Centro de Salud Cervera de Pisuerga, Palencia.

García Fernández, Pedro. Centro de Salud Nueva Málaga, Málaga.

García Lerín, Aurora. Centro de Salud Almendrales, Madrid.

Gil Gil, Inés. Centro de Salud Vielha, Lleida.

García Vallejo, Olga. Centro de Salud Comillas, Madrid.

López Téllez, Antonio. Centro de Salud Puerta Blanca, Málaga.

Mayorga Criado, Alberto. Centro de Salud Llefia, Badalona

Peiró Morant, Juan. Centro de Salud Ponent, Islas Baleares.

Perdomo García, Frank J. Urgencias, Hospital La Paz, Madrid.

Piera Carbonell, Ana. Centro de Salud Luanco-Gozón, SESP, Asturias.

Pietrosanto, Teresa. Centro de Salud San Vicente del Raspeig, Alicante.

Ramírez Torres, José Manuel. Centro de Salud Puerta Blanca, Málaga.

Robledo Orduña, Carlos. Centro de Salud San Vicente del Raspeig I, Alicante.

Vázquez Gómez, Natividad. Centro de Salud Auxiliar Moncófar, Castellón.

Bibliografía

1. González-Gay M, Ortego-Jurado M, Ercole L, Ortego-Centeno N. Giant cell arteritis: is the clinical spectrum of the disease changing? *BMC Geriatrics*. 2019;19:200. <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-019-1225-9>.

2. Ceccato F, Paira S. Compromiso de grandes vasos en arteritis de células gigantes. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2005;6:53–63.
3. Koster M, Matteson E, Warrington K. Large-vessel giant cell arteritis: diagnosis, monitoring and management. *Rheumatology*. 2018;57:ii32–42.
4. Crowson C, Matteson E. Contemporary prevalence estimates for giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica, 2015. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:253–6.
5. Lee J, Naguwa S, Cheema G, Gershwin M. The geo-epidemiology of temporal (giant cell) arteritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008;35:88–95.
6. González-Gay MA, García-Porrúa C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27:729–49, [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70232-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70232-5).
7. González-Gay MA, Miranda-Filloo JA, López-Díaz MJ, Pérez-Alvárez R, González-Juanatey C, Sánchez-Andrade A, et al. Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:61–8, <http://dx.doi.org/10.1097/md.0b013e31803d1764>.
8. Hill CL, Black RJ, Nossent JC, Ruediger C, Nguyen L, Ninan JV, et al. Risk of mortality in patients with giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46:513–9.
9. Schwedt TJ, Dodick DW, Caselli RJ. Giant cell arteritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10:415–20.
10. Cid-Xutglà MC, Hernández-Rodríguez J. Vasculitis. En: Rozman-Borstnar C, Cardellach F, editors. *Farraeras Rozman. Medicina Interna*, 1, 19ª Ed. España: Elsevier; 2020. p. 1057–72.
11. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis: is there over-utilization? *Arthritis Rheum*. 1990;33:1122–8.
12. Ostberg G. On arteritis with special reference to polymyalgia arteritica. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl*. 1973;237:1–59.
13. González-Gay MA, Vázquez-Rodríguez TR, López-Díaz MJ, Miranda-Filloo JA, González-Juanatey C, Martín J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1454–61.
14. Hernández-Rodríguez J, Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Alba MA, Cid Xutglà MC. Vasculitis sistémicas Vasculitis de gran vaso: arteritis de células gigantes y arteritis de Takayasu. Arteritis de pequeño vaso: vasculitis crioglobulinémica y vasculitis por IgA. La abreviatura correcta es: *Medicine (Barc.)*. 2017;12:1690–703.
15. Younger DS. Giant Cell Arteritis. *Neurol Clin*. 2019;37:335–44.
16. Acosta-Mérida A, Francisco Hernández F. Diagnóstico y tratamiento de una arteritis temporal en urgencias. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2012;13:134–41.
17. Ciccía F, Rizzo A, Ferrante A, Guggino G, Croci S, Cavazza A, et al. New insights into the pathogenesis of giant cell arteritis. *Autoimmun Rev*. 2017;16:675–83.
18. Weyand C, Goronzy J. Clinical practice Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med*. 2014;371:50–7.
19. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:731–40.
20. Pfeil A, Oelzner P, Hellmann P. The Treatment of Giant Cell Arteritis in Different Clinical Settings. *Front Immunol*. 2019;9:3129, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.03129>.
21. González-Gay MA, Pina T, Prieto-Peña D, Calderón-Goercke M, Gualillo O, Castañeda S. Treatment of giant cell arteritis. *Biochem Pharmacol*. 2019;165:230–9.
22. Villa I, Aguado-Bilbao M, Martínez-Taboada VM. Avances en el diagnóstico de las vasculitis de vasos de gran calibre: identificación de biomarcadores y estudios de imagen. *Reumatol Clin*. 2011;7:S22–7.
23. González-Tobías D, Zamora-Sánchez MV. Polimialgia reumática Arteritis de Horton. *AMF*. 2019;15:640–7.
24. González-Gay MA, Barros S, López-Díaz MJ, García-Porrúa C, Sánchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:269–76.
25. Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment. *Autoimmun Rev*. 2012;11:A544–54.
26. González-Gay MA, Vázquez-Rodríguez TR, Gómez-Acebo I, Pego-Reigosa R, López-Díaz MJ, Vázquez-Triñanes MC, et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:227–35, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3181af4518>.
27. Amor-Dorado JC, Llorca J, García-Porrúa C, Costa C, Pérez-Fernández N, González-Gay MA. Audio-vestibular manifestations in giant cell arteritis: a prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:13–26, <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200301000-00002>.
28. González-Gay MA, García-Porrúa C, Piñeiro A, Pego-Reigosa R, Llorca J, Hunder GG. Aortic aneurysm and dissection in patients with biopsy-proven giant cell arteritis from northwestern Spain: a population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:335–41, <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000145366.40805.f8>.
29. González-Gay MA, Prieto-Peña D, Calderón-Goercke M, Atienza-Mateo B, Castañeda S. Giant cell arteritis: more than a cranial disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:15–7.
30. González-Gay MA, Rubiera G, Piñeiro A, García-Porrúa C, Pego-Reigosa R, González-Juanatey C, et al. Ischemic heart disease in patients from Northwest Spain with biopsy proven giant cell arteritis. A population based study. *J Rheumatol*. 2005;32:502–6.
31. González-Gay MA, Prieto-Peña D, Martínez-Rodríguez I, Calderón-Goercke M, Banzo I, Blanco R, et al. Early Large Vessel Systemic Vasculitis in Adults. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33:101424, <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2019.06.006>.
32. Salvarani C, Della Bella C, Cimino L, Macchioni P, Formisano D, Bajocchi G, et al. Risk factors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:250–3.
33. González-Gay MA, Matteson EL, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. *Lancet*. 2017;390:1700–12, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31825-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31825-1).
34. Prior JA, Ranjbar H, Belcher J, Mackie SL, Helliwell T, Liddl J, et al. Diagnostic delay for giant cell arteritis—a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2017;15:120.
35. Samson M, Ornetti P, Bonnotte B. Arteritis de células gigantes (enfermedad de Horton) - Seudopoliartritis rizomélica. *EMC - Tratado de medicina*. 2019;23:1–10.
36. González-Gay M, García-Porrúa C, Llorca J, Hajeer A, Brañas F, Dababneh A, et al. Visual Manifestations of Giant Cell Arteritis: Trends and Clinical Spectrum in 161 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:283–92.
37. González-Gay MA, Blanco R, Rodríguez-Valverde V, Martínez-Taboada VM, Delgado-Rodríguez M, Figueroa M, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1497–504.
38. González-Gay MA, Castañeda S, Llorca J. Giant cell arteritis: Visual loss is our major concern. *J Rheumatol*. 2016;43:1458–61.
39. González-Gay MA, López-Díaz MJ, Barros S, García-Porrúa C, Sánchez-Andrade A, Paz-Carreira J, et al. Giant cell arteritis: laboratory tests at the time of diagnosis in a

- series of 240 patients. *Medicine* (Baltimore). 2005;84:277–90, <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000180043.19285.54>.
40. López-Díaz MJ, Llorca J, González-Juanatey C, Peña-Sagredo JL, Martín J, Gonzalez-Gay MA. The erythrocyte sedimentation rate is associated with the development of visual complications in biopsy-proven giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38:116–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.10.014>.
 41. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, Falzon Louise, Schmidt WA, Ramiro S. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD Open*. 2018;4:e000612, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000612>.
 42. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besoon FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:636–43.
 43. Calamia KT, Matterson EL, Mazlumzadeh, Michel CJ, Mertz LE, Hunder GG. Trends in the use of temporal artery biopsy for the diagnosis of giant cell arteritis: experience in 2539 patients at 3 centers over 11 years (abstract). *Arthritis Rheum*. 2005;52:S221.
 44. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al. European Vasculitis Study Group EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:318–23.
 45. Matteson EL, Buttgerit F, Dejaco C, Dasgupta B. Glucocorticoids for management of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:75–90.
 46. Prieto-Peña D, Martínez-Rodríguez I, Loricera J, Banzo I, Calderón-Goercke M, Calvo-Río V, et al. Predictors of positive 18F-FDG PET/CT-scan for large vessel vasculitis in patients with persistent polymyalgia rheumatica. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48:720–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.05.007>.
 47. González-Gay MA, Pina T. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: an update. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:64–7.
 48. Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review. *J Am Med Assoc*. 2016;315:2442–58.
 49. Martínez-Lado L, Calviño-Díaz C, Piñeiro A, Dierssen T, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Filloyet JA, et al. Relapses and recurrences in giant cell arteritis: a population-based study of patients with biopsy-proven disease from northwestern Spain. *Medicine* (Baltimore). 2011;90:186–93, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e31821c4fad>.
 50. Neshar G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Neshar R, Rubinow A, et al. Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine* (Baltimore). 2004;83:114–22, <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.a.22090>.
 51. Weyand CM, Gorozny JJ. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med*. 2003;139:505–15.
 52. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, Consonni D, Cantini F, Bajocchi G, et al. Risk factors for visual loss in an Italian population based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2005;53:293–7, <http://dx.doi.org/10.1002/art.21075>.
 53. Warrington KJ. Giant cell arteritis BMJ Best Practice [sede Web]. London: BMJ Publishing Group Limited; 2018. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/177>.
 54. Docken WP. Treatment of giant cell arteritis. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-giant-cell-arteritis>.
 55. González-Gay MA, Pina T, Prieto-Peña D, Calderon-Goercke M, Blanco R, Castañeda S. Current and emerging diagnosis tools and therapeutics for giant cell arteritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14:593–605.
 56. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:318–23.
 57. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalleyet MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2789–97, <http://dx.doi.org/10.1002/art.22754>.
 58. Ponte C, Martins-Martinho J, Luqmani RA. Diagnosis of giant cell arteritis. *Rheumatology* (Oxford). 2020;59:iii5–16.
 59. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, et al. 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.
 60. García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Espigol-Frigole G, Prieto-González S, Butjosa M, Segarra M, et al. Clinical relevance of persistently elevated circulating cytokines (tumor necrosis factor alpha and interleukin-6) in the long-term follow up of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2010;62:835–41.
 61. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1921.
 62. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317.
 63. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Castañeda S, Mera A, Pérez-Pampín E, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:717–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.12.005>.
 64. Calderón-Goercke M, Loricera J, Aldasoro V, Castañeda S, Villa I, Humbria A, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis Observational, open-label multicenter study of 134 patients in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:126–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.01.003>.
 65. Prescrire Rédaction. “Méthotrexate” + “tocilizumab”. Interactions médicamenteuses. *Rev Prescrire*. 2019;39:177–9.
 66. Prescrire Rédaction. Tocilizumab SC et polyarthrite rhumatoïde: pas de comparaison directeau rituximab. *Rev Prescrire*. 2015;35:660.
 67. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Suplemento del Nomenclátor oficial de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, 2020. [actualizado 1 Abr 2020; citado 21 May 2020]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/>.
 68. Yates M, Loke YK, Watts RA, MacGregor AJ. Prednisolone combined with adjunctive immunosuppression is not superior to prednisolone alone in terms of efficacy and safety in giant cell arteritis: meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014;33:227–36, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-013-2384-2>.
 69. Kreiner F, Galbo H. Effect of etanercept in polymyalgia rheumatica: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R176, <http://dx.doi.org/10.1186/ar3140>.
 70. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4lg) for the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:837–45.
 71. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:136–8.
 72. Conway R, O’Neill L, O’Flynn E, Gallagher P, McCarthy GM, Murphy CC, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1578.

73. Quartuccio L, Maset M, De Maglio G, Pontarini E, Fabris M, Mansutti E, et al. Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1677–86.
74. Martínez-Taboada VM, López-Hoyos M, Narváez J, Muñoz-Cacho P. Effect of antiplatelet/anticoagulant therapy on severe ischemic complications in patients with giant cell arteritis: a cumulative meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:788–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.02.006>.
75. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O’Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum*. 2003;49:703, <http://dx.doi.org/10.1002/art.11388>.
76. Shbeeb I, Challah D, Raheel S, Crowson CS1, Matteson EL. Comparable rates of Glucocorticoid Associated Adverse Events in Patients with Polymyalgia Rheumatica and Comorbidities in the General Population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:643–7.
77. Hernández-Baldizón S. ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide? *Reumatol Clin*. 2012;8:42–5.
78. Gómez-Reino J, Lozano E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011;7:284–98.