



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Diagnóstico y tratamiento de una arteritis temporal en urgencias

Ángeles Acosta-Mérida* y Félix M. Francisco Hernández

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de junio de 2012
Aceptado el 2 de julio de 2012

Palabras clave:

Arteritis temporal
Polimialgia reumática
Glucocorticoides
Enfermedad de Horton

R E S U M E N

La arteritis temporal es una vasculitis de mediano y gran vaso que afecta a las ramas extracraneales de la arteria carótida. Se caracteriza por una combinación de inflamación focal responsable de las estenosis u oclusiones arteriales y de inflamación sistémica que se manifiesta como polimialgia reumática, síntomas constitucionales y alteraciones de las pruebas de laboratorio. El único aspecto de la arteritis de células gigantes (ACG) que no es controvertido es que constituye la primera emergencia médica en oftalmología. La pérdida visual ocurre en hasta una quinta parte de los pacientes.

Un reconocimiento rápido de la enfermedad y la instauración de la terapia puede evitar la pérdida de visión en el ojo afectado o de nuevos déficits visuales en el ojo contralateral. El tratamiento de la ACG se basa en la administración de glucocorticoides diaria, que se debe iniciar con carácter de urgencia en pacientes con incipientes síntomas visuales (diplopía o amaurosis fugaz). La duración de la terapia con glucocorticoides es impredecible y los efectos secundarios son comunes. El objetivo del tratamiento es principalmente prevenir la progresión de la pérdida visual.

© 2012 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diagnosis and treatment of temporal arteritis in the emergency department

A B S T R A C T

Temporal arteritis is a vasculitis of the medium and large vessels that affects the extracranial branches of the carotid artery. This condition is characterized by a combination of focal inflammation causing arterial stenosis or occlusion and systemic inflammation manifested as polymyalgia rheumatica, constitutional symptoms and changes in laboratory tests. The only feature of giant cell arteritis (GCA) that is not controversial is its classification as the first medical emergency in ophthalmology. Visual loss occurs in up to a fifth of patients.

Prompt recognition of the disease and early initiation of therapy can prevent loss of vision in the affected eye or new visual deficits in the contralateral eye. The treatment of GCA is based on daily glucocorticoid administration, which should be started urgently in patients with incipient visual symptoms (diplopia or amaurosis fugax). The duration of glucocorticoid therapy is unpredictable and adverse effects are common. The aim of treatment is mainly to prevent the progression of visual loss.

© 2012 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Temporal arteritis
Polymyalgia rheumatica
Glucocorticoids
Horton's disease

Introducción

La arteritis de células gigantes (ACG), también conocida como enfermedad de Horton, es la forma más común de vasculitis sistémica que afecta a personas de edad avanzada con complicaciones potencialmente severas sistémicas y oftalmológicas. Constituye un reto diagnóstico por su presentación clínica, que tiene un amplio y variable espectro de signos y síntomas. La ACG es una inflamación granulomatosa y necrotizante de las arterias medianas y grandes,

con predilección por las arterias temporal superficial, oftálmica, ciliar posterior y la parte proximal de las arterias vertebrales. De ahí la mejor denominación de ACG en lugar de arteritis temporal. La etiología es desconocida.

No hay una sola investigación de laboratorio que confirme el diagnóstico, e incluso buenas muestras histológicas pueden no darlo debido a la presencia de las lesiones parcheadas.

La pérdida de visión rápidamente progresiva es la complicación oftálmica más grave, porque puede ser bilateral y permanente. Esta se da hasta en el 20% de los pacientes y se puede deber a un diagnóstico tardío. Así, la ACG se considera una emergencia médica y la sospecha clínica puede reducir la prevalencia de la pérdida visual asociada¹. Otras situaciones que amenazan la vida también

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angyacostamerida@gmail.com (Á. Acosta-Mérida).

pueden estar relacionadas con la ACG, como el infarto de miocardio, aneurismas de aorta, infarto intestinal, insuficiencia renal, embolismo pulmonar, ataques isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares². Por lo tanto, el diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado son esenciales para evitar la ceguera y otras futuras complicaciones³.

En el siglo X, Ali-ibn-Isa de Bagdad describió la asociación entre pérdida de visión y arteritis temporal⁴. En 1890 Hutchinson describió por primera vez las características clínicas de la ACG⁵, y Horton et al. describieron en 1930 la histopatología de la ACG⁶.

Etiología y patogénesis

La etiología es desconocida, aunque se han implicado diversas causas (genéticas, infecciosas, autoinmunes).

- **Genéticas.** Hay comunicaciones de agregación familiar. Algunos estudios han mostrado una mayor prevalencia de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DR1, HLA-DR3, HLA-DR4 y HLA-DR5⁷, con la expresión del alelo HLA-DRB1*04 en la mayoría de los pacientes. El aumento de la frecuencia en el norte de Europa y en personas de Estados Unidos con similar fondo étnico también sugiere una predisposición genética o hereditaria.
- **Infecciosas.** Algunas observaciones epidemiológicas, comunicaciones y estudios utilizando técnicas de detección de ADN han implicado en esta inflamación a *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y parvovirus B19⁸⁻¹⁰.
- **Autoimmune.** En la patogénesis de la ACG se ha implicado al sistema inmune (humoral y celular). La histopatología granulomatosa de la ACG hace pensar en una enfermedad desencadenada por un antígeno con activación local de células T y macrófagos en los tejidos elásticos de las paredes arteriales, con un importante papel de las citocinas proinflamatorias¹¹. Puede comenzar como una reacción de células gigantes a cuerpo extraño en la membrana elástica interna calcificada en las arterias y en las partes atróficas calcificadas de la media aórtica.

Es una vasculitis que afecta a arterias de mediano y gran calibre con láminas elásticas externa e interna definidas. Es una enfermedad granulomatosa cuyo episodio inicial es la activación de monocitos circulantes con la producción de citocinas. Los monocitos infiltran la pared arterial en respuesta a presumibles antígenos, que son tanto endógenos como exógenos.

Las células del sistema inmunitario no se encuentran habitualmente en la pared arterial sana pero son un marcador de ACG¹².

Inmunidad humoral

Las inmunoglobulinas intra y extracelulares, así como depósito de complemento en la pared de la arteria inflamada, sugieren la implicación de la inmunidad humoral en la enfermedad¹³. El significado de esto no está claro, y puede ser debido a un depósito inespecífico resultado del aumento de la permeabilidad endotelial.

Inmunidad celular

Los infiltrados celulares de la ACG se componen de linfocitos T (sobre todo subtipo CD4), macrófagos y células gigantes multinucleadas. Típicamente no se observan linfocitos B. Los linfocitos T entran en la pared arterial a través de los *vasa vasorum* e inician la respuesta inflamatoria estimulada por antígenos específicos.

Los macrófagos que se expresan en la media-intima están especializados en la producción de enzimas llamadas metaloproteinasas de la matriz, que son capaces de destruir componentes de la pared arterial fragmentando la lámina elástica y causando daño tisular¹⁴.

La ACG típicamente afecta al arco aórtico y sus ramos, pero en ocasiones se puede afectar casi cualquier arteria del cuerpo, así como algunas venas. La inflamación tiende a afectar las arterias de forma segmentaria o parcheada, aunque se pueden afectar grandes porciones^{15,16}. El posible determinante de la afectación arterial en la ACG es la presencia y la cantidad de lámina elástica interna en la pared del vaso; por eso los vasos intracraneales no se afectan, porque carecen de lámina elástica interna.

Las arterias que se afectan con más frecuencia son las arterias vertebrales extracraneales, temporales superficiales, ciliares posteriores, oftálmicas y occipitales⁷. Las carótidas interna y externa y las arterias centrales de la retina se afectan con menos frecuencia. En algunos estudios *post mortem* se han encontrado lesiones en la aorta proximal y distal, arterias subclavias, carótidas, braquiales y abdominales.

Frecuencia

La ACG es la vasculitis más frecuente en edad avanzada. La ACG es más común en caucásicos, y la incidencia es mayor en Escandinavia y en el norte de Europa (17-18 casos/100.000 > 50 años)^{17,18}. Raramente ocurre en asiáticos y negros. Es más frecuente en mujeres (H:M, proporción 2:5) y generalmente afecta a mayores de 50 años¹⁹. La incidencia aumenta con la edad²⁰, con una media de edad a la presentación de 71 años.

Anatomía patológica

Casos tempranos o zonas con afectación mínima

En los casos tempranos o zonas con afectación mínima se observan infiltrados de linfocitos confinados a la región de la lámina elástica interna o externa o la adventicia. Está presente el engrosamiento de la íntima con infiltración celular prominente.

Casos tardíos o zonas con marcada afectación

En los casos tardíos o con zonas con marcada afectación están afectadas todas las capas. Hay extensas áreas de necrosis en zonas de la pared arterial. Las láminas elásticas generalmente están afectadas, y están presentes granulomas que contienen histiocitos multinucleados y células gigantes a cuerpo extraño, predominantemente linfocitos T *helper*, algunas células plasmáticas y fibroblastos²¹.

Los eosinófilos pueden estar presentes, pero es raro encontrar leucocitos polimorfonucleares.

En los lugares de inflamación activa se puede producir trombosis. Estas áreas con trombosis pueden recanalizarse más tarde. Se ha observado que el proceso inflamatorio es más marcado en la zona interna de la media adyacente a la lámina elástica interna. Esto ha llevado a creer que la lámina elástica interna juega un papel central en la iniciación del proceso inflamatorio. Se produce fragmentación y desintegración de las fibras elásticas. Esto está estrechamente asociado con la acumulación de células gigantes. La presencia de células gigantes en la biopsia no es esencial para el diagnóstico histopatológico²². La necrosis fibrinoide se ve con menos frecuencia en la arteritis necrosante.

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones sistémicas

Las manifestaciones sistémicas normalmente preceden a los síntomas oculares^{23,24}. La instauración de los síntomas puede ser gradual o brusca^{25,26}.

La *cefalea* de reciente aparición, característicamente temporal y lancinante, es el síntoma más común, y aparece hasta en el 90% de los pacientes²⁵. Se atribuye a la estimulación de fibras sensoriales de las arterias extracraneales inflamadas. La *sensibilidad del cuero cabelludo* suele limitarse al área temporal y, menos comúnmente, al área occipital. El dolor puede aparecer incluso al cepillarse el pelo.

La *fiebre* de bajo grado aparece en aproximadamente el 15% de los casos²⁵.

La *claudicación mandibular* es el síntoma clásico de la ACG²⁷. Se caracteriza por dolor o cansancio de estos músculos; se desencadena con la masticación y se alivia en reposo. Se debe a arteritis de la arteria maxilar, que causa isquemia de los músculos de la masticación. Su prevalencia es del 40%^{28,29}, pero se ha comunicado hasta un 65%³⁰. El dolor en la cara, detrás de las orejas, lengua, carrillos y garganta causa confusión diagnóstica. La claudicación mandibular se ha considerado uno de los predictores de pérdida visual permanente³. Un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan claudicación de la lengua o faringe al comer o tragar de forma repetida.

En un estudio retrospectivo³¹, el 6,8% de los pacientes se presentaban con trismo mandibular. Estos pacientes padecen una enfermedad más agresiva, con mayor porcentaje de afectación ocular, y requieren un diagnóstico más precoz. Sin embargo, en otro estudio no se encontró esta asociación³².

El *dolor muscular simétrico y proximal* con rigidez en cintura escapular se puede presentar indicando asociación con polimialgia reumática (PMR). La PMR es una enfermedad inflamatoria que se presenta con dolor simétrico y rigidez en músculos proximales del cuello, hombros y pelvis, particularmente por la mañana, que puede impedir que el paciente se levante de la cama. La fuerza muscular está conservada, aunque interferida por el dolor. El inicio suele ser brusco y rápidamente se hace bilateral. El examen articular puede mostrar dolor poliarticular con el movimiento o sinovitis, especialmente en hombros y caderas, que puede sugerir PMR, que se asocia con ACG³³.

La *arteria temporal* se puede presentar normal o pueden palparse *nódulos*, aumento de sensibilidad o ausencia de pulsos. La presencia de cualquiera de estas alteraciones es predictiva de ACG y, al contrario, la ausencia de cualquiera de estos hallazgos reduce ostensiblemente la probabilidad diagnóstica.

Las *neuropatías* (14%) incluyen mononeuropatías o polineuropatías periféricas de extremidades^{34,35}, y en raras ocasiones se pueden producir accidentes cerebrovasculares isquémicos (1%)³⁶, demencia³⁷ o infarto de la médula espinal³⁸.

Manifestaciones oftalmológicas

La incidencia real de manifestaciones oftalmológicas en la ACG es muy variable: según las series, desde el 14 al 70%^{2,34,39-41}. Los pacientes con mayor riesgo de complicaciones neuro-oftalmológicas no siempre muestran marcada respuesta inflamatoria. La presentación oftalmológica más común y seria es la *pérdida de visión permanente* en ambos ojos⁴², que ocurre en aproximadamente en el 20% de los pacientes, ya sea de manera parcial o completa^{43,44}.

Si un ojo se afecta, el riesgo de pérdida visual bilateral es alto (20-50%) si se retrasa o suspende el tratamiento.

Los pacientes pueden presentar *pérdida de visión transitoria*, que es generalmente unilateral. La pérdida de visión bilateral ocurre con un intervalo de entre 1 y 14 días desde la afectación de un ojo, aunque puede haber intervalos de hasta 9 meses. Puede ser un hallazgo de errónea interpretación por parte del paciente, que puede no darse cuenta de la pérdida visual del primer ojo hasta que no hay afectación del otro. La pérdida de visión es consecuencia, en la mayoría de los casos, de la oclusión principalmente de las arterias

ciliares posteriores, ocasionalmente de la arteria central de la retina y raramente de la arteria oftálmica⁴².

La causa más común de pérdida visual en la ACG es la neuropatía óptica isquémica. El nervio óptico solo puede sobrevivir a isquemia aguda grave por un tiempo relativamente corto. La isquemia aguda resulta en un daño permanente neuronal después de un período crítico. En el momento en que la gran mayoría de los pacientes con ACG y pérdida de la visión solicitan la atención de un oftalmólogo, ya han sufrido un daño irreversible. La ventana de oportunidad para la recuperación de la visión es pequeña. La pérdida visual irreversible es causada principalmente por una neuropatía óptica isquémica anterior arterítica (NOIA-A)^{39,43-45} y es comúnmente precedida de amaurosis fugax. La amaurosis fugax aparece hasta en el 31% de los casos con ACG³, comúnmente causada por isquemia transitoria del nervio óptico^{46,47}.

La causa más frecuente de pérdida visual, en el 81,2% en la ACG, es debida a NOIA-A resultado de inflamación de las arterias ciliares posteriores, causando infarto del nervio óptico^{2,47}. La NOIA-A puede ser parcial o completa dependiendo del número de arterias ciliares posteriores ocluidas^{48,49}. El 50% de los ojos afectados quedan con una agudeza visual de movimiento de manos o peor. En el momento agudo, el disco óptico se presenta pálido e inflamado y se pueden observar hemorragias peripapilares.

La atrofia óptica o las alteraciones en el fondo de ojo no ayudan a establecer o descartar el diagnóstico, porque la isquemia retiniana es común a muchas causas de pérdida aguda de la visión⁵⁰.

Otras importantes presentaciones vasculares oftálmicas de la ACG incluyen la neuropatía óptica isquémica posterior (retrobulbar), la oclusión de la arteria central de la retina o sus ramas⁵¹, e isquemia coroidea⁵²⁻⁵⁴.

Entre el 2 y el 15% de los casos puede haber diplopía y desequilibrio oculomotor debido a isquemia de los músculos extraoculares y nervios oculomotores^{2,55}. La diplopía habitualmente precede a la pérdida de visión, puede ser mono o binocular, así como transitoria o permanente^{2,56}. Este desequilibrio oculomotor suele revertir a la normalidad tras tratamiento de la ACG⁵⁵. Otras manifestaciones neuro-oftálmicas incluyen la ptosis⁵⁷, nistagmo, oftalmoplejia internuclear⁵⁸ y alteraciones pupilares⁵⁹.

En un metaanálisis de 2002⁵⁰ que incluyó 41 estudios y más de 2.600 pacientes se evaluó la precisión de la historia, examen físico y VSG para predecir el diagnóstico de ACG. Las dos únicas características que aumentaban considerablemente la probabilidad de padecer ACG fueron la claudicación mandibular y la diplopía. Otros síntomas visuales, incluyendo la pérdida de visión monocular, no servían de ayuda para distinguir la ACG de otras causas de pérdida aguda de la visión.

El riesgo de complicaciones isquémicas que causan pérdida visual es mayor en pacientes con presentación silente de la enfermedad. Para diagnosticar ACG es importante diferenciar NOIA-A de la no arterítica, porque ambas son causas frecuentes de pérdida de visión en personas de edad avanzada. Los factores de riesgo identificables de la no arterítica son el tabaco, la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia y la migraña. La NOIA no arterítica se debe a oclusión o hipoperfusión de uno o más ramos de los vasos ciliares posteriores cortos que irrigan el nervio óptico. Estos pacientes no tienen síntomas de ACG, la amaurosis fugax es rara en ellos y no hay alteraciones hematológicas⁶⁰. La NOIA-A suele ser más precoz y severa que la no arterítica. La biopsia de arteria temporal confirma el diagnóstico².

Arteritis de células gigantes con afectación de grandes vasos

La afectación de los grandes vasos puede producir claudicación de miembros, soplos, habitualmente en los miembros superiores, y asimetría de pulsos y de presión arterial.

Tabla 1

Criterios de clasificación del American College of Rheumatology para arteritis de células gigantes (ACG) (1990)

Con el propósito de clasificación, un paciente se dirá que presenta una ACG (temporal) si al menos cumple 3 de estos 5 criterios:

1. Edad de presentación ≥ 50 años
2. Cefalea de reciente comienzo
3. Aumento de sensibilidad en el recorrido de la arteria temporal o disminución de pulso
4. Aumento de VSG > 50 mm/h
5. Evidencia histológica de arteritis necrosante en la arteria temporal con predominio de infiltrado de células mononucleares o inflamación granulomatosa con células gigantes multinucleadas

De Dasgupta¹⁵.

Una de las complicaciones tardías es el desarrollo de aneurismas o disección aórtica^{61,62}.

Diagnóstico y pruebas complementarias

Los criterios de clasificación de ACG del American College of Rheumatology (ACR) de 1990⁶³ incluyen: edad mayor de 50 años, cefalea de reciente comienzo, alteraciones de la arteria temporal, VSG mayor de 50 mm/h y alteraciones en la biopsia de arteria temporal. La presencia de al menos 3 confiere una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 91,2% para el diagnóstico (tabla 1).

La VSG y la PCR son los marcadores serológicos más utilizados en caso de sospecha de ACG. Sin embargo, se puede encontrar una VSG normal en hasta el 17% de los pacientes; por tanto, una VSG normal no excluye una ACG. La PCR probablemente es superior a la VSG en establecer el diagnóstico de ACG, y la seguridad diagnóstica mejora cuando ambas se utilizan conjuntamente⁶⁴.

La elevación de la VSG (moderada a > 100 mm/h) es frecuente y característico de la ACG más que en otras vasculitis o entidades reumatológicas. La VSG se puede seguir periódicamente y ayuda a monitorizar la dosis del tratamiento y la respuesta^{15,65-68}.

Los niveles normales de VSG varían de acuerdo con la edad y el sexo. Una guía general para estimar el valor normal de la VSG puede ser la fórmula empírica de Miller et al.⁶⁹:

- Hombres: edad/2
- Mujeres: (edad + 10)/2

La PCR también es un marcador de ACG que no se ve influido por la edad u otros factores hematológicos, como la anemia o morfología de los hematíes. En un estudio reciente con 3.001 pacientes se encontró que los niveles de PCR $> 2,45$ mg/dl y trombocitosis se asociaban con una biopsia de arteria temporal positiva, mientras que la VSG no era un predictor tan específico. Este parámetro también puede seguirse periódicamente y ayuda a monitorizar la dosis y la respuesta al tratamiento. Los niveles de PCR vuelven a la normalidad antes que la VSG con el tratamiento glucocorticoide. Puede dar falso positivo en enfermedades inflamatorias o procesos infecciosos. Ni la VSG ni la PCR son específicas de la ACG, pero son muy útiles para su diagnóstico y son los dos parámetros más sensibles para la monitorización de la enfermedad y para regular el tratamiento glucocorticoide⁷⁰.

La mayoría de los pacientes tienen una anemia leve (normocítica, normocroma) durante las fases activas. Los leucocitos y el recuento diferencial generalmente son normales. Las plaquetas con frecuencia están elevadas⁷⁰⁻⁷².

Las enzimas hepáticas (fosfatasa alcalina y aspartato aminotransferasa) están elevadas en el 20-30 y el 15% de los casos, respectivamente. Se puede encontrar un tiempo de protrombina prolongado.

Los niveles de inmunoglobulinas son normales y no se detectan complejos inmunes. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide son generalmente negativos.

Los anticuerpos anticardiolipina pueden estar presentes hasta en el 50% de los casos, pero su asociación con las complicaciones isquémicas es incierta²⁷.

Biopsia de arteria temporal

La biopsia de arteria temporal (BAT) es el *gold standard* para el diagnóstico de ACG. Se debe realizar lo antes posible en todo paciente con sospecha de ACG o de NOIA-A para establecer el diagnóstico. Un resultado positivo confirma el diagnóstico, pero un resultado negativo no lo excluye^{7,73}. Se recomienda tomar una muestra de 2,5 cm como mínimo. La sensibilidad del diagnóstico no se ve significativamente afectada si la biopsia se realiza tras el comienzo del tratamiento⁷⁴ y puede permanecer positiva de 2 a 6 semanas después del comienzo del mismo. Se ha visto que la probabilidad de resultado positivo de BAT se incrementa 9 veces si hay claudicación mandibular, 3,3 veces si hay dolor de cuello, 3,2 veces si la PCR $> 2,45$ mg/dl y 2,1 veces si la VSG > 47 mm/h⁷³.

La BAT es una técnica segura y sencilla con baja tasa de complicaciones que pueden ser hematoma local, infección de la herida quirúrgica⁷³, daño del nervio facial⁷⁵ o necrosis del cuero cabelludo⁷⁶. Se recomienda BAT contralateral en caso de resultado negativo y alta sospecha diagnóstica de ACG.

Los pacientes con biopsias negativas deberán tratarse como ACG en presencia de un cuadro clínico y de laboratorio típico, respuesta a los corticoides, hallazgos compatibles en la ecografía o características neuro-oftálmicas de ACG (como la NOIA).

Otras pruebas

Las técnicas de imagen no sustituyen a la BAT en el diagnóstico de ACG craneal.

La *angiografía con fluoresceína* muestra defectos de llenado que afectan a la coroides que pueden ser parcheados o generalizados y peripapilares o periféricos⁷⁷. Si hay NOIA-A, se observa no-perfusión masiva de la coroides⁷⁰. Hay una predilección de la ACG por las arterias ciliares posteriores en la angiografía con afectación simultánea de las arterias medias y laterales, y estos hallazgos son visibles en los primeros días desde la instauración del proceso isquémico, antes del desarrollo de circulación colateral⁷⁸.

La *ecografía doppler color* requiere un alto nivel de experiencia y entrenamiento, muestra un flujo indetectable o baja velocidad en la arteria central de la retina y/o arterias ciliares posteriores⁷⁹.

En el 73% de los pacientes con ACG se puede observar halo hipocico alrededor de la luz de la arteria temporal⁸⁰. Una biopsia de la región del halo revela infiltrados celulares mononucleares⁸¹.

La *angioRM* puede demostrar irregularidad, estrechamiento o estenosis de la arteria temporal superficial⁸².

Consideraciones diagnósticas

Los criterios ACR pueden resultar en falsos positivos o negativos, poniendo en riesgo la visión del paciente.

1. Los pacientes con ACG silente no tienen manifestaciones sistémicas, exceptuando la pérdida de visión sin datos específicos que puedan determinar su causa.
2. La cefalea de reciente comienzo y la sensibilidad del cuero cabelludo no son síntomas relevantes para el diagnóstico de la ACG porque pueden ser debidos a muchas otras enfermedades. En 2 estudios se encontró el mismo porcentaje de biopsia positiva

y negativa en pacientes con cefalea y sensibilidad en cuero cabelludo^{70,73}.

3. Criterios importantes como la claudicación mandibular, el dolor de cuello y el aumento de PCR no están incluidos en los criterios ACR.
4. La VSG normal o baja no excluye el diagnóstico; esto se ve entre el 5 y el 30% de los casos^{70,83}.
5. Una arteria temporal anormal a la exploración se puede encontrar en pacientes tanto con BAT positiva como negativa, así como casos de exploración de arteria temporal perfectamente normal con resultados de BAT positiva.

Pronóstico

Aunque la esperanza de vida de pacientes con ACG y población general es similar^{84,85}, la incidencia de mortalidad por enfermedad cardiovascular en el primer año tras diagnóstico de ACG es considerablemente mayor⁸⁶.

La ACG puede no afectar a la mortalidad pero pueden desarrollar efectos secundarios graves debido a la terapia prolongada con corticoides, aumentando por ello la morbimortalidad⁸⁷.

Pronóstico oftalmológico

La pérdida de visión permanente es más frecuente en pacientes con pérdida visual transitoria, diplopía transitoria o claudicación mandibular⁷⁰.

Los pacientes con complicaciones visuales de naturaleza isquémica tienen menos marcadores clínicos y analíticos de inflamación. La anemia se ha visto asociada a muy bajo riesgo de complicaciones oculares, y el HLA-DRB1*04 positivo tiene mayor riesgo de pérdida visual permanente. Los mejores predictores de pérdida de visión permanente son la amaurosis fugax, los accidentes cerebrovasculares y la claudicación mandibular. Complicaciones isquémicas predicen desarrollo de ceguera irreversible, mientras que una mayor respuesta inflamatoria puede ser protectora contra el desarrollo de episodios isquémicos craneales⁴³.

Entre el 9 y el 17% de pacientes pueden experimentar deterioro visual durante el tratamiento, y estos pueden ser corticorresistentes o requerir dosis mayores durante un tiempo⁸⁸.

Una vez que hay pérdida de visión, habitualmente es severa e irreversible a pesar de la terapia^{42,89,90}. Cuando hay afectación de un ojo, existe un riesgo de entre el 20 y el 50% de pérdida de visión bilateral si hay demora en la instauración del tratamiento. El tratamiento tiene el objetivo de impedir la progresión y prevenir la afectación del ojo contralateral.

Tratamiento

El tratamiento de elección son los glucocorticoides sistémicos, y el objetivo del tratamiento es suprimir la respuesta inflamatoria y minimizar las complicaciones isquémicas de la enfermedad. El tratamiento debe instaurarse lo antes posible para disminuir las posibilidades de pérdida visual posterior. La realización de la biopsia no debe retrasar el inicio de la terapia glucocorticoide. A mayor pérdida de visión o probabilidad de ello, se requerirá mayor dosis de corticoides⁷⁰. Los pacientes con resultado de biopsia negativo deben ser tratados como ACG en caso de que haya cuadro clínico o de laboratorio típico, hallazgos sugestivos en ecografía o características neuro-oftálmicas compatibles.

Dosis de inicio y de mantenimiento de corticoides

Hay una gran variabilidad entre las dosis de corticoides orales para el tratamiento de la ACG según los diferentes estudios: desde

Tabla 2

Dosis de inicio

ACG no complicada (no claudicación mandibular ni síntomas visuales)	Prednisona 40-60 mg/día (no menos de 0,75 mg/kg/día) hasta la resolución de los síntomas y de las alteraciones analíticas
ACG complicada (afectación visual o historia de amaurosis fugax)	Metilprednisolona 0,5-1g i.v., 3 días Prednisona 60 mg/día cuando se establezca la pérdida visual

De Dasgupta¹¹⁵.

20 hasta 100 mg/día de prednisona^{25,91,92}. Se deben distinguir tres situaciones: ACG no complicada, ACG complicada y PMR aislada. Los síntomas de la ACG no complicada serían, por ejemplo, el dolor aislado de la arteria temporal sin evidencia de isquemia. La ACG complicada se define por la presencia de lesiones sintomáticas que afectan las arterias que nutren al nervio óptico, el disco óptico o la retina (arterias ciliares y arteria central de la retina), con riesgo de ceguera permanente; o la afectación de la aorta (aortitis, aneurismas, disección), ramas del arco aórtico u otras arterias, como las vertebrales o las de las extremidades inferiores. Las alteraciones visuales incipientes (amaurosis fugax o diplopía) en un paciente con sospecha de ACG requieren iniciar el tratamiento glucocorticoide en el mismo día⁹³.

Tratamiento de inducción: glucocorticoides

Se sigue debatiendo cuál es la mejor dosis inicial. Se sugiere que en la ACG no complicada se comience con prednisona o equivalente a dosis de 0,7 mg/kg/día, en la ACG complicada 1 mg/kg/día (sin exceder 60 mg/día) y en la PMR sin ACG 15-20 mg/día⁹⁴. Sin embargo, se administran dosis mayores o menores dependiendo de la severidad de la enfermedad, la salud general, la VSG y la PCR, y las comorbilidades. La prednisona se administra diariamente, mejor por la mañana, aunque al iniciar el tratamiento se puede administrar en 2 dosis divididas (dos tercios por mañana y un tercio por la noche).

En las formas severas de la enfermedad, los pulsos de dosis altas de metilprednisolona (15 mg/kg 3 días consecutivos) han demostrado su eficacia. Es clave el momento de instaurar el tratamiento. Los glucocorticoides se deben administrar inmediatamente en los pacientes con visión borrosa, amaurosis fugax o diplopía para impedir que la pérdida visual de uno o ambos ojos sea irreversible.

Los pacientes con sospecha de ACG normalmente comienzan con 1 mg/kg/día de prednisona (tabla 2). Dosis menores pueden ser suficientes en pacientes que solo presentan sintomatología constitucional. Las dosis mayores (80-100 mg/día) se reservan para pacientes con síntomas oculares o cerebrovasculares^{70,76}. Cuando se confirma el diagnóstico mediante BAT es obligatorio el tratamiento con altas dosis de corticoides orales o 1 g intravenoso de metilprednisolona durante 3 días para luego continuar con corticoides orales. No hay evidencias acerca de que sea mejor la dosis de corticoides intravenosa que por vía oral a la hora de mejorar la visión o prevenir el deterioro visual^{25,70}.

Desafortunadamente, la pérdida visual asociada con ACG con frecuencia es permanente. En un estudio retrospectivo en pacientes con ACG probada por biopsia, la mejoría de la visión central después de iniciar el tratamiento corticoide fue mínima: solo se dio en el 4% de los pacientes⁹⁵. Sin embargo, los corticoides parece que evitan la pérdida visual; solo el 13% de los que tenían pérdida visual antes del diagnóstico desarrollaron pérdida visual después de iniciar el tratamiento corticoide. Además, de los que no tuvieron alteraciones visuales antes del tratamiento corticoide, solo el 1% desarrollaron posteriormente una pérdida visual⁹⁶.

Crterios para disminuir dosis

La reducción escalonada de corticoides se recomienda hasta quedar con dosis de mantenimiento de 10 mg de prednisona a los 6-9 meses^{97,98} y 5-7,5 mg al año^{99,100}. Debe ser individualizado y de acuerdo con los valores de VSG y PCR, así como remisión de síntomas sistémicos⁸⁹. La reducción de dosis debe realizarse cuando los niveles de VSG y PCR hayan alcanzado cifras bajas y permanezcan estables, y esto suele ocurrir aproximadamente a las 2-4 semanas del comienzo del tratamiento con corticoides a altas dosis⁵¹. La disminución de dosis debe hacerse cada 2 semanas en escalones de 10 mg hasta alcanzar 30 mg/día; a partir de esta dosis, la bajada se realizará de 5 en 5 mg hasta 20 mg, y finalmente se reducirán 2,5 mg en cada paso. El objetivo será alcanzar 0,1 mg/kg/día después de 24 semanas.

Minimizar complicaciones

Se recomienda protección gástrica con inhibidores de la bomba de protones o con antagonistas H2 hasta que se alcancen dosis de corticoides de 10 mg/día. Suplementos de calcio y vitamina D, así como bifosfonatos, deben darse en paciente con ACG durante el tratamiento esteroideo¹⁰¹.

Monitorización del tratamiento

Los pacientes deben llevar seguimiento estrecho para evitar recidivas, así como complicaciones de los tratamientos y de la propia enfermedad. Debe realizarse monitorización clínica, prestando atención a cefalea, claudicación mandibular y de lengua, síntomas visuales, claudicación de miembros, soplos y asimetría de pulsos, síntomas polimiálgicos, factores de riesgo de osteoporosis y fracturas y otras complicaciones del tratamiento, y analítica con marcadores de inflamación.

Duración de la terapia

Habitualmente, la suspensión de tratamiento es posible a los 2 años^{91,98,102,103}, aunque los pacientes con pérdida visual requieren mayor duración del tratamiento e incluso pueden requerirlo de manera indefinida^{41,73,104-106}.

Ahorrradores de corticoides

Se han propuesto como agentes ahorradores de glucocorticoides, para disminuir con ellos los efectos secundarios de la terapia prolongada, la azatioprina, la ciclofosfamida, el metotrexato, la ciclosporina y la dapsona, pero sin recomendaciones definitivas¹⁰⁷.

Terapias biológicas

En la ACG, los antagonistas del TNF- α son ineficaces o solo parcialmente eficaces^{108,109}.

Aspirina y otros antiagregantes plaquetarios

Muchos estudios han mostrado la presencia de trombocitosis reactiva en la ACG que ha alentado el uso de aspirina en el manejo de esta enfermedad en prevención de complicaciones isquémicas⁷⁰. Esta trombocitosis es diferente de la trombocitosis esencial y la policitemia vera, donde sí hay riesgo elevado de episodios trombóticos¹¹⁰. Hasta la fecha no hay estudios que demuestren la eficacia del uso de antiagregantes para el manejo de la ACG¹¹¹. No obstante, algunos datos sugieren que bajas dosis de aspirina no solo tienen efecto antiagregante plaquetario, sino que suprimen la elevación de niveles de interferón gamma, responsable del daño en

la pared arterial¹¹². En un estudio retrospectivo en Israel se vio que dosis de 100 mg/día de aspirina al diagnóstico de la ACG y mantenidos durante la terapia esteroidea se asociaban a menores tasas de complicaciones isquémicas¹¹³. En pacientes sin contraindicaciones, bajas dosis de aspirina en pacientes de edad avanzada con diagnóstico de ACG son probablemente beneficiosas.

Recidivas

Las recidivas se sospecharán en los pacientes que vuelven a presentar síntomas de ACG, complicaciones isquémicas, síntomas constitucionales inexplicados o polimialgia. En un estudio de 174 pacientes con ACG, la frecuencia de recidivas fue del 40,8%, y generalmente se manifestaron como cefalea (52%) o PMR (30%) y nunca con pérdida visual¹¹⁴. Las recidivas generalmente se asocian con elevación de VSG/PCR, pero puede ocurrir que los reactantes de fase aguda sean normales.

La cefalea se trata aumentando los corticoides a la dosis previa a su aparición. La cefalea y la claudicación mandibular se tratan con prednisona (40-60 mg/día). Los síntomas oculares se tratan con prednisona (60 mg/día) o metilprednisolona intravenosa.

En la ACG de grandes vasos se deben emplear técnicas de imagen (resonancia magnética, PET) y considerar el tratamiento utilizado para las vasculitis sistémicas.

A modo de resumen, podríamos decir que los *objetivos del manejo de la arteritis de células gigantes* para mejorar la práctica clínica serían¹¹⁵:

- Una vía de referencia para un rápido diagnóstico y manejo.
- Un asesoramiento adecuado sobre el manejo de la ACG, con énfasis en la prevención de pérdida visual mediante el reconocimiento temprano y la instauración precoz con altas dosis de glucocorticoides.
- Investigaciones (p.ej., biopsia de arteria temporal) para el diagnóstico y la evaluación de la gravedad, utilizando los factores clínicos y la histología.
- Un adecuado asesoramiento sobre la monitorización de la enfermedad y el tratamiento de las recidivas.
- Un adecuado asesoramiento sobre la prevención de los efectos secundarios de los corticoides, incluyendo la osteoporosis esteroidea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pipitone N, Boiardi L, Salvarani C. Are steroids alone sufficient for the treatment of giant cell arteritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:277-92.
2. Anderson R. Giant cell arteritis as a cause of death. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18 4 Suppl. 20:S27-8.
3. Rahman W, Rahman FZ. Giant cell (temporal) arteritis: An overview and update. *Surv Ophthalmol*. 2005;50:415-28.
4. Wood CA. A memorandum book of a tenth century oculist, a translation of Tadhivata Ali Ibn Isa. Chicago: Northwestern University Press; 1936. p. 225-6.
5. Hutchinson J. On a peculiar form of thrombotic arteritis of the aged which is sometimes productive of gangrene. *Arch Surg*. 1980;1:323-9.
6. Horton BT, Magath TB, Brown GE. An undescribed form of arthritis of the temporal vessels. *Proc May Clin*. 1932;7:700-1.
7. Dababneh A, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Hajeer A, Thomson W, Ollier W. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica can be differentiated by distinct patterns of HLA class II association. *J Rheumatol*. 1998;25:2140-5.
8. Russo MG, Waxman J, Abdoh AA, Serebro LH. Correlation between infection and the onset of the giant cell (temporal) arteritis syndrome. A trigger mechanism? *Arthritis Rheum*. 1995;38:374-80.
9. Wagner AD, Gérard HC, Fresemann T, Schmidt WA, Gromnica-Ihle E, Hudson AP, et al. Detection of chlamydia pneumoniae in giant cell vasculitis and correlation with the topographic arrangement of tissue-infiltrating dendritic cells. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1543-51.

10. Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Björnsson J, Smith TF, Hunder GG. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis: a preliminary evaluation. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1255-8.
11. Pache M, Kaiser HJ, Haufschild T. Increased endothelin-1 plasma levels in giant cell arteritis: a report on four patients. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:160-2.
12. Weyand CM, Goronzy JJ. Arterial wall injury in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:844-53.
13. Knecht S, Henningsen H, Rauterberg EW. Immunohistology of temporal arteritis: phenotyping of infiltrating cells and deposits of complement components. *J Neurol.* 1991;238:181-2.
14. Rittner HL, Hafner V, Klimiuk PA, Szweda LI, Goronzy JJ, Weyand CM. Aldose reductase functions as a detoxification system for lipid peroxidation products in vasculitis. *J Clin Invest.* 1999;103:1007-13.
15. Diaz VA, DeBroff BM, Sinard J. Comparison of histopathologic features, clinical symptoms, and erythrocyte sedimentation rates in biopsy-positive temporal arteritis. *Ophthalmology.* 2005;112:1293-8.
16. Heathcote JG. Update in pathology: temporal arteritis and its ocular manifestations. *Can J Ophthalmol.* 1999;34:63-8.
17. Boesen P, Sørensen SF. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county. A prospective investigation, 1982-1985. *Arthritis Rheum.* 1987;30:294-9.
18. Nordborg C, Johansson H, Petursdottir V, Nordborg E. The epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: Special reference to changes in the age of the population. *Rheumatology.* 2003;42:549-52.
19. Devauchelle-Pensec V, Jousse S, Destombe C, Saraux A. Epidemiology, imaging and treatment of giant cell arteritis. *Joint Bone Spine.* 2008;75:267-72.
20. Nordborg C, Johansson H, Petursdottir V, Nordborg E. The epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: special reference to changes in the age of the population. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:549-52.
21. O'Brien JP, Regan W. Actinically degenerate elastic tissue is the likely antigenic basis of actinic granuloma of the skin and of temporal arteritis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:214-22.
22. Ashton-Key M, Gallagher PJ. Surgical pathology of cranial arteritis and polymyalgia rheumatica. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1991;5:387-404.
23. Cid MC, Font C, Oristrell J, de la Sierra A, Coll-Vinent B, López-Soto A, et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:26-32.
24. Ghanchi FD, Weir C, Dudgeon J. Facial swelling in giant cell (temporal) arteritis. *Eye.* 1996;10 Pt 6:747-9.
25. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *N Engl J Med.* 2002;347:261-71.
26. Tovilla-Canales JL. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Curr Opin Ophthalmol.* 1998;9:73-9.
27. Bhatti MT, Tabandeh H. Giant cell arteritis: diagnosis and management. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12:393-9.
28. Paraskevas KI, Boumpas DT, Vrentzos GE, Mikhailidis DP. Oral and ocular/orbital manifestations of temporal arteritis: A disease with deceptive clinical symptoms and devastating consequences. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1044-8.
29. Myklebust F, Grant JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatic and temporal arteritis: Clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol.* 1996;35:11618.
30. Zachariades N, Skoura C, Spanou A, Machera H. Temporal arteritis: Report a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:192-7.
31. Nir-Paz R, Gross A, Chajek-Shaul T. Reduction of jaw opening (trismus) in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:832-3.
32. Liozon E, Jauberteau MO, Ly K, Loustaud V, Soria P, Vidal E. Reduction of jaw opening in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:287-8.
33. Unwin B, Williams C, Gilliland W. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Am Fam Physician.* 2006;74:1547-54.
34. Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology.* 1988;38:352-9.
35. Reich KA, Giansiracusa DF, Strongwater SL. Neurologic manifestations of giant cell arteritis. *Am J Med.* 1990;89:67-72.
36. Sandercock PA, Warlow CP, Jones LN, Starkey IR. Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxfordshire community stroke project. *BMJ.* 1989;298:75-80.
37. Caselli RJ. Giant cell (temporal) arteritis: a treatable cause of multi-infarct dementia. *Neurology.* 1990;40:753-5.
38. Fruchter O, Ben-Ami H, Schapira D, Gallimidi Z, Gaitini D, Goldsher D. Giant cell arteritis complicated by spinal cord infarction: a therapeutic dilemma. *J Rheumatol.* 2002;29:1556-8.
39. Baldursson O, Steinsson K, Björnsson J, Lie JT. Giant cell arteritis in Iceland. An epidemiologic and histopathologic analysis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1007-12.
40. Cornblath WT, Eggenberger ER. Progressive visual loss from giant cell arteritis despite high-dose intravenous methylprednisolone. *Ophthalmology.* 1997;104:854-8.
41. Graham E, Holland A, Avery A, Russell RW. Prognosis in giant-cell arteritis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282:269-71.
42. Font C, Cid MC, Coll-Vinent B, López-Soto A, Grau JM. Clinical features in patients with permanent visual loss due to biopsy-proven giant cell arteritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36:251-4.
43. González-Gay MA, García-Porrúa C, Llorca J, Hajer AH, Brañas F, Dababneh A, et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;79:283-92.
44. Liozon E, Herrmann F, Ly K, Robert PY, Loustaud V, Soria P, et al. Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: a prospective study of 174 patients. *Am J Med.* 2001;111:211-7.
45. 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.
46. Hayreh SS. Factors influencing blood flow in the optic nerve head. *J Glaucoma.* 1997;6:412-25.
47. Hayreh SS. Acute ischemic disorders of the optic nerve: Pathogenesis, clinical manifestations and management. *Ophthalmol Clin North Am.* 1996;9:407-42.
48. Evans JM, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:493-515.
49. Hayreh SS. *Anterior Ischemic Optic Neuropathy.* New York: Springer; 1975. p. 14-22, 27-28, 113-115.
50. Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA.* 2002;287:92-101.
51. Wein FB, Miller NR. Unilateral central retinal artery occlusion followed by contralateral anterior ischemic optic neuropathy in giant cell arteritis. *Retina.* 2000;20:301-3.
52. Al-Abdulla NA, Kelley JS, Green WR, Miller NR. Herpes zoster vasculitis presenting as giant cell arteritis with choroidal infarction. *Retina.* 2003;23:567-9.
53. Casson RJ, Fleming FK, Shaikh A, James B. Bilateral ocular ischemic syndrome secondary to giant cell arteritis. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:306-7.
54. Velusami P, Doherty M, Gnanaraj L. A case of occult giant cell arteritis presenting with bilateral cotton wool spots. *Eye.* 2006;20:863-4.
55. Hayreh SS. Ophthalmic features of giant cell arteritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1991;5:431-59.
56. Keltner JL. Giant-cell arteritis. Signs and symptoms. *Ophthalmology.* 1982;89:1101-10.
57. Killer HE, Holtz DJ, Kaiser HJ, Laeng RH. Diplopia, ptosis, and hepatitis as presenting signs and symptoms of giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:1319-20.
58. Ahmad I, Zaman M. Bilateral internuclear ophthalmoplegia: an initial presenting sign of giant cell arteritis. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:734-6.
59. Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, Sergott RC. Tonic pupils from giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:510-2.
60. Hayreh SS. Anterior ischaemic optic neuropathy. Differentiation of arteritic from non-arteritic type and its management. *Eye.* 1990;4 Pt 1:25-41.
61. Minguéz-Vega M, Fernández-Carballido C. Dolor torácico en una mujer con arteritis de células gigantes en imágenes. *Rev Esp Reumatol.* 2000;27:107-8.
62. Muñoz P, Andreu JL, Oteo JF, Fernández-Castro M, Ormilla E, Sanz J. Aneurisma de aorta ascendente asociado a arteritis de células gigantes. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:523-5.
63. 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.
64. Hayreh SS, Podhajsky PA, Raman R, Zimmerman B. Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. *Am J Ophthalmol.* 1997;123:285-96.
65. Bridgen M. The erythrocyte sedimentation rate. Still a helpful test when used judiciously. *Postgrad Med.* 1998;103(257-62):272-4.
66. Olshaker JS, Jerrard DA. The erythrocyte sedimentation rate. *J Emerg Med.* 1997;15:869-74.
67. Poole TR, Graham EM, Lucas SB. Giant cell arteritis with a normal ESR and CRP. *Eye.* 2003;17:92-3.
68. Saadeh C. The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications. *South Med J.* 1998;91:220-5.
69. Miller A, Green M, Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286:266.
70. Hayreh SS, Zimmerman B. Management of giant cell arteritis. Our 27-year clinical study: new light on old controversies. *Ophthalmologica.* 2003;217:239-59.
71. Foroozan R, Danesh-Meyer H, Savino PJ, Gamble G, Mekari-Sabbagh ON, Sergott RC. Thrombocytosis in patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology.* 2002;109:1267-71.
72. Gonzalez-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.* 2001;45:43-5.
73. Hayreh SS, Podhajsky PA, Raman R, Zimmerman B. Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. *Am J Ophthalmol.* 1997;123:285-96.
74. Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, O'Fallon WM, Gabriel SE. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med.* 1994;120:987-92.
75. Bhatti MT, Goldstein MH. Facial nerve injury following superficial temporal artery biopsy. *Dermatol Surg.* 2001;27:15-7.
76. Mizen TR. Giant cell arteritis: diagnostic and therapeutic considerations. *Ophthalmol Clin North Am.* 1991;4:547-56.
77. Mack HG, O'Day J, Currie JN. Delayed choroidal perfusion in giant cell arteritis. *J Clin Neuroophthalmol.* 1991;11:221-7.
78. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Occult giant cell arteritis: ocular manifestations. *Am J Ophthalmol.* 1998;125:521-6.
79. Ghanchi FD, Williamson TH, Lim CS, Butt Z, Baxter GM, McKillop G, et al. Colour Doppler imaging in giant cell (temporal) arteritis: serial examination

- and comparison with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye.* 1996;10 Pt 4:459-64.
80. Schmidt WA. Doppler ultrasonography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:S40-2.
 81. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med.* 1997;337:1336-42.
 82. Harada S, Mitsunobu F, Kodama F, Hosaki Y, Mifune T, Tsugeno H, et al. Giant cell arteritis associated with rheumatoid arthritis monitored by magnetic resonance angiography. *Intern Med.* 1999;38:675-8.
 83. Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2001;45:140-5.
 84. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with giant cell arteritis in the American College of Rheumatology giant cell arteritis classification criteria cohort. *Am J Med.* 1996;100:193-6.
 85. Nordborg E, Bengtsson BA. Death rates and causes of death in 284 consecutive patients with giant cell arteritis confirmed by biopsy. *BMJ.* 1989;299:549-50.
 86. Uddhammar A, Eriksson AL, Nyström L, Stenling R, Rantapää-Dahlgvist S. Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in northern Sweden. *J Rheumatol.* 2002;29:737-42.
 87. Neshier G, Sonnenblick M, Friedlander Y. Analysis of steroid related complications and mortality in temporal arteritis: a 15-year survey of 43 patients. *J Rheumatol.* 1994;21:1283-6.
 88. Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ, Smith JL. Visual morbidity in giant cell arteritis. Clinical characteristics and prognosis for vision. *Ophthalmology.* 1994;101:1779-85.
 89. Foroozan R, Deramo VA, Buono LM, Jayamanne DG, Sergott RC, Danesh-Meyer H, et al. Recovery of visual function in patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology.* 2003;110:539-42.
 90. Hayreh SS. Steroid therapy for visual loss in patients with giant-cell arteritis. *Lancet.* 2000;355:1572-3.
 91. Kyle V. Treatment of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1991;5:485-91.
 92. Wilke WS. What is the appropriate initial dose of corticosteroids to treat giant cell arteritis? *Cleve Clin J Med.* 2000;67:546-8.
 93. Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodriguez-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.
 94. Masson C. Therapeutic approach to giant cell arteritis. *Joint Bone Spine.* 2012;79:219-27.
 95. Hayreh SS, Zimmerman B, Kardon R. Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80:355-67.
 96. Aiello PD, Trautmann JC, McPhee TJ, Kunselman AR, Hunder GG. Visual prognosis in giant cell arteritis. *Ophthalmology.* 1993;100:550-5.
 97. Hachulla E, Boivin V, Pasturel-Michon U, Fauchais AL, Bouroz-Joly J, Pérez-Cousin M, et al. Prognostic factors and long-term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:171-6.
 98. Kyle V, Hazleman BL. The clinical and laboratory course of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis after the first two months of treatment. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:847-50.
 99. Hunder GG. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Med Clin North Am.* 1997;81:195-219.
 100. Neshier G, Rubinow A, Sonnenblick M. Efficacy and adverse effects of different corticosteroid dose regimens in temporal arteritis: a retrospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:303-6.
 101. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 1998;339:292-9.
 102. Myles AB, Perera T, Ridley MG. Prevention of blindness in giant cell arteritis by corticosteroid treatment. *Br J Rheumatol.* 1992;31:103-5.
 103. Wilke WS, Hoffman GS. Treatment of corticosteroid-resistant giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995;21:59-71.
 104. Andersson R, Malmvall BE, Bengtsson BA. Long-term corticosteroid treatment in giant cell arteritis. *Acta Med Scand.* 1986;220:465-9.
 105. Bengtsson BA, Malmvall BE. The epidemiology of giant cell arteritis including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. Incidences of different clinical presentations and eye complications. *Arthritis Rheum.* 1981;24:899-904.
 106. Kyle V, Hazleman BL. Stopping steroids in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *BMJ.* 1990;300:344-5.
 107. Ferraccioli GF, Di Poi E, Damato R. Steroid sparing therapeutic approaches to polymyalgia rheumatica-giant cell arteritis. State of the art and perspectives. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:S58-60.
 108. Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, López-Longo J, Figueroa M, Belzunegui J, et al. 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.
 109. Kreiner F, Galbo H. Effect of etanercept in polymyalgia rheumatica: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R176.
 110. Pearson TC. The risk of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Oncol.* 2002;29:16-21.
 111. Calamia KT, Hunder GG. Clinical manifestations of giant-cell (temporal) arteritis. *Clin Rheum Dis.* 1980;6:389-403.
 112. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation.* 2010;121:906-15.
 113. Neshier 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.
 114. Martínez-Lado L, Calvino-Díaz C, Piñeiro A, Dierssen T, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Filloj JA, et al. Relapses and recurrences in giant cell arteritis. A population-based study of patients with biopsy-proven disease from Northwestern Spain. *Medicine.* 2011;90:186-93.
 115. Dasgupta B, on behalf of the Giant Cell Arteritis Guideline Development Group. Concise guidance: diagnosis and management of giant cell arteritis. *Clin Med.* 2010;10:381-6.