



## SECCIÓN MEDICINA VASCULAR. MESA REDONDA: ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA VASCULAR — ANGIOLOGÍA

### Tratamiento médico de las arteritis inflamatorias

A. Hidalgo-Conde<sup>a</sup>, M. Abarca-Costalago<sup>a,b</sup> y P. Valdivielso<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>b</sup>Departamento de Medicina y Dermatología, Universidad de Málaga, Málaga, España

Las vasculitis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la aparición de infiltrados inflamatorios en la pared de los vasos; por lo general tienen un curso subagudo o crónico, generan una merma en la calidad de vida del paciente, requieren con frecuencia ingresos hospitalarios y, en ocasiones, potencialmente ponen en peligro la vida. Aunque los tratamientos inmunosupresores han modificado el curso natural de estas enfermedades, no están exentos de complicaciones y en no pocas ocasiones, las recaídas de la enfermedad o la refractariedad a los mismos requieren de costosas terapias biológicas. Este capítulo revisa los aspectos médicos más relevantes de las vasculitis que, por frecuencia, son del interés del angiólogo y cirujano vascular.

#### Introducción

Las vasculitis se definen con la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos. La afectación de un determinado tamaño del vaso, tipo y localización da lugar a los diferentes tipos de vasculitis. Clásicamente se han dividido en función del tamaño del vaso afectado, y así en 1994<sup>1</sup> se estableció la primera clasificación, que posteriormente se modificó para añadir la presencia o ausencia de anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilo (ANCA), y más recientemente la International Chapel Hill Consensus Conference (CHCC), en 2012, ha revisado estos criterios<sup>2</sup> y se han modificado terminologías que pudieran resultar erróneas. La tabla 1 y la figura 1 resumen la clasificación actual de las vasculitis, respecto del

Tabla 1

| Afectación vascular | Entidades  | Modelos  |
|---------------------|--|--|
| A. de grandes vasos | A. células gigantes<br>A. de Takayasu  |  |
| A. mediano vaso     | Poliarteritis nodosa<br>Enf. de Kawasaki   |  |
| A. de pequeño vaso  | Vasculitis asociadas a ANCA<br>V. asociadas a inmunocomplejos<br><br>V. de vasos variables<br>V. de un solo órgano<br>V. secundarias a conectivopatías<br>Miscelánea | Churg-Strauss<br>Wegener<br>PAN microscópica<br>P de Schönlein-Henoch<br>V anti MBG<br>V. crioglobulinémica<br>Vasculitis urticariana<br>hiocomplementémica<br>E. de Behcet<br>S. de Cogan<br>V. leucocitoclástica<br>V. primaria del SNC<br><br>VHB<br>VHC<br>Sífilis<br>Fármacos<br>Neoplasias |

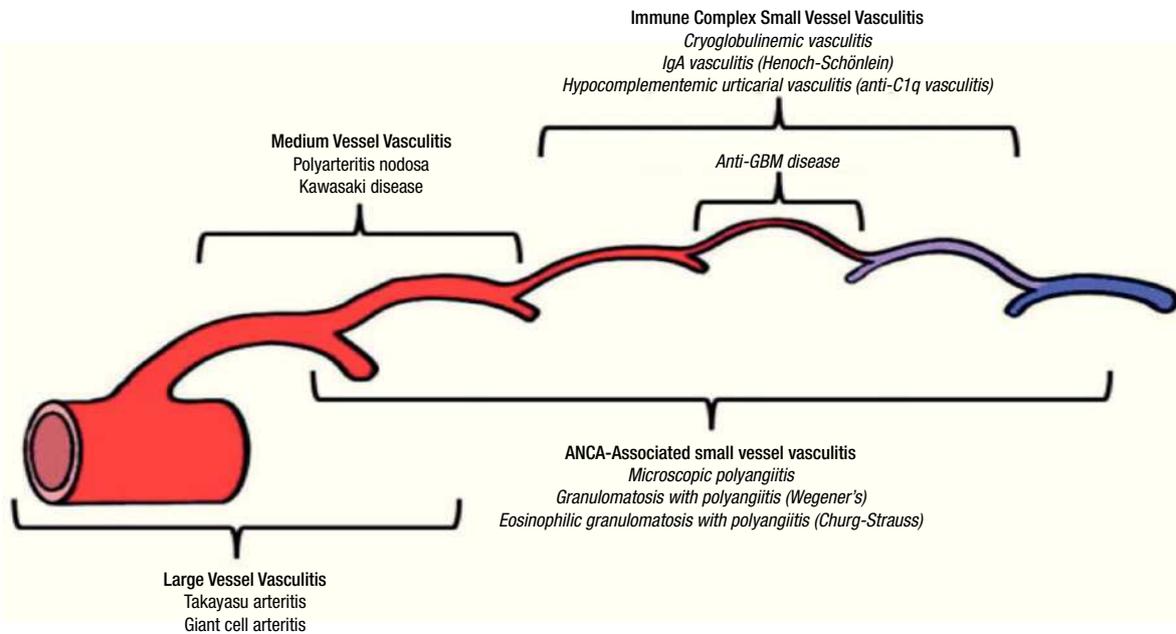


Figura 1 Clasificación de las vasculitis respecto del tamaño del vaso afecto.

tamaño del vaso afecto, la histología de las lesiones y las condiciones clínicas que con mayor frecuencia se asocian.

Un mayor conocimiento de las manifestaciones de la enfermedad y una generalización de los métodos diagnósticos hacen que la incidencia de las vasculitis esté aumentando en países del hemisferio norte y también, para el caso de la arteritis de células gigantes, en nuestro país. En Europa y en Estados Unidos la prevalencia estimada es de unos 200 casos por 100.000 habitantes, con una incidencia de 20-30 casos por 100.000 habitantes, aunque estas cifras son mayores en el norte de Europa que para países del área mediterránea<sup>3-5</sup>.

El tratamiento de la fase aguda de las vasculitis, en general, se basa fundamentalmente en tratamiento esteroideo e inmunosupresor, continuando posteriormente con este último como fármaco de mantenimiento.

En esta revisión nos vamos a centrar en las vasculitis que afectan a vaso de gran calibre, concretamente en la arteritis de células gigantes y arteritis de Takayasu. Además hablaremos de la enfermedad de Beçhet, ya que es una vasculitis que afecta a vasos de diferentes tamaños y a pesar de que sus manifestaciones más frecuentes son las mucosas y cutáneas, puede originar complicaciones vasculares importantes.

### Arteritis de células gigantes

Constituye la vasculitis más frecuente en la edad adulta. Es más frecuente en personas de más de 50 años, mujeres y en individuos de raza caucásica. Tiene una incidencia anual en el área mediterránea de 10/100.000 habitantes.

Es una vasculitis sistémica que afecta a la lámina elástica de las arterias de gran y mediano calibre. También recibe el nombre de arteritis de Horton o arteritis de la temporal, por ser la arteria más frecuentemente afectada junto con la oftálmica y la arteria ciliar posterior. Cada vez es más fre-

cuente la afectación de la aorta y sus ramas fundamentalmente a nivel de extremidades superiores (subclavia, axilar y arteria braquial proximal), siendo la afectación de las ilíacas, femorales y poplíteas menos frecuentes<sup>6</sup>. La afectación de los vasos ocasiona una hiperplasia intimal que produce estenosis y oclusión produciendo síntomas de isquemia. Sin embargo, cuando afecta a la aorta y sus ramas, no causa obstrucción, sino dilatación y formación de aneurisma que pueden llevar a la disección o ruptura.

La forma de presentación más habitual es la que traduce la isquemia de la arteria carótida extracraneal: cefalea, hiperestesia de cuero cabelludo y claudicación mandibular. En el 30% de los casos, por afectación de la arteria oftálmica, tenemos la más temible complicación: pérdida de visión que se puede presentar en forma de amaurosis fugax uni o bilateral o pérdida de visión permanente.

La afectación de la aorta y sus ramas suele ser silente o manifestarse como respuesta inflamatoria sistémica, incluyendo la fiebre de origen desconocido<sup>7</sup>. Con frecuencia su afectación pasa desapercibida y se diagnostica como hallazgo casual de aneurismas o en complicaciones catastróficas como disección aórtica o rotura de aneurismas. Gracias al desarrollo del PET y la RMN se hace un diagnóstico precoz de la afectación de aorta y sus ramas<sup>8</sup>.

El diagnóstico se basa en datos clínicos y anatomopatológicos. En la tabla 2 podemos observar los criterios clásicos. La presencia de 3 de los 5 criterios se asocia con una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 91,2%<sup>9</sup>.

En los casos de afectación de grandes vasos (que no incluya temporal) el diagnóstico no se puede establecer por biopsia, y en esos casos son necesarias otras pruebas de imagen como es el caso de la angiografía, tomografía (TAC), resonancia magnética (RMN) o tomografía por emisión de positrones (PET). Así, en pacientes con presentaciones atípicas o biopsia temporal bilateral negativa, el PET sería la técnica de elección<sup>10</sup>.

**Tabla 2** Criterios diagnósticos de la arteritis de células gigantes según el *American College of Rheumatism*

| Arteritis de células gigantes   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Edad <math>\geq</math> 50 años</li> <li>● Cefalea de reciente aparición o nueva localización</li> <li>● Arterias temporales dolorosas y engrosadas a la palpación o disminución de pulso (no relacionado con aterosclerosis)</li> <li>● VSG <math>\geq</math> 50 mm/h</li> <li>● Biopsia con datos de vasculitis con predominio de infiltración de mononucleares o inflamación granulomatosa con <i>células gigantes multinucleadas</i></li> </ul> |

## Tratamiento

### Afectación de arterias craneales

- Los esteroides a dosis altas es el tratamiento de elección a dosis de 1 mg/kg/día.
- Deben iniciarse tan pronto como se sospeche y la biopsia no debe demorar el inicio del tratamiento esteroideo, pudiéndose realizar la misma hasta en 1-2 semanas después del inicio del tratamiento.
- En casos de afectación ocular, se recomienda para la remisión pulsos de metilprednisolona de 1g/día durante 3 días y posteriormente prednisona 40-60 mg/día durante 4 semanas y a partir de ahí iniciar reducción. A pesar de ello, en muchas ocasiones la afectación ocular no es reversible, de ahí la importancia del diagnóstico precoz. Este es el motivo por el cual no está aprobado por todos el uso de bolos de esteroides para la afectación ocular<sup>11</sup>. En contra de lo que pudiera parecer, ni el aumento del conteo de plaquetas con la progresión de la enfermedad ni la posterior reducción de las mismas con el uso de los esteroides guarda relación con la aparición de afectación de la arteria oftálmica<sup>12</sup>.
- A las 2-4 semanas, si los síntomas han desaparecido se debe iniciar el descenso progresivo de esteroides.
- El tratamiento esteroideo de mantenimiento a bajas dosis (10-15 mg/día) se debe mantener 1-2 años.
- Además se recomienda el uso de aspirina a dosis bajas para evitar los eventos isquémicos cardiovasculares o cerebrovasculares<sup>13,14</sup>.
- Un 40-50% de pacientes recidivan al disminuir los esteroides (sobre todo al disminuir de 10 mg/día) o suspenderlo. En estos casos se recomienda utilizar un inmunosupresor<sup>14,15</sup>:
  - Metotrexato semanal a dosis de 7,5-15 mg.
  - Azatioprina a dosis de 2-2,5 mg/kg/día.
  - En casos resistentes: tratamiento biológico.
- Ciclofosfamida: en un estudio de 19 pacientes resistentes a esteroides<sup>16</sup>, se alcanzó la remisión en 12 de 13 pacientes a los 6-12 meses tras completar el tratamiento con ciclofosfamida oral.
- AntiTNF: no está claro su beneficio a largo plazo.
- Infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico).

- Etanercept (proteína de fusión contra el receptor soluble p75 del TNF alfa).
- Adalimumab (anticuerpo monoclonal humano): solo hay descritos casos aislados.
- AntiCD20: rituximab: solo hay descritos casos aislados.
- Anti-receptor Il-6: tocilizumab. En un estudio publicado en 2012<sup>17</sup> se incluían 7 pacientes con arteritis de la temporal y 2 pacientes con arteritis de Takayasu resistentes a tratamiento convencional y se trataron durante una media de 7,8 meses con 8 mg/kg de tocilizumab intravenoso mensualmente, encontrándose una mejoría a los 8-12 meses del tratamiento y una remisión en todos los pacientes.

### Afectación de arterias de gran tamaño

- La afectación de arterias de gran tamaño suele aparecer tiempo después de iniciar el tratamiento esteroideo.
- La disección aórtica puede aparecer como complicación temprana, a los 1,1 años tras el diagnóstico de arteritis de la temporal<sup>18</sup>, lo que sugiere que el tratamiento esteroideo es insuficiente para prevenir la afectación de arterias de gran tamaño.
- La formación de aneurismas, es más frecuente encontrarla como complicación a largo plazo. Así, en un estudio retrospectivo, la mediana desde el diagnóstico de la arteritis hasta el diagnóstico de aneurisma torácico o abdominal fue de 10,9 a 6,3 años, respectivamente<sup>18</sup>.
- No se conocen factores pronósticos para el desarrollo de complicaciones precoces ni tardías de la arteritis de la temporal

## Arteritis de Takayasu

Aunque tiene una distribución mundial, es más frecuente en Japón, Asia, África y Latinoamérica que en Norteamérica o Europa. Afecta con más frecuencia a mujeres (8:1) y fundamentalmente a menores de 40 años.

Afecta principalmente a grandes vasos como la aorta y sus ramas principales incluyendo las arterias coronarias y pulmonares. Se produce una inflamación y proliferación intimal que condiciona lesiones estenóticas u oclusivas, provocando dilataciones aneurismáticas.

Las manifestaciones clínicas están caracterizadas por el desarrollo de síntomas generales, afectación de extremidades con ausencia de pulso, carotidinia, cefalea o amaurosis. Además, en función del órgano afecto puede complicarse con insuficiencia renal, eventos vasculares cerebrales, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o rotura de aneurismas.

Con fines diagnósticos, la EULAR recomienda la exploración del árbol vascular en casos de sospecha de arteritis de Takayasu mediante angiografía magnética o PET (14).

### Tratamiento

- La mayoría de las series utilizan esteroides a dosis de 1 mg/kg durante 4 semanas con dosis descendente posterior, si bien no está clara la utilización de bolos de esteroides. Para las recaídas se aconseja incrementar la dosis 10 mg por encima de la mínima y asociar un inmunosupresor<sup>14,15</sup>:

- Azatioprina: 2-2,5 mg/kg/día.
- Metotrexato: 7,5-25 mg/semanal.
- Ciclofosfamida: 2 mg/kg/día.
- Micofenolato mofetil: 2 g/día.

El 40-80% de los pacientes requieren inmunosupresores para conseguir la remisión o mantenerla, con una duración no determinada, pero en general de unos 2 años. Los casos refractarios pueden ser tratados con terapias biológicas.

- Anti-TNF.
  - Infliximab.
  - Etanercept.
- Antireceptor IL-6.
  - Tocilizumab<sup>17</sup>.
- En caso de necesitar cirugía reparadora, esta debe hacerse cuando no haya ningún dato de actividad de la enfermedad<sup>14,15</sup>.

## Enfermedad de Beçhet

La enfermedad de Beçhet es una vasculitis que afecta a los vasos de cualquier tamaño y tanto al sistema arterial como venoso. Sus manifestaciones clínicas más frecuentes son la aparición de aftas orales y genitales, lesiones cutáneas del tipo foliculitis y eritema nodoso, y afectación ocular definida por uveítis. De forma menos frecuente también puede afectar al sistema digestivo, sistema nervioso, artritis y sistema vascular.

Cuando afecta al sistema vascular<sup>19</sup> puede hacerlo en forma de tromboflebitis superficial, trombosis profunda o en forma de arteritis. Podemos dividirla en<sup>20</sup>:

1. Vasculitis arterial sistémica. Poco frecuente, ocurre en 1-7% de los pacientes<sup>20</sup>. Se han descrito casos de aneurismas, siendo la localización más habitual, y podemos encontrar la aórtica seguida de la femoral sin que las estenosis u oclusiones sean excepcionales<sup>21</sup>.
2. Oclusión venosa en forma de trombosis que pueden estar localizadas a cualquier nivel, tanto del territorio periférico, hepático y suprahepático como cerebral, portal o pulmonar con embolismo.
3. Varices. En cuanto al tratamiento de la afectación vascular en el Beçhet, podemos distinguir:
  - Fenómenos vasculíticos. Se utiliza tratamiento combinado de esteroides e inmunosupresores que variará en función de la gravedad del cuadro (ciclofosfamida, infliximab, azatioprina y ciclosporina)<sup>22</sup>. Así, en el caso de aneurismas pulmonares, se aconseja un tratamiento de inducción con ciclofosfamida intravenosa seguido de un tratamiento de mantenimiento con azatioprina. En 1995 se publicó un artículo con 25 pacientes<sup>23</sup> que presentaban afectación arterial por enfermedad de Beçhet y se vió que la presencia de aneurismas empeoraba el pronóstico y que la com-

binación de esteroides e inmunosupresores (ciclofosfamida) mejoraba el mismo.

El tratamiento quirúrgico en las complicaciones vasculares es fundamental, siempre y cuando no haya actividad (preferiblemente en los últimos 6 meses).

En un estudio publicado en 2012, de 25 pacientes con afectación arterial no pulmonar<sup>24</sup>, se incluían 23 aneurismas y 2 oclusiones. El tratamiento quirúrgico es satisfactorio siempre y cuando el tratamiento inmunosupresor se utilice antes y después de la cirugía para evitar reactivación de la enfermedad de Beçhet.

- Tromboflebitis superficial. Se asocia al tratamiento inmunosupresor además de antiagregación<sup>22</sup>.
- Trombosis venosas profundas. La asociación al tratamiento inmunosupresor de anticoagulación no está del todo clara. En general, se recomienda descartando previamente la presencia de aneurisma, fundamentalmente pulmonares, por el riesgo de hemorragias. Sin embargo, la EULAR no recomienda de forma general anticoagular a estos pacientes<sup>22</sup>.

## Efectos adversos de los esteroides

Los efectos adversos de los esteroides son múltiples. A corto plazo provocan ganancia de peso, intolerancia a la glucosa y diabetes, y también hipertensión. A largo plazo son más frecuentes las infecciones oportunistas y la osteoporosis y necrosis de caderas. De ahí que cuando se inicia el tratamiento esteroideo, en especial cuando es de larga duración (en general, en todas las vasculitis), sea usual asociar un inmunosupresor para ahorrar esteroides. Igualmente, en los tratamientos esteroideos se aconseja el tratamiento concomitante con calcio y vitamina D. Las necesidades de calcio son 1.200 mg de calcio al día y 800 UI de vitamina D al día. Se recomienda en todos los pacientes que van a tomar esteroides durante más de 3 meses y que no toman en su dieta esas cantidades. El uso de bifosfonatos es quizás más controvertido y se reserva para el tratamiento de la osteoporosis establecida.

## Bibliografía

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187-92.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
3. 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.
4. Richards BL, March L, Gabriel SE. Epidemiology of large-vessel vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 24. Netherlands: 2010. Published by Elsevier Ltd; 2010. p. 871-83.
5. González-Gay MA, García-Porrua C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:729-49.
6. Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment.

- Autoimmun Rev. 11. Netherlands: 2012 Elsevier B.V; 2012. p. A544-54.
7. Czihal M, Tato F, Forster S, Rademacher A, Schulze-Koops H, Hoffmann U. Fever of unknown origin as initial manifestation of large vessel giant cell arteritis: diagnosis by colour-coded sonography and 18-FDG-PET. *Clin Exp Rheumatol*. 28. Italy; 2010. p. 549-52.
  8. Tsai TY-E, Massasso D, Sharma P, Crozier J. Taking PET for a Walk – an Unusual Cause of Bilateral Leg Claudication. *J Rheumatol*. 2010;37:877-9.
  9. 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. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1122-8.
  10. Lehmann P, Buchtala S, Achajew N, Haerle P, Ehrenstein B, Lighvani H, et al. 18F-FDG PET as a diagnostic procedure in large vessel vasculitis—a controlled, blinded re-examination of routine PET scans. *Clin Rheumatol*. 2011;30:37-42.
  11. Bhaskar D. Concise guidance: diagnosis and management of polymyalgia rheumatica. *Clin Med*. 2010;10:270-4.
  12. González-Alegre P, Ruiz-Lopez AD, Abarca-Costalago M, González-Santos P. Increment of the platelet count in temporal arteritis: response to therapy and ischemic complications. *Eur Neurol*. 45. Switzerland: 2001 S. Karger AG, Basel; 2001. p. 43-5.
  13. Neshar G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1332-7.
  14. 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*. 68. England; 2009. p. 318-23.
  15. Álvarez-Hernández E. Treatment of large vessel vasculitis. *Rheumatol Clin*. 7 Suppl 3. Spain: 2011. Published by Elsevier España.; 2011. p. S28-32.
  16. 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)*. 51. England; 2012. p. 1677-86.
  17. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, Arvikar S, Khosroshahi A, Keroack B, et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1720-9.
  18. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3522-31.
  19. Vidaller Palacín A, Robert Olalla J, Sanuy Jiménez B, Rufi Rigau G, Folch Civit J, Charte González A. Tratamiento de la enfermedad de Behçet. *Anales de Medicina Interna*. 2002;19:52-6.
  20. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behcet disease. *Curr Opin Rheumatol*. 17. United States; 2005. p. 1-8.
  21. Rodríguez Morata A, Hidalgo Conde A, de la Cruz Cosme C, Gómez Ramirez S, Gómez Medialdea R. Atypical Vascular Involvement in a Case of Behcet's Disease. *Case Rep Surg*. 2012; 2012:848101.
  22. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis*. 67. England; 2008. p. 1656-62.
  23. Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Bletry O, Vitoux JM, et al. Arterial lesions in Behcet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol*. 1995;22:2103-13.
  24. Tuzun H, Seyahi E, Arslan C, Hamuryudan V, Besirli K, Yazici H. Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behcet disease. *J Vasc Surg*. 55. United States: Inc; 2012. p. 157-63.