



REVISIÓN

En la arteritis de la temporal: controversias terapéuticas

J. Balsalobre Aznar^{a,*} y J. Porta-Etessam^b

^a Servicio de Reumatología, Grupo Hospiten, Tenerife, Santa Cruz, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 2 de marzo de 2010; aceptado el 24 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Arteritis de la temporal;
Arteritis de células gigantes;
Neuropatías ópticas isquémicas

Resumen

Introducción: Aunque la arteritis de células gigantes o temporal representa un 5-10% de las neuropatías ópticas isquémicas y es la arteritis más frecuente en las personas mayores de 60 años, aún no existen pautas de tratamiento establecidas.

Desarrollo: El tratamiento con glucocorticoides continúa siendo el de elección y debe iniciarse sin demora en aras de prevenir complicaciones neurológicas o sistémicas. Sin embargo, podemos recurrir a tratamiento intravenoso en casos con pérdida de visión u otros síntomas neurológicos. En casos refractarios a glucocorticoides o en los que deseamos reducir la dosis por la aparición de efectos adversos, el metotrexato y los agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral podrían estar indicados de manera individualizada. De otros tratamientos —como azatioprina, dapsona, ciclosporina, ciclofosfamida o imitinib— no hay evidencias suficientes para recomendarlos. En pacientes con factores de riesgo vascular se debe valorar la antiagregación con ácido acetil salicílico. El tratamiento quirúrgico se debe valorar en casos seleccionados con síntomas debidos a estenosis arteriales.

Conclusiones: El tratamiento de elección de la arteritis de la temporal continúan siendo los corticoides; sin embargo, dada la variabilidad clínica de la enfermedad y las características especiales del grupo de paciente, habitualmente mayores y con enfermedades sistémicas, consideramos fundamental el tratamiento individualizado según unas pautas terapéuticas coherentes. Actualmente no sólo disponemos de tratamiento con corticoides orales, sino que en nuestros pacientes podremos elegir el uso de megadosis intravenosas, antiagregar, en casos refractarios recurrir a metotrexato o inhibidores del factor de necrosis tumoral o incluso valorar aproximaciones intervencionistas.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Temporal arteritis;
Giant cell arteritis;
Ischaemic optic neuropathies

Temporal arteritis: treatment controversies

Abstract

Introduction: Although giant cell or temporal arteritis represents 5-10% of ischaemic optic neuropathies and is the most common arteritis in people over 60 years old. Currently there is no established treatment with oral glucocorticoids available.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: balsalobre2@yahoo.es (J. Balsalobre Aznar).

Background: Glucocorticoid (GC) is still the treatment of choice but has to be started without delay in order to prevent neurological or systemic complications. However, we can resort to intravenous treatment in cases where there is loss of sight or other neurological symptoms. In cases refractory to GC or in those in whom we wish to decrease the dose due to adverse effects, individualised treatment with methotrexate or TNF blockers could be indicated. There is insufficient evidence to recommend other treatments, such as azathioprine, dapsone, cyclosporine, cyclophosphamide or imatinib. In patients with vascular risk factors, anti-platelet therapy with ASA should be assessed. Surgical treatment should be considered in selected cases with symptoms due to arterial stenosis.

Conclusions: The corticoids continue to be the treatment of choice in temporal arteritis, however, given the clinical variability of the disease and the special characteristics of this group of patients, usually elderly and with systemic diseases, we believe that individualised treatment with coherent therapeutic guidelines are essential. Currently there is not only treatment with oral glucocorticoids available, although in our patients we can choose to use intravenous megadoses, anti-platelet treatment, resort to methotrexate or TNF inhibitors in refractory cases, or even consider surgical approaches.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Aunque la arteritis de células gigantes o temporal (AT) representa un 5-10% de las neuropatías ópticas isquémicas y es la arteritis más frecuente en las personas mayores de 60 años, aún no existen pautas de tratamiento establecidas¹. Aunque el uso de corticoides y su eficacia es conocido, hay dudas sobre cómo comenzar el tratamiento, cuánto tiempo mantenerlo, qué hacer en los casos refractarios o cuando aparecen efectos secundarios²⁻⁴. Se está promoviendo la búsqueda de regímenes de GC menos tóxicos o nuevos tratamientos ahorradores de GC que podrían abrir nuevos campos terapéuticos, pero las evidencias no son claras. En el presente artículo realizamos una revisión de la literatura sobre los distintos tratamientos empleados y proponemos unas pautas terapéuticas para los pacientes con arteritis de la temporal.

Tratamiento médico

Glucocorticoides

A pesar de que el tratamiento con GC ha resultado de elección durante más de medio siglo, actualmente no existe un protocolo estandarizado, consensuado y universalmente aceptado sobre la dosis inicial que emplear, la duración del tratamiento o la pauta de descenso que seguir posteriormente. No se conoce con certeza la conveniencia de utilizar una pauta en días alternos con el fin de minimizar la toxicidad propia de los GC o de cuándo debe considerarse que una AT es resistente al tratamiento con GC⁵.

Los GC siguen siendo el tratamiento de primera línea por su capacidad para conseguir un rápido alivio de los síntomas, tanto neurológicos como sistémicos, y disminuir la mortalidad aguda de las vasculitis⁶. Los GC resultan de probada eficacia a la hora de disminuir las complicaciones visuales de la AT^{7,8}. Aunque hay poca evidencia sobre la evolución de las complicaciones visuales en la época previa

al uso de esteroides, en los últimos 50 años la frecuencia de ceguera habría descendido desde el 60% hasta un 7-25%⁹⁻¹¹. Casi todas las series coinciden en que las complicaciones visuales ocurren habitualmente con anterioridad al inicio del tratamiento con GC, lo que ha llevado a la mayoría de los clínicos a pautarlos sin esperar al resultado de la biopsia. La probabilidad de pérdida visual disminuye a un 1% tras la instauración del tratamiento con GC¹².

Respalda la precocidad de inicio del tratamiento con GC ante la sospecha clínica el hecho de que la recuperación de la visión es poco frecuente⁴⁻¹⁵. La gran mayoría de los pacientes con pérdida visual permanente han sido objeto de un retraso diagnóstico y terapéutico¹⁵⁻¹⁷. En pacientes que presenten clínica visual, se recomienda iniciar de inmediato tratamiento con bolos de metilprednisolona (1 g/día vía intravenosa durante 3 días consecutivos), aunque no se ha demostrado más eficaz que el tratamiento vía oral.

Con respecto a la dosis inicial de GC, no existen ensayos controlados al respecto, dado que, por razones obvias, no sería ético realizarlos. La dosis inicial habitual de prednisona es 40-60 mg/día o equivalente¹⁸. Aunque algunos autores argumentan que con dosis menores (20 mg/día) o mayores (80 mg/día) se puede obtener resultados al menos con igual o superior éxito terapéutico, no hay estudios que sustenten esta práctica¹⁹⁻²¹.

La utilización de megadosis iniciales quedaría únicamente justificada en un plan de "inducción de la remisión" para después alcanzar un plan de "mantenimiento de la remisión" con dosis bajas de GC o una menor duración del tratamiento²². El objetivo es conseguir una mayor tasa de remisión persistente tras la suspensión de los GC. Sin embargo, la pérdida de visión tardía (registrada tras 2 o más semanas desde el inicio de los GC) es excepcional ya sea utilizando megadosis o dosis más convencionales²³⁻²⁵.

En cuanto a la pauta de descenso de los GC, la dosis inicial debe mantenerse un mínimo de 2 semanas y un máximo de 4. Los pacientes con AT presentan mejoría sintomática precoz, incluso en 24-48 h tras el inicio del tratamiento, que se acompaña también rápidamente de un descenso de

los reactantes de fase aguda²⁶. En casos de que persista la clínica, debería replantearse el diagnóstico de AT aunque exista poca literatura que estudie el descenso de GC de forma prospectiva. En estudios retrospectivos, que no utilizaron un plan estandarizado de reducción, se ha observado que la mayoría de los pacientes precisan tratamiento con GC al menos durante 2 años, y muchos incluso más de 4 años. El índice de recaídas, sobre todo en los primeros 2 años, es muy variable según las series, entre el 26 y el 90%²⁶. Lo ideal es que el descenso de GC se realice adecuándolo a la actividad de la enfermedad, siempre de forma individualizada y basada en parámetros tanto clínicos como analíticos. Se debe tener en cuenta que en ocasiones los reactantes de fase aguda pueden ser normales al inicio de la enfermedad²⁷. En la práctica clínica habitual y en función de la clínica y de los reactantes de fase aguda, se suele reducir los GC un 10-20% cada 2 semanas.

Aunque la pauta de reducción de GC en días alternos se ha intentado en la AT, actualmente no es recomendable porque no se ha podido demostrar una reducción en la incidencia de osteoporosis inducida por GC, y en un buen número de pacientes se produce un empeoramiento de los síntomas el día "off de GC",²⁷⁻²⁹.

Inmunosupresores ahoradores de esteroides (tabla 1)

Metotrexato

La utilización de metotrexato (MTX) en el tratamiento de la AT sigue siendo controvertido. Su uso se ha basado en que el MTX ha mostrado su potencial efecto terapéutico en otras vasculitis sistémicas como la enfermedad de Wegener^{30,31} o incluso el Takayasu^{2,3} que comparte hallazgos tanto histológicos como fisiopatológicos con la AT.

Existen tres estudios no comparables entre sí³²⁻³⁴ que muestran que el MTX disminuye el número de recidivas experimentadas por los pacientes con AT, así como su exposición total a GC^{35,36}. Sin embargo, no avalan la utilización sistemática del MTX como ahorrador de GC en AT o para el control de la actividad de la enfermedad.

Dado que la AT presenta un curso prolongado, con requerimientos de GC que varían enormemente de un sujeto a otro³⁵, los estudios futuros probablemente deberían

centrarse en el análisis de subgrupos mayores, sobre todo los que presentan requerimientos de GC más altos como tratamiento crónico de mantenimiento. Los estudios deberían tener una duración mayor, de al menos 3 años, dado que muy pocos pacientes se encuentran sin tratamiento con GC a esas alturas. La definición de remisión de la AT debería establecerse de forma estandarizada, y ese debería ser el objetivo final del tratamiento, aunque se precisara una dosis mínima de GC.

Otros inmunosupresores ahoradores de GC

Aunque se ha ensayado con distintos fármacos inmunosupresores como posibles ahoradores de GC en la AT, la mayoría de los trabajos son muy pequeños y documentan una considerable toxicidad del fármaco³⁷⁻³⁹. La dapsona en dosis de 50-100 mg/día ha mostrado una leve eficacia para reducir la dosis de GC en AT³⁷⁻³⁹. Con azatioprina (AZA), en un ensayo doble ciego aleatorizado con placebo se experimentó toxicidad que requirió su retirada en un tercio de los pacientes, y su efecto ahorrador sólo pudo demostrarse de forma tardía⁴⁰. La experiencia con ciclosporina y ciclofosfamida es escasa y su uso queda firmemente desaconsejado en este grupo poblacional por su elevado perfil de toxicidad^{41,42}.

Fármacos biológicos (tabla 1)

Bloqueo del factor de necrosis tumoral

La plausibilidad biológica de obtener un beneficio terapéutico en AT mediante la terapia bloqueadora del factor de necrosis tumoral (TNF) se basa en la presencia de inflamación granulomatosa en la arteria temporal^{43,44}. Estos hallazgos son superponibles a los observados en otras afecciones en que el bloqueo selectivo del TNF produce resultados óptimos⁴⁵. Además, en estudios inmunohistoquímicos de arterias inflamadas por AT se ha constatado un aumento en la expresión del TNF^{43,44}. Además se ha observado que la alta producción de TNF en la AT se relaciona con la necesidad de uso más prolongado de GC y un curso recidivante de la vasculitis⁴⁶.

Los primeros resultados obtenidos con estos agentes biológicos se desprenden de pequeñas series o de casos clínicos aislados. El infliximab (un anticuerpo monoclonal

Tabla 1 Estudios en el tratamiento con inmunomoduladores de la arteritis de la temporal

Fármaco	Tipo de estudio	Pacientes, n	Dosis	Resultados	Referencia
Metotrexato	Clínico	21	7,5 mg/semana	NS	32
	DC, AL, PC	42	10 mg/sem	Eficaz	33
	DC, AL, PC	98	15 mg/sem	NS	34
Infliximab	CS	4	3 mg/kg	Eficaz	47
	CS	2	3 mg/kg	No eficaz	48
	DC, AL, PC	44	5 mg/kg	NS	49
Etanercept	CS	1	25 mg, dos veces/semana	Eficaz	50
	DC, AL, PC	8	25 mg, dos veces/semana	NS	51

AL: aleatorizado; CS: casos aislados; DC: doble ciego; NS: no significativo; PC: frente a placebo.

anti-TNF) se ha utilizado en series de pacientes con resultados aceptables^{47,48}. Sin embargo, estudios aleatorizados a doble ciego no han mostrado eficacia superior al placebo en reducir la proporción de pacientes que sufrieron recidivas ni reducir el porcentaje de pacientes en que se pudo disminuir los GC⁴⁹. El etanercept pudo reducir la dosis de GC a días alternos en un paciente, aunque no hay resultados significativos que defiendan el uso de este fármaco^{50,51}.

Los agentes bloqueadores del TNF podrían estar indicados de manera individualizada en pacientes resistentes al tratamiento con GC, mientras que su eficacia sería menor en las AT no recidivantes, en que el TNF parece tener un papel fisiopatológico menos preponderante⁴⁶.

Antiagregación con ácido acetilsalicílico

La morbimortalidad de la AT aumenta considerablemente por las complicaciones isquémicas cerebrales⁵¹. Además, pueden aparecer incluso cuando el tratamiento con GC se haya iniciado precozmente. La utilización del ácido acetilsalicílico (AAS) ha mostrado una reducción en la mortalidad cardiovascular y en los accidentes cerebrovasculares agudos⁵²⁻⁵⁴. El AAS parece tener un efecto antiinflamatorio en los vasos sanguíneos inflamados mediante la inhibición del interferón (IFN) gamma, una importante citocina proinflamatoria de los linfocitos T, claves en la fisiopatología de la AT⁵⁵. Esta citocina se presenta en concentraciones elevadas en las arterias afectas de AT^{55,56}. Este efecto inhibitorio del AAS no se ha podido reproducir con el uso de indometacina, un antiinflamatorio no esteroideo, de tal forma que la inhibición de la ciclooxygenasa podría descartarse en este modelo experimental.

Los GC suprimen muy eficazmente los síntomas sistémicos de la AT y los reactantes de fase aguda. No obstante, el infiltrado inflamatorio de la pared del vaso persiste casi de forma inalterada a pesar del tratamiento prolongado con GC.

En estudios experimentales se ha mostrado la capacidad del AAS para inhibir la producción de IFN γ (vital en la producción del infiltrado inflamatorio en la pared del vaso), mientras que la dexametasona, un potente GC, actuaría inhibiendo la transcripción del NF- κ B y las citocinas derivadas de su expresión, interleucina (IL) 1, 2 y 6, también aumentadas en la AT⁵⁵. Estos hallazgos implicarían un posible efecto sinérgico en la combinación de ambos agentes terapéuticos.

A pesar de que el evento desencadenante de la pérdida visual en la AT está más relacionado con la hiperplasia intimal que con un evento trombótico, la inhibición de la agregación plaquetaria y la disminución en la producción de IFN γ podrían reducir el riesgo trombótico. Además, en los estudios se ha observado una reducción sustancial de la aparición de eventos isquémicos cerebrales en pacientes con AT que toman AAS^{51,57}.

Aunque son necesarios nuevos estudios prospectivos que valoren el riesgo/beneficio del AAS en pacientes con AT, parece razonable una individualización terapéutica y considerar la antiagregación en pacientes con otros factores de riesgo.

Imatinib

El imatinib actúa inhibiendo las acciones proinflamatorias del factor de crecimiento de las plaquetas (PDGF). En la AT se observa un remodelado vascular con hiperplasia intimal como respuesta a la inflamación. Estos cambios murales pueden producir la oclusión del lumen vascular e isquemia tisular⁵⁸. Los fenómenos isquémicos ocurren más frecuentemente en los territorios cuya irrigación depende de la carótida o de ramas de la arteria vertebral⁵⁹. Parece que el PDGF resulta determinante en el desarrollo de hiperplasia intimal en los pacientes con AT⁶⁰⁻⁶². Actualmente no hay estudios que avalen el uso del imatinib en pacientes con AT.

Tratamiento quirúrgico

La revascularización de las arterias de las extremidades mediante angioplastia, colocación de un *stent* o cirugía derivativa con *bypass* raramente es necesaria en la AT debido a la abundante circulación colateral que aparece en esta vasculitis. Las colaterales, en la mayoría de las ocasiones, son suficientes para mantener la viabilidad de los tejidos más distales, a pesar de que algunos pacientes antes del inicio del tratamiento médico presentan claudicación muscular y los pulsos de las arterias largas puedan estar ausentes. Con el tratamiento médico se consigue la supresión del proceso inflamatorio, y con la aparición de circulación colateral la mayoría de los síntomas mejora y permite a los pacientes hacer una vida normal. En un porcentaje pequeño se puede recurrir a técnicas de revascularización, aunque en estos casos es frecuente la reestenosis⁶³⁻⁶⁵.

Recomendaciones (tabla 2)

La AT es una afección frecuente que puede dejar importantes secuelas al paciente. Por este motivo se debe realizar una pauta terapéutica adecuada y estructurada para reducir al mínimo la posibilidad de complicaciones. Los corticoides continúan siendo el tratamiento de elección. La dosis inicial más razonable es de 40-60 mg/día de prednisona o dosis equivalentes de otros esteroides. Sin embargo, en casos con pérdida de visión u otros síntomas neurológicos, el uso de megadosis de esteroides con bolos intravenosos de metilprednisolona (1 g/día durante 3 días consecutivos) podría ser útil para inducir la remisión.

En cuanto al seguimiento, mantendremos la dosis inicial de 2 a 4 semanas para después reducir la dosis de manera individualizada en función de la clínica y los reactantes de fase aguda. No parece útil realizarla mediante una pauta en días alternos.

En casos refractarios a esteroides o cuando se deseé reducir la dosis por la aparición de efectos adversos, el MTX es una opción terapéutica que considerar. Con otros inmunosupresores como azatioprina, dapsona, ciclosporina o ciclofósfamida, no hay evidencias suficientes para recomendar su uso y se debería valorar de manera individualizada. Tampoco hay evidencias que avalen el uso del imatinib en pacientes con AT. Los agentes bloqueadores del TNF podrían estar indicados de manera individualizada en pacientes resistentes al tratamiento con GC. En pacientes con factores de riesgo vascular, valoraremos la antiagregación con AAS.

Tabla 2 Recomendaciones propuestas en el tratamiento de la arteritis de la temporal

Dosis de inicio	Prednidona 40-60 mg o equivalente
Pérdida de visión	Bolos de metilprednisolona 1 g 3-5 días
Síntomas neurológicos	
Inducción de remisión	
Afección retiniana	Valorar fotocoagulación
Reducción de dosis	2-4 semanas de un 10-20%
Casos refractarios	Metotrexato
	Bloqueadores del factor de necrosis tumoral
	Metotrexato
Efectos secundarios de los esteroides	
Factores de riesgo vascular	Ácido acetilsalicílico
Estenosis arteriales sintomáticas	Radiología intervencionista/cirugía

El tratamiento quirúrgico se debe valorar en casos seleccionados con síntomas debidos a estenosis arteriales.

Conclusiones

El tratamiento de elección de la AT continúa siendo los corticoides; sin embargo, dada la variabilidad clínica de la enfermedad y las características especiales del grupo de pacientes, habitualmente mayores y con enfermedades sistémicas, consideramos fundamental el tratamiento individualizado según unas pautas terapéuticas coherentes. Actualmente no sólo disponemos de tratamiento con corticoides orales, sino que en nuestros pacientes podremos elegir el uso de megadosis intravenosas, antiagregar, en casos refractarios recurrir a MTX o inhibidores del TNF o incluso valorar aproximaciones intervencionistas.

Bibliografía

1. Salvarani C, Cantina F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *N Engl J Med.* 2002;347:261-71.
2. Pipitone N, Salvarani C. Improving therapeutic options for patients with giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:17-22.
3. Salvarani C, Macchioni PL, Tartoni PL. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a 5 year epidemiological and clinical study in Reggio Emilia, Italy. *Clin Exp Rheumatol.* 1987;5:205-15.
4. Proven A, Gabriel SE. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum.* 2003;49:703-8.
5. Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty year period. *Arthritis Rheum.* 2004;51:264-8.
6. Nesher G, Berkun Y, Mates M. Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:114-22.
7. Weyand CM, Gorozny JJ. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med.* 2003;139:505-15.
8. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P. Risk factors for visual loss in an Italian population based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2005;53:293-7.
9. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmermann B. Occult giant cell arteritis. Ocular manifestations. *Am J Ophthalmol.* 1998;125:521-6.
10. Kyle V, Hazleman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. I. Steroid regimens in the first two months. *Ann Rheum Dis.* 1989;48:658-61.
11. Delecoeuillerie G, Joly P, Cohen de Lara A. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a retrospective analysis of prognostic features and different corticosteroid regimens (11 year survey of 211 patients). *completar.*
12. Aiello P, Trautmann J, Mc Phee M. *Ophthalmology.* 1993;550-5. completar.
13. Chan CC, O'Day J. Oral and intravenous steroids in giant cell arteritis. *Clin Exper Ophthalmol.* 2003;31:179-82.
14. Su GW, Foroozan R. Update on giant cell arteritis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12:393-9.
15. Font C, Cid MC, Coll-Vinent B, et al. Clinical features in patients with permanent visual loss due to biopsy proven giant cell arteritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36:251-4.
16. Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodriguez-Valverde V, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1497-501.
17. Schmidt D, Vaith P, Hethrel A. Prevention of serious ophthalmic and cerebral complications in temporal arteritis? *Clin Exper Rheumatol.* 2000;20:61-3.
18. Andersson R, Malmvall BE, Bengtsson BA. Long term corticosteroid treatment in giant cell arteritis. *Acta Med Scand.* 1986;220:465-9.
19. Myles AB, Perera TE, Ridley MG. Prevention of blindness in giant cell arteritis by corticosteroid treatment. *Br J Rheumatol.* 1992;31:103.
20. Kyle V, Hazleman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. II. Relation between steroid dose and steroid associated side effects. *Ann Rheum Dis.* 1989;48:662-7.
21. Hayreh SS, Zimmerman B. Management of giant cell arteritis. *Ophthalmologica.* 2003;217:239-59.
22. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose corticosteroids: a double blind, placebo, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3310-7.
23. Liozon E, Herrmann F, Ly J. Risk factors for visual loss in giant cell arteritis: a prospective study of 174 patients. *Am J Med.* 2001;44:1496-503.
24. McDonnel PJ, Moore GW, Miller NR. Temporal arteritis, a clinicopathological study. *Ophthalmology.* 1986;93:518-30.
25. Hunder GG. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Med Clin North Am.* 1997;81:185-219.
26. Myklebust G, Grant JT. Prednisolone maintenance dose in relation to starting dose in the treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective two years study in 273 patients. *Scand J Rheumatol.* 2001;30:260-7.
27. Nueninghoff DM, Mateson EL. The role of disease modifying ant-rheumatic drugs in the treatment of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:29-34.
28. Bengtsson BA, Malmvall BE. An alternate day corticosteroid regimen in maintenance therapy of GCA. *Acta Med Scand.* 1981;209:347-50.
29. Hunder GG, Sheps SG, Allen GL. Daily and alternate -day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: comparison in a prospective study. *Ann Intern Med.* 1975;82:613-8.
30. De Groot K, Muhler M, Reinhold-Keller A. Induction of remission in Wegener's granulomatosis with low dose methotrexate. *J Rheumatol.* 1998;25:492-5.

31. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williamns C. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum.* 1995;38:608–13.
32. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M. A prospective, double blind, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis. *Clin Exper Rheumatol.* 2001;19:495–501.
33. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC. Combined treatment of giant cell arteritis with methotrexate and prednisone. A randomized double blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:106–14.
34. Hoffmann GS, Cid MC, Hellmann DB. A multicenter, randomized, double blind placebo controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1309–18.
35. Smetana GW, Shnerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA.* 2002;287:92–101.
36. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis. An individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2789–97.
37. Nesher G, Sonnenblick M. Steroid sparing medications in temporal arteritis report of three cases and review of 174 reported patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;13:289–92.
38. Reinitz E, Aversa A. Long term treatments of temporal arteritis with dapsone. *Am J Med.* 1988;85:456–7.
39. Doury P, Pattin S, Eulry F. The use of dapsone in the treatment of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 1983;26:689–90.
40. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica. A double blind study. *Ann Rheum Dis.* 1986;45:136–8.
41. Schaufelberger C, Andersson R, Nordborg E. No additive effect of cyclosporine A compared with glucocorticoid treatment alone in giant cell arteritis: results of an open, controlled, randomized study. *Br J Rheumatol.* 1998;37:464–5.
42. Wendling D, Hory B, Blanc D. Cyclosporine: a new adjuvant therapy for giant cell arteritis? *Arthritis Rheum.* 1985;28:1078–9.
43. Weyand CM, Ma-Kruppa W, Gorozny JJ. Immunopathways in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Autoinmun Rev.* 2004;3:46–53.
44. Field MCook A, Gallagher G. Immuno-localisation of tumor necrosis factor and its receptors in temporal arteritis. *Rheumatol Int.* 1997;17:113–8.
45. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol.* 2003;30:1793–8.
46. Hernandez-Rodriguez J, Segarra M, Vilardel C. Tissue production of pro-inflammatory cytokines correlates with the intensity of systemic inflammatory response and with glucocorticoid requirements in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:294–301.
47. Cantini F, Niccoli L, Salvarani C. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2933–5.
48. Andonopoulos AP, Meinrib N, Daoussis D. Experience with infliximab as monotherapy for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1116.
49. Hoffman GS, Cinta-Cid M, Rendt-Zagar KE. Infliximab for the maintenance of glucocorticoid induced remission of giant cell arteritis: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:621.
50. Tan AL, Holdsworth F, Pesae P. Successful treatment of resistant giant cell arteritis with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:373–4.
51. Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Carreño L. A double blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:625–30.
52. Nesher G, Berkun Y, Mates M. Low dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1332.
53. Final report on the aspirin component on the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med.* 2005; 352:1293–304.
54. Mustard JF, Kinlough-Rathborne RL, Packan MA. Aspirin in the treatment of cardiovascular disease: a review. *Am J Med.* 1983;74:43–9.
55. Weyand CM, Kaise M, Yang H. Therapeutic effect of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:457–66.
56. Hellman DB. Low dose aspirin in the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1026–7.
57. Lee MS, Smith SD, Galor A. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3306.
58. Raines EW. The extracellular matrix can regulate vascular cell migration, proliferation and survival: relationship to vascular disease. *Int J Exp Pathol.* 2000;81:173–82.
59. Cid MC. New developments in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1996;8:1–11.
60. Bongartz T, Matteson EL. Large-vessel involvement in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:10–7.
61. Lozano E, Segarra M, García-Martínez A. Imatinib mesylate inhibits in vitro and ex vivo biological responses related to vascular occlusion in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1581–8.
62. Kaiser M, Weyand CM, Bjornsson J. Platelet derived growth factor intimal hyperplasia and ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:623–33.
63. Monte R, Gonzalez-Gay MA, García-Porrúa C. Successful response to angioplasty in a patient with upper limb ischemia secondary to giant cell arteritis. *Br J Rheumatol.* 1998;37:344.
64. Amman-Vesti BR, Koppensteiner R, Rainoni L. Immediate and long term outcome of upper extremity balloon angioplasty in giant cell arteritis. *J Endovasc Ther.* 2003;10:371.
65. García-Martínez A, Hernandez-Rodriguez J, Arguis P. Development of aortic aneurysm/dilatation during the follow up of patients with giant cell arteritis. A cross sectional study of fifty-four prospectively followed patients. *Arthritis Rheum.* 2008;59:422.