

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología



Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Reumatología en el manejo de la arteritis de células gigantes

Recommendations of the Argentine Society of Rheumatology in the management of giant cell arteritis

Grupo de confección de preguntas PICO

Alejandra Babini, Sebastián Magri, Alex Kostianovsky, Claudia Pena, Marina Scolnik

Grupo de metodología GRADE

Natalia Zamora, María Laura Acosta Felquer, Leandro Carlevaris, Santiago Scarafia, Facundo Vergara

Panel de expertos

Alejandra Babini, Guillermo Bartel, Alejandro Brigante, Oscar Andrés Caicedo Correa, Ignacio Gandino, Hugo Laborde, Nicolás Lloves Schenone, Sebastián Magri, Alex Kostianovsky, Alberto Orden, Claudia Pena, Nicolás Pérez, Valeria Scaglioni, Marina Scolnik

Redacción de las recomendaciones

Sebastián Magri, Marina Scolnik

Revisores

Alex Kostianovsky, Claudia Pena

RESUMEN

Palabras clave: arteritis de células gigantes; vasculitis; tratamiento; recomendación

La arteritis de células gigantes (ACG) es una vasculitis sistémica que afecta a personas adultas; compromete vasos arteriales de mediano y gran calibre, con potenciales complicaciones de gravedad, como la ceguera, y es considerada una emergencia médica.

El objetivo de estas guías fue desarrollar las primeras recomendaciones argentinas para su tratamiento, basadas en la revisión de la literatura mediante metodología GRADE. Un panel de expertos en vasculitis elaboró las preguntas en formato PICO (población, intervención, comparador y *outcomes*), y luego un panel de expertos en metodología efectuó la revisión de la bibliografía con la extracción de la evidencia para cada una de las preguntas. Se realizó un *focus group* de pacientes para conocer sus preferencias y experiencias. Finalmente, con la información recabada, el panel de expertos en vasculitis procedió a la votación de las recomendaciones que a continuación se presentan.

Revista Argentina de Reumatología
2022; Vol. 33 N° 3 (1-11)

ABSTRACT

Key words: giant cell arteritis; vasculitis; treatment; recommendation

Giant cell arteritis (GCA) is a systemic vasculitis affecting adult patients and involving large and medium vessels. Potential serious complications as blindness may occur and it is considered a medical emergency.

The objective of elaborating this guideline was to develop first Argentinian GCA treatment recommendations using GRADE methodology. An expert panel generated clinically meaningful questions addressing aspects of the treatment of GCA in the Population, Intervention, Comparator and Outcome (PICO) format and then a group of methodology experts reviewed and extracted data from literature summarizing available evidence. A patient's focus group discussion took place gathering information on their preferences and experiences. Finally, the vasculitis expert panel, with all the information obtained, voted recommendations here presented.

INTRODUCCIÓN

La arteritis de células gigantes (ACG) es la vasculitis sistémica más frecuente en los adultos^{1,2}. Afecta vasos arteriales de tamaño grande y mediano, con una predisposición por las ramas craneales derivadas de la carótida. A su vez, se estima que en aproximadamente el 50% de los casos, la aorta y sus ramas principales también están comprometidas¹.

Es una patología que se observa mayoritariamente en pacientes de más de 50 años, y es dos a cuatro veces más común en mujeres que en hombres³.

La incidencia estimada de la ACG es 15-25 por 100.000 pacientes-año en mayores de 50 años^{1,2}. Existen variaciones geográficas importantes en cuanto a su epidemiología⁴ y escasos datos epidemiológicos en Latinoamérica. Un trabajo realizado en Buenos Aires (Argentina) estimó una incidencia de 8,6 por 100.000 pacientes-año y una prevalencia de 28,6 por 100.000 personas en mayores de 50 años⁵.

En los últimos años se han publicado diversas guías de recomendaciones de tratamiento para pacientes con ACG: la de la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR, 2018)⁶, del *American College of Rheumatology* (ACR, 2021)⁷, las francesas en 2016⁸ y las del Reino Unido en 2020⁹.

Hasta el momento no se han publicado guías de recomendaciones para el tratamiento de la ACG en países latinoamericanos. Si bien no existen datos epidemiológicos o genéticos/étnicos que establezcan diferencias objetivas entre nuestra población de pacientes y las series de pacientes provenientes de Europa y Estados Unidos, variables socioeconómicas específicas determinan diferencias de accesibilidad a los tratamientos que ameritan consideraciones específicas y, por consiguiente, influyen en la toma de decisiones terapéuticas.

El objetivo del Grupo de Estudio de Vasculitis de la Sociedad Argentina de Reumatología fue elaborar recomendaciones para el tratamiento de la ACG utilizando la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para la evaluación de la evidencia.

MÉTODOS

Equipos involucrados

Tres grupos con diferentes funciones elaboraron las guías argentinas de vasculitis: un equipo de metodología encargado de las búsquedas bibliográficas y el desarrollo de las guías, y dos grupos de expertos (los expertos principales, que realizaron las preguntas de relevancia clínica y, junto con los expertos generales llevaron a cabo el proceso de votación).

Desarrollo de las preguntas clínicas

El panel de expertos, conformado por cinco reumatólogos, realizó el proceso de selección de preguntas relevantes relacionadas con el tratamiento farmacológico para el armado de las preguntas en formato PICO (población, intervención, comparador y *outcomes*), el cual contó con la colaboración del equipo de metodología.

Con respecto a las intervenciones y comparadores, se discutieron y seleccionaron entre ambos equipos para contar con un adecuado balance entre factibilidad y relevancia clínica. Todas las preguntas se incluyeron en un documento que se distribuyó y se discutieron con el equipo de metodología.

Revisión sistemática de la literatura

- *Búsquedas bibliográficas.* El equipo de metodología hizo el trabajo de recolección de evidencia de la literatura para las preguntas seleccionadas en varias etapas. En primer lugar, se realizaron las búsquedas bibliográficas en tres bases de datos (PubMed, Cochrane y Lilacs) donde se detectaron los estudios publicados hasta el 04/03/2020. También se indagó literatura gris en los resúmenes de los Congresos Americano y Europeo de Reumatología desde 2015 a 2020. Las revisiones se armaron con términos específicos y palabras clave relacionadas con los dominios de interés.

Para la evidencia sobre los efectos beneficiosos y de seguridad, se emplearon ensayos clínicos controlados aleatorios y, además, estudios observacionales (en los casos en que la evidencia proporcionada por los ensayos fuera escasa). Para obtener evidencia sobre los valores y preferencias de los pacientes, se realizó un *focus group* a través de la plataforma *Google Meet* con pacientes con ACG pertenecientes a diferentes

sectores del país; algunos contaban con obra social o prepaga, y otros no.

- *Selección de estudios.* Se hizo en Rayyan software¹⁰. El proceso de tamizaje de títulos y resúmenes y de artículos completos lo desarrollaron cuatro de los integrantes del equipo independientemente trabajando de a pares (LAF-FV, LC-SS), y un tercer revisor resolvió los conflictos de inclusión vs exclusión (NZ). Los artículos incluidos se juzgaron y seleccionaron para cada pregunta PICO.

- *Extracción de datos y análisis.* La extracción de datos para cada pregunta PICO se hizo en RevMan software¹¹. La metodología GRADE fue seguida para la inclusión teniendo en cuenta la mayor calidad de evidencia, por ejemplo, entre ensayos clínicos sobre estudios observacionales. Los *outcomes* continuos se analizaron con el método de inversa de varianza en modelo de efectos aleatorizados reportados como media con un 95% de intervalo de confianza y desvío estándar. Los dicotómicos se incluyeron y analizaron con el método Matel-Haenszel en el modelo de efectos aleatorizados reportados como riesgo de radios (RR) con un 95% de intervalo de confianza. En un formulario de Google Docs, los expertos recibieron los *outcomes* de las preguntas y los calificaron para determinar su importancia en: críticos, importantes y no importantes. Solo se extrajeron y evaluaron los dos primeros.

- *Evaluación de calidad y formulación de reporte de evidencia.* Se exportó cada carpeta creada en RevMan software en GRADE software¹² para armar las tablas con el resumen de la evidencia (*summary of findings tables*). Los evaluadores independientes (NZ, LAF, FV, LC, SS) desarrollaron la evaluación de calidad según los estándares de GRADE. En esta etapa, los conflictos se resolvieron por consenso. La evaluación para cada *outcome* incluyó el análisis de: riesgo de sesgo, posibilidad de sesgo de publicación, inconsistencia, incongruencia en dirección de la evidencia e imprecisión.

La metodología GRADE diferencia cuatro niveles de calidad según el grado de confianza que se tiene acerca de que la medida de efecto alcanzada, luego del análisis de los estudios agrupado, sea cercana al efecto real. Por este motivo, la calidad de la evidencia final de cada *outcome* es alta, moderada, baja o muy baja. En

ausencia de evidencia o solo obtenida a través de evidencia de expertos, el *outcome* se catalogó como de calidad muy baja.

- *De la evidencia a las recomendaciones.* Cada recomendación se realizó teniendo en cuenta el balance entre los beneficios de cada tratamiento considerado sobre el daño que pueda ejercer y la calidad de la evidencia brindada. Una recomendación puede resultar a favor o en contra de la intervención y, a su vez, ser fuerte o débil. De acuerdo a GRADE, esta diferencia radica en que una recomendación es fuerte si la mayor parte del panel de expertos considera que los beneficios superan ampliamente a los daños o viceversa. Una recomendación débil puede presentar algo de incertidumbre entre beneficio y daño, o bien poseer calidad de evidencia baja y muy baja al momento de realizar la recomendación.

- *Consenso.* El panel de expertos recibió oportunamente el reporte de la evidencia para revisarlo antes de la votación. En la reunión donde se analizaron las recomendaciones, los expertos obtuvieron además un resumen oral con la evidencia seleccionada de cada pregunta PICO. El proceso de votación fue anónimo (para la elaboración de cada recomendación se empleó la plataforma de Zoom software)¹³. Si en la votación no se alcanzaba el consenso del 70% de acuerdo en primera instancia, los miembros debatían antes de votar nuevamente.

RESULTADOS

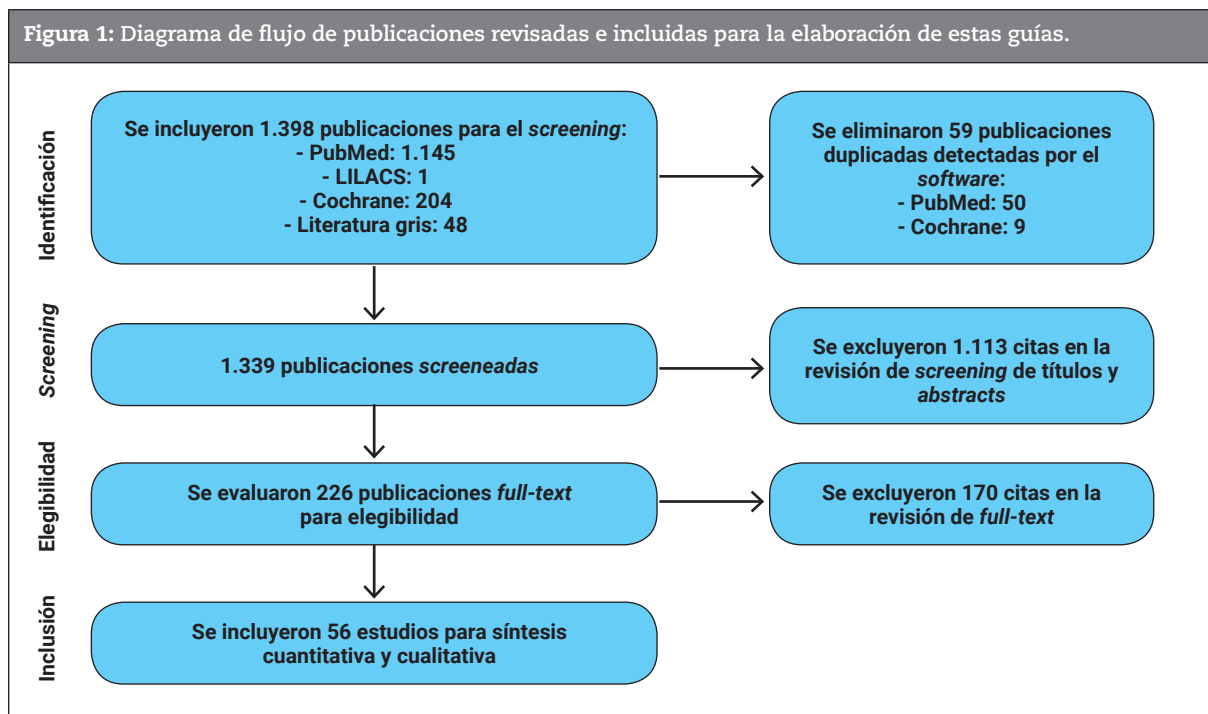
Las preguntas PICO, con el resumen de la evidencia y las tablas con la extracción de los datos de los estudios incluidos, se presentan en el Suplemento de estas guías.

La revisión inicial de la literatura identificó 1.398 publicaciones, de las cuales se revisaron 1.339 (títulos y resúmenes) y 1.113 se excluyeron por no cumplir con los criterios predefinidos. Se revisaron 226 publicaciones completas, 56 de las cuales finalmente se incluyeron para la extracción de la evidencia (Figura 1).

RECOMENDACIONES

A continuación, se presentan las recomendaciones que resultaron de la votación final del grupo de expertos luego de analizar la evidencia y con la consideración de los datos extraídos del *focus group* de pacientes con ACG (Tabla 1).

Figura 1: Diagrama de flujo de publicaciones revisadas e incluidas para la elaboración de estas guías.



ACG de reciente diagnóstico

1. Altas dosis de corticoides deben iniciarse inmediatamente para el tratamiento inicial de inducción en pacientes con ACG activa

Si bien esta no fue una pregunta PICO planteada, creemos necesario reforzar el concepto de que actualmente el tratamiento estándar que demostró eficacia en lograr la remisión de los síntomas, disminuir el riesgo de ceguera y que incluso es el tratamiento inicial recomendado por las guías de ACG, son los corticoides en altas dosis^{2,6,7}. No existen estudios que permitan concluir cuál es la dosis inicial óptima para el inicio del tratamiento. Los expertos y las distintas guías sugieren iniciar con corticoides orales en dosis de 40-60 mg/día de prednisona (o equivalente) o con pulsos endovenosos (EV) de corticoides (ver Recomendación 2).

2. Los pulsos endovenosos de corticoides (metilprednisolona) por 1-3 días pueden recomendarse antes de iniciar el tratamiento oral con corticoides, particularmente en casos de afectación visual

Respecto de la eficacia de los distintos esquemas y vías de administración de los corticoides, se incluyeron tres estudios en la síntesis cuantitativa: dos ensayos clínicos y un

estudio observacional retrospectivo en formato de resumen (ver Suplemento)¹⁴⁻¹⁹. En la síntesis cuantitativa de estos estudios, la administración EV de los corticoides se asoció a mayores tasas de remisión, menor tiempo en alcanzar la remisión y menor dosis acumulada de corticoides comparado con el inicio del tratamiento con corticoides vía oral (calidad de la evidencia baja/moderada). Sin embargo, el uso rutinario de pulsos EV puede asociarse a distintos riesgos (infecciones, riesgo cardiovascular, etc.), particularmente en pacientes más añosos, por lo cual debe evaluarse el riesgo-beneficio en cada caso individual.

Particularmente, en pacientes con pérdida aguda de la visión o amaurosis fugaz, la administración de pulsos EV de metilprednisolona (0,25-1 g de metilprednisolona por 1-3 días) puede considerarse, teniendo en cuenta el balance entre beneficios y riesgos, a pesar de que la calidad de la evidencia sea baja²⁰⁻²³.

En caso de indicarse pulsos EV, su logística de administración (es decir, la necesidad de un centro para la administración endovenosa) no debe demorar el inicio del tratamiento con corticoides, siendo más importante el inicio del tratamiento precoz con corticoides que la vía de administración de los mismos.

3. En ACG de reciente diagnóstico puede considerarse el tratamiento concomitante con tocilizumab

Para el análisis de esta pregunta PICO se incluyeron tres estudios²⁴⁻²⁶. La síntesis cuantitativa de estos ensayos demostró similares resultados a los ensayos individuales. Más pacientes en el grupo tocilizumab (TCZ) asociado a corticoides estuvieron en remisión tanto a las 26 semanas como en los estudios a largo plazo, en comparación con corticoides más placebo (PBO). A los 3 años de seguimiento, el mayor número de pacientes que significativamente mantuvo la remisión fue el de aquellos que recibieron TCZ semanal (y no TCZ cada 2 semanas). Por otro lado, en los pacientes que recibieron TCZ (ya sea semanal o quincenal) hubo menos recaídas y menos dosis acumulada de corticoides con similares desenlaces de seguridad que PBO. A pesar de que la calidad de la evidencia es moderada/alta, el grupo de expertos gradúa esta recomendación como débil a favor, teniendo en cuenta los altos costos y las dificultades en el acceso al TCZ en nuestro medio como para recomendarlo para la totalidad de pacientes con ACG de reciente diagnóstico. Particularmente puede sugerirse en aquellos con ACG con alto riesgo de efectos adversos por corticoides.

4. En ACG de reciente diagnóstico no se recomienda el tratamiento concomitante con metotrexato

Para el análisis de esta recomendación se incluyeron siete estudios (tres ensayos clínicos, dos estudios de cohorte, un estudio de casos y controles, y un metaanálisis)²⁷⁻³³. Con una calidad de estudios baja/moderada, la síntesis cuantitativa no demostró mayor beneficio de adicionar metotrexato (MTX) al esquema de corticoides en ninguno de los desenlaces evaluados. Tampoco hubo diferencia en el análisis de la sensibilidad excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo. Por lo tanto, el panel de expertos no recomienda el agregado de MTX en pacientes con ACG de reciente diagnóstico.

5. En ACG de reciente diagnóstico no se recomienda el tratamiento concomitante con leflunomida, abatacept, ustekinumab, azatioprina, ciclofosfamida ni micofenolato

Durante años, en el tratamiento de la ACG

se analizaron distintos fármacos inmunosupresores asociados a corticoides con el objetivo de ahorrar corticoides.

Los estudios disponibles que evaluaron leflunomida (LFN) en ACG son pocos y de calidad baja. No se encontraron estudios que evaluaran el uso de LFN en pacientes con ACG de reciente diagnóstico.

Existe escasa evidencia del uso de abatacept (ABA) como terapia adyuvante para el tratamiento de la ACG. Un ensayo clínico se incluyó en la síntesis cuantitativa³⁴. En este ensayo se evaluó la eficacia y seguridad de ABA + corticoides vs PBO + corticoides en pacientes con ACG de reciente diagnóstico o con recaída de la enfermedad. Todos los pacientes iniciaron tratamiento con corticoides y en la semana 12 quienes alcanzaron la remisión fueron randomizados a continuar con ABA o a recibir PBO. En este grupo, que había alcanzado la remisión, se discontinuó el uso de corticoides en la semana 28. A los 12 meses de seguimiento, los pacientes que continuaban con ABA lograron mejor tasa de remisión (50%) con respecto al grupo PBO (33%). En virtud del diseño discutible del estudio y la calidad baja/moderada de la evidencia, el panel de expertos no recomienda el uso de ABA en pacientes con ACG de reciente diagnóstico.

Respecto del ustekinumab (UST), no existen ensayos clínicos randomizados y controlados que respondan esta pregunta para analizarlo en síntesis cuantitativa. Sin embargo, se describe un estudio prospectivo, abierto, no controlado que evaluó la eficacia y seguridad de UST en combinación con prednisona (una sola rama) en pacientes con ACG de reciente diagnóstico o en recaídas³⁵. El objetivo primario fue la remisión libre de corticoides (definida como ausencia de recaída a lo largo de 52 semanas y normalización de reactantes de fase aguda). Se incluyeron 13 pacientes, cinco de ellos con ACG de reciente diagnóstico y ocho con ACG recaídas. Del total de pacientes incluidos, solo el 23% (3/13) alcanzó el *outcome* primario, mientras que el 77% (10/13) recayó luego de 23 semanas de tratamiento. No se recomienda su uso.

Con respecto a la azatioprina (AZA), no existen estudios que hayan evaluado el uso concomitante de corticoides + AZA desde el inicio de la enfermedad, por lo cual no se recomienda el

uso de AZA en pacientes con ACG de reciente diagnóstico.

Existe muy baja evidencia acerca del uso de ciclofosfamida (CF) en pacientes con ACG. Un solo estudio de cohorte retrospectiva se incorporó a la síntesis cuantitativa³³. Se incluyeron 47 pacientes: 24 tratados inicialmente con altas dosis de corticoides, 11 recibieron CF y 12 MTX. En la síntesis cuantitativa no se hallaron diferencias entre quienes recibieron tratamiento combinado vs solo corticoides en recaídas o eventos adversos serios por corticoides.

El micofenolato (MMF) también se propuso como terapia adyuvante de los corticoides en ACG, sin embargo, su uso es escaso y no existe evidencia de calidad que demuestre su eficacia y seguridad. Se describe un estudio de cohorte retrospectiva que incluyó 37 pacientes diagnosticados entre 2005 y 2019 tratados con MMF y corticoides. Las recaídas al primer y segundo año fueron del 16,2% y 27% respectivamente. A los 2 años de tratamiento, 31 pacientes continuaron con adecuada tolerancia al MMF³⁶. Con muy bajo nivel de evidencia, no se recomienda el uso de MMF en el tratamiento de la ACG.

6. No se recomienda el agregado de aspirina en dosis bajas para todos los pacientes con ACG

Los pacientes con diagnóstico de ACG presentan mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares^{37,38}. La evidencia disponible para objetivar si el agregado o uso de la aspirina (AAS) disminuye la incidencia de estas complicaciones presenta seguimientos variables (de al menos 3 meses). Individualmente, solo dos estudios encontraron que el agregado de AAS al tratamiento de base podría reducir los eventos isquémicos³⁹ o disminuir la pérdida de visión⁴⁰. Por otro lado, tres de las cohortes incluidas no encontraron beneficio en el tratamiento combinado con antiplaquetarios para estos desenlaces⁴¹⁻⁴³.

Por último, existe un metaanálisis publicado en 2014⁴⁴ que concluye que el tratamiento preventivo con AAS antes del diagnóstico no sería beneficioso, aunque el tratamiento combinado con corticoides podría aportar beneficio marginal sin mayor riesgo de sangrado. Debido al bajo nivel de evidencia para definir si existe un beneficio real con el agregado de aspirina, y teniendo en cuenta los potenciales riesgos, el panel de

expertos no recomienda el agregado sistemático de AAS a todos los pacientes con ACG, debiendo indicarse individualmente en función de los factores de riesgo cardiovascular de cada paciente. En lo referente al compromiso por ACG en sí mismo, los pacientes que presentan afectación de arterias vertebrales y carótidas por la vasculitis son quienes presentan mayor riesgo de desarrollar complicaciones isquémicas y que, por lo tanto, se beneficiarían del uso de AAS.

ACG recaídas

7. En pacientes con recaídas menores de la enfermedad se sugiere aumentar la dosis de corticoides a la dosis previamente efectiva. En caso de recaídas mayores (síntomas visuales o isquémicos) se recomienda aumentar la dosis de corticoides a niveles de tratamiento inicial y evaluar agregar un inmunosupresor

Esta recomendación no se evaluó a través de una pregunta PICO con metodología GRADE, sino que se basó en el consenso de expertos. En caso de recaídas menores, por ejemplo síntomas de polimialgia reumática, se sugiere aumentar la dosis de corticoides a la dosis previamente efectiva. En caso de sucesivas recaídas, se aconseja, además, evaluar el agregado de un inmunosupresor (TCZ o MTX). En caso de recaídas mayores (síntomas isquémicos o visuales) se recomienda retomar dosis inicial de corticoides (40-60 mg/día de prednisona) y evaluar el agregado de un inmunosupresor (TCZ o MTX).

8. En pacientes con ACG recaída se sugiere agregar tocilizumab

En la síntesis cuantitativa se incluyeron los tres estudios previamente mencionados con TCZ^{24,25,45} y, además, otro que evaluó los desenlaces reportados por los pacientes⁴⁶. Tanto con la dosis semanal como quincenal, la mayor cantidad de pacientes (ACG nuevas o recaídas) expuestos a TCZ logró remisión, menores tasas de recaídas y menores dosis acumulada de corticoides. Y en quienes recibieron TCZ semanal, se estudiaron los desenlaces reportados por los pacientes donde también se observó que aquellos que recibieron el biológico reportaron mejores parámetros de calidad de vida a través del SF-36, tanto en el componente físico como mental.

En relación al uso de TCZ a largo plazo, exis-

ten reportes de cohortes de vida real en ACG recaídas que muestran eficacia similar a los ensayos clínicos, sin observar nuevos datos de seguridad en el tiempo⁴⁷⁻⁴⁹.

Por lo tanto, con un nivel de evidencia moderada/alta en pacientes con ACG recaída, se recomienda adicionar TCZ al tratamiento con corticoides, procediendo luego a disminuir progresivamente la dosis de prednisona con el objetivo de discontinuarla (idealmente a los 6 meses de inicio del TCZ, como en el estudio GIACTA)²⁶. La duración del tratamiento con TCZ deberá evaluarse en cada paciente en particular.

9. En pacientes con ACG recaída se sugiere agregar metotrexato

No existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia de adicionar MTX al esquema basal en pacientes con ACG que hayan recaído al tratamiento inicial.

Según los datos de los tres pequeños ensayos clínicos que evaluaron el uso de MTX en ACG de reciente diagnóstico²⁷⁻²⁹, y el metaanálisis que los analizó en conjunto³⁰, parecería haber un efecto modesto con el uso de MTX que permitiría disminuir el riesgo de recaídas y la dosis acumulada de corticoides. Los datos sin embargo son ambiguos y de baja/moderada calidad de evidencia, por lo cual en ACG de inicio no se recomienda agregar MTX de rutina. Pero en pacientes con recaídas de la enfermedad -en los cuales no pueda indicarse TCZ, ya sea por tema de costos/accesibilidad, contraindicaciones o intolerancia, y teniendo en cuenta el riesgo de permanecer bajo tratamiento con corticoides en forma prolongada- se sugiere agregar MTX.

10. En ACG recaída no se recomienda agregar leflunomida, abatacept, ustekinumab, azatioprina, ciclofosfamida ni micofenolato

Para evaluar el uso de LFN en pacientes con ACG recaída se incluyó un estudio de cohorte retrospectivo⁵⁰ donde se observó que en nueve pacientes con ACG que habían presentado recaída durante el descenso de corticoides o falla a MTX, el agregado de LFN a los corticoides demostró un menor riesgo de recaída y permitió la reducción de corticoides. Se encontró otro estudio -también de cohorte retrospectiva- en el cual se comparó la eficacia y seguridad de LFN vs MTX asociado a corticoides⁵¹. Se inclu-

yeron 27 pacientes con LFN y 24 con MTX, de los cuales siete y ocho alcanzaron remisión respectivamente. Reportaron que la media de tratamiento hasta lograr la remisión fue menor en los pacientes que recibieron LFN (56,4 semanas vs 86,4 semanas), siendo significativa esta diferencia en los pacientes con alta actividad de la enfermedad. No hubo diferencias en otros desenlaces como media de corticoides entre ambos grupos o seguridad.

Debido a la baja calidad de evidencia, no se recomienda el agregado de LFN en pacientes con ACG recaída.

En el ensayo clínico que evaluó el uso de ABA en pacientes con ACG³⁴, se incluyeron pacientes con ACG nueva (n=23) y ACG recaída (n=18), pero no se informaron datos de un subanálisis de estos dos grupos. Por lo tanto, la conclusión de la evidencia es la misma que para los pacientes con ACG de reciente diagnóstico y, en virtud del diseño discutible del estudio y la calidad baja/moderada de la evidencia, el panel de expertos no recomienda el uso de ABA en pacientes con ACG recaída.

Con respecto al UST tampoco se recomienda su uso basado en los datos de un estudio prospectivo, no controlado, que evaluó su eficacia y seguridad en combinación con prednisona (una sola rama) en pacientes con ACG de reciente diagnóstico o en recaídas. El estudio debió finalizarse en forma prematura debido a la alta tasa de recaídas que presentaron los pacientes³⁵.

Con respecto a la AZA, se incluyó un ensayo clínico de 1986 que evaluó la eficacia de la AZA contra PBO en pacientes que estaban bajo tratamiento con corticoides⁵². Se randomizaron 31 pacientes: 16 en rama de AZA 150 mg/día y 15 en rama PBO. Luego de 36 semanas de seguimiento no hubo efecto ahorrador de corticoides y a las 52 semanas este efecto fue muy modesto. Un estudio de cohorte retrospectiva evaluó 28 pacientes que recibieron AZA por ser dependientes de corticoides o por presentar efectos adversos a los mismos⁵³. Al año de seguimiento, luego del inicio de AZA, 18 pacientes (64%) seguían en respuesta sostenida con una dosis diaria de prednisona menor de 10 mg/día, lo que sugiere un efecto ahorrador de corticoides. En la síntesis cuantitativa solo fue posible analizar la dosis acumulada de corticoides a las 52 semanas. Los pacientes en tratamiento con AZA

solo presentaron una media de corticoides de 0,8 mg menor (95% IC 1,27-0,33) respecto de los pacientes que no recibieron AZA. Con un nivel de evidencia baja, no se recomienda el uso de AZA en pacientes con ACG recaída.

En cuanto al uso de CF para pacientes con ACG recaídas/refractarias no se hallaron estudios para síntesis cuantitativa. Se describen resultados de cuatro estudios que reportan el uso de CF más corticoides en pacientes con ACG refractaria⁵⁴⁻⁵⁸. Son estudios observacionales re-

trospectivos con bajo número de pacientes que no permiten obtener datos de calidad con respecto a la eficacia y seguridad de la CF en pacientes con ACG, por lo cual no se recomienda su uso en pacientes con ACG recaída.

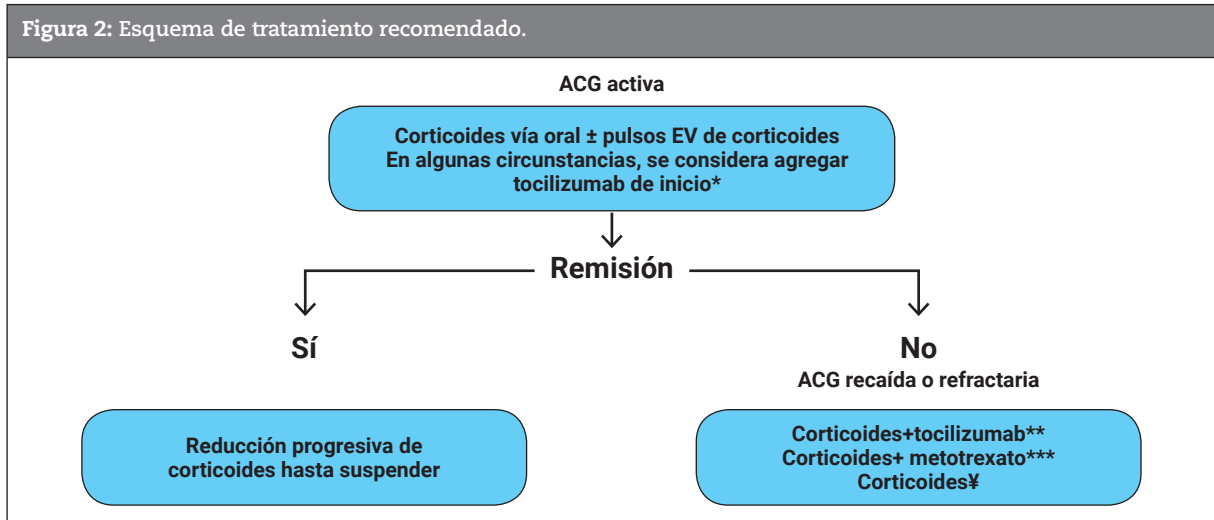
En relación a pacientes con ACG que presentan recaída de la enfermedad, a la fecha no existe información publicada sobre el uso de MMF para su tratamiento. En la Figura 2 se muestra el esquema de tratamiento propuesto.

Tabla 1: Recomendaciones en el tratamiento de la ACG, con su nivel de evidencia, fuerza de recomendación y porcentaje de acuerdo entre los expertos.

	Nivel de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Voto final de los expertos (porcentaje)
ACG de reciente diagnóstico			
1. Altas dosis de corticoides deben iniciarse inmediatamente para el tratamiento inicial de inducción de la remisión en pacientes con ACG activa	NE	NE	NE
2. Los pulsos EV de corticoides por 1-3 días (metilprednisolona) pueden recomendarse, particularmente en casos de afectación visual	Baja/moderada	Débil	72%
3. En ACG de reciente diagnóstico, puede considerarse el tratamiento concomitante con tocilizumab	Moderada/alta	Débil	79%
4. No se recomienda el tratamiento concomitante con metotrexato	Baja/moderada	Débil	100%
5. No se recomienda el tratamiento concomitante con leflunomida, abatacept, ustekinumab, azatioprina, ciclofosfamida ni micofenolato	Muy baja (LFN, UST, AZA, CF, MMF) Baja-moderada (ABA)	Débil	79% (LFN, UST, AZA, MMF) 100% (ABA, CF)
6. No se recomienda el agregado de aspirina en dosis bajas para todos los pacientes con ACG	Baja	Débil	93%
ACG recaída			
7. En pacientes con recaídas menores de la enfermedad, se sugiere aumentar la dosis de corticoides a la dosis previamente efectiva. En caso de recaídas mayores (síntomas visuales o isquémicos), se recomienda aumentar la dosis de corticoides a niveles de tratamiento inicial y evaluar agregar un inmunosupresor	NE	NE	NE
8. En pacientes con ACG recaída, se sugiere agregar tocilizumab	Moderada/alta	Fuerte	100%
9. En pacientes con ACG recaída, se sugiere agregar metotrexato	Baja	Débil	72%
10. No se sugiere agregar leflunomida, abatacept, ustekinumab, azatioprina, ciclofosfamida ni micofenolato	Muy baja (LFN, UST, CF, MMF) Baja (AZA) Baja-moderada (ABA)	Débil	100% (LFN, ABA, CF) 93% (UST) 86% (AZA, CF)

ACG: arteritis de células gigantes; EV: endovenoso; NE: no evaluado por metodología GRADE; LFN: leflunomida; UST: ustekinumab; CF: ciclofosfamida; ABA: abatacept; AZA: azatioprina; MMF: micofenolato.

Figura 2: Esquema de tratamiento recomendado.



ACG: arteritis de células gigantes; EV: endovenoso.

* Fuerza de recomendación débil.

** Recaídas mayores (síntomas visuales o isquémicos) se sugiere aumentar la dosis de corticoides a niveles de tratamiento inicial y agregar tocilizumab (fuerza de recomendación fuerte).

*** Recaídas mayores (síntomas visuales o isquémicos) se sugiere aumentar la dosis de corticoides a niveles de tratamiento inicial y agregar metotrexato (fuerza de recomendación débil).

‡ Recaídas menores de la enfermedad se sugiere aumentar la dosis de corticoides a la dosis previamente efectiva.

DISCUSIÓN

Durante muchos años los corticoides fueron el tratamiento exclusivo de la ACG. Resultan muy eficaces en lograr la remisión de la enfermedad y presentan un rápido inicio de acción que permite minimizar las complicaciones visuales severas de la enfermedad. Si bien se estudiaron numerosos fármacos inmunosupresores como ahorradores de corticoides, solo el TCZ, y con evidencia discutible el MTX, demostraron ser útiles en el tratamiento.

Sabemos que los costos y la accesibilidad de las medicaciones biológicas en Argentina hacen que las recomendaciones de tratamiento de esta enfermedad deban adaptarse a la realidad socioeconómica del país.

Estas son las primeras guías de tratamiento de la ACG publicadas por la Sociedad Argentina de Reumatología, con el empleo de una metodología rigurosa para el análisis de la evidencia que incluye por primera vez la opinión de un grupo de pacientes con la enfermedad. La evidencia disponible en ACG quizás sea limitada o de bajo nivel de evidencia como para elaborar recomendaciones más puntuales en cuanto a dosis, duración de tratamiento o situaciones específicas, entre otros aspectos. Sin embargo, cabe desatacar que el alto nivel de acuerdo de

los expertos cuando se votaron las recomendaciones, da valor a este instrumento para tomar decisiones en la vida real. Probablemente en los próximos años, conforme crezca la evidencia, futuras actualizaciones completarán los terrenos no definidos en este documento.

Las recomendaciones aquí presentadas tienen como objetivo proveer a los médicos que tratan pacientes con ACG en Argentina un marco conceptual para el manejo terapéutico, entendiendo que en aquellos casos difíciles o de mala evolución, la opinión de los centros de referencia y de los especialistas seguirá siendo de importancia y complementará el manejo inicial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponte C, Rodrigues AF, O'Neill L, Luqmani RA. Giant cell arteritis: current treatment and management. *World J Clin Cases* 2015 Jun 16;3(6):484.
2. Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review. *JAMA* 2016 Jun 14;315(22):2442-58.
3. González-Gay MA, Martínez-Dubois C, Agudo M, Pompei O, Blanco R, Llorca J. Giant cell arteritis: epidemiology, diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep* 2010 Dec 21;12(6):436-42.
4. Sharma A, Mohammad A, Turesson C. Incidence and prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2020 Oct 1;50(5):1040-8.

5. Martínez JM, Mollerach FB, Vergara F, Gandino IJ, Scolnik M, Catoggio LJ, et al. Incidence and prevalence of polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis: A 15-year study in a health care management organization. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1521-2.
6. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, De Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020 Jan 1;79(1):19-130.
7. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ) 2021 Aug 1;73(8):1349-65.
8. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, Agard C, André M, Benhamou Y, et al. Management of giant cell arteritis. Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *La Rev Med interne* 2016 Mar 1;37(3):154-65.
9. MacKie SL, Dejaco C, Appenzeller S, Camellino D, Duftner C, González-Chiappe S, et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology* (Oxford) 2020 Mar 1;59(3):E1-23.
10. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016 Dec 5;5(1).
11. Review Manager (RevMan) (Computer program). Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014 (Internet). Citado: 22/04/22. Disponible en: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>.
12. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool (Software). McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.) (Internet). Disponible en: <https://www.gradepro.org/product>.
13. Zoom software. Disponible en: <https://zoom.us/>.
14. Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, Magadur-Joly G, Pottier MA, Hamidou M, Planchon B, El Kouri D, Connan L, Dupond JL, De Wazieres B, Dien G, Duhamel E, Grosbois B, Jeco P, Le Strat A, Capdeville J, Letellier P AL. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients. *J Rheumatol* 2000;27(6):1484-91.
15. Kyle V, Hazleman BL. Treatment of polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis. I. Steroid regimens in the first two months. *Ann Rheum Dis* 1989;48(8):658-61.
16. Les I, Pijoán JI, Rodríguez-Álvarez R, Ruiz-Irastorza G, Martínez-Berriotxo A. Effectiveness and safety of medium-dose prednisone in giant cell arteritis: a retrospective cohort study of 103 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(2 Suppl 89):S-90-7.
17. Martínez-Berriotxo A LI RR. Combined therapy with pulse intravenous methylprednisolone, prednisone and methotrexate in giant cell arteritis [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl s3): Session: Poster Tour: Update on therapies for vascul.
18. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006 Oct;54(10):3310-8.
19. Raine C, Stapleton PP, Merinopoulos D, Maw WW, Achilles K, Gayford D, et al. A 26-week feasibility study comparing the efficacy and safety of modified-release prednisone with immediate-release prednisolone in newly diagnosed cases of giant cell arteritis. *Int J Rheum Dis* 2018 Jan 1;21(1):285-91.
20. González-Gay MA, Blanco R, Rodríguez-Valverde V, Martínez-Taboada VM, Delgado-Rodríguez M, Figueroa M, Uriarte E. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum* 1998;41(8):1497-504.
21. Hayreh SS, Zimmerman B, Kardon RH. Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature. *Acta Ophthalmol Scand* 2002 Aug;80(4):355-67.
22. Buttgerit F, Da Silva JPA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61(8):718-22.
23. Chan CCK, Paine M, O'Day J. Steroid management in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol* 2001;85(9):1061-4.
24. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England) 2016 May 7;387(10031):1921-7.
25. Stone JH, Spotswood H, Unizony SH, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, et al. New-onset versus relapsing giant cell arteritis treated with tocilizumab: 3-year results from a randomized controlled trial and extension. *Rheumatology* (Oxford) 2021 Oct 29.
26. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2017 Jul 27;377(4):317-28.
27. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002 May;46(5):1309-18.
28. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, Richmond M, Spiera H, Peterson MG, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(5):495-501.
29. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001 Jan 16;134(2):106-14.
30. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP, et al. Adjuvant methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007 Aug;56(8):2789-97.
31. Koster MJ, Yeruva K, Crowson CS, Muratore F, Labarca C, Warrington KJ. Efficacy of methotrexate in real-world management of giant cell arteritis: a case-control study. *J Rheumatol* 2019;46(5):501-8.
32. Kermani TA, Ytterberg SR, Warrington KJ. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in giant cell arteritis: A case series. *Arthritis Care Res* 2011 May;63(5):761-5.
33. Carbonella A, Berardi G, Petricca L, Biscetti F, Aliverini S, Bosello SL, et al. Immunosuppressive therapy (methotrexate or cyclophosphamide) in combination with corticosteroids in the treatment of giant cell arteritis: comparison with corticosteroids alone. *J Am Geriatr Soc* 2016 Mar 1;64(3):672-4.

34. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ) 2017 Apr 1;69(4):837-45.
35. Matza MA, Fernandes AD, Stone JH, Unizony SH. Ustekinumab for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2021 Jun 1;73(6):893-7.
36. Karabayas M, Dospinescu P, Fluck N, Kidder D, Fordyce G, Hollick RJ, et al. Evaluation of adjunctive mycophenolate for large vessel giant cell arteritis. *Rheumatol Adv Pract* 2020;4(2):1-4.
37. Uddhammar A, Eriksson A-L, Nyström L, Stenling R, Rantapää-Dahlqvist S. Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in northern Sweden. *J Rheumatol* 2002;29(4).
38. González-Gay MA, Vázquez-Rodríguez TR, Gómez-Acebo I, Pego-Reigosa R, López-Díaz MJ, Vázquez-Triñanes MC, et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine* (Baltimore) 2009 Jul;88(4):227-35.
39. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2006 Oct;54(10):3306-9.
40. 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 Apr;50(4):1332-7.
41. González-Gay MA, Piñeiro A, Gómez-Gigirey A, García-Porrúa C, Pego-Reigosa R, Dierssen-Sotos T, et al. Influence of traditional risk factors of atherosclerosis in the development of severe ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine* (Baltimore) 2004 Nov;83(6):342-7.
42. Narváez FJG, Bernad B, Gómez-Vaquero C, García-Gómez C, Roig-Vilaseca D, Juanola X, et al. Impact of antiplatelet therapy in the development of severe ischemic complications and in the outcome of patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008 May;26(3 Supp. 49).
43. Berger CT, Wolbers M, Meyer P, Daikeler T, Hess C. High incidence of severe ischaemic complications in patients with giant cell arteritis irrespective of platelet count and size, and platelet inhibition. *Rheumatology* (Oxford) 2009;48(3):258-61.
44. Martínez-Taboada VM, López-Hoyos M, Narváez J, Muñoz-Cacho P. Effect of antiplatelet/anticoagulant therapy on severe ischemic complications in patients with giant cell arteritis: a cumulative meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014;13(8):788-94.
45. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2017 Jul 27;377(4):317-28.
46. Strand V, Dimonaco S, Tuckwell K, Klearman M, Collinson N, Stone JH. Health-related quality of life in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in a phase 3 randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2019 Feb 20;21(1).
47. Calderón-Goercke M, Loricera J, Aldasoro V, Castañeda S, Villa I, Humbría A, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis. Observational, open-label multicenter study of 134 patients in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 2019 Aug 1;49(1):126-35.
48. Calderón-Goercke M, Castañeda S, Aldasoro V, Villa I, Prieto-Peña D, Atienza-Mateo B, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: differences between the GIACTA trial and a multicentre series of patients from the clinical practice. *Clin Exp Rheumatol* 2020 Mar 1;38 Suppl 124(2):112-9.
49. Evans J, Steel L, Borg F, Dasgupta B. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in giant cell arteritis and large vessel vasculitis. *RMD open* 2016;2(1).
50. Adizie T, Christidis D, Dharmapaliah C, Borg F, Dasgupta B. Efficacy and tolerability of leflunomide in difficult-to-treat polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a case series. *Int J Clin Pract* 2012 Sep;66(9):906-9.
51. Tengesdal S, Diamantopoulos AP, Myklebust G. Leflunomide versus methotrexate in treatment of giant cell arteritis: comparison of efficacy, safety, and drug survival. *Scand J Rheumatol* 2019 Jul 4;48(4):333-5.
52. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis* 1986;45(2):136-8.
53. Boureau AS, de Faucal P, Espitia O, De Decker L, Agard C. Place of azathioprine in the treatment of giant cell arteritis. *La Rev Med interne* 2016 Nov 1;37(11):723-9.
54. de Boysson H, Boutemy J, Creveuil C, Ollivier Y, Letellier P, Pagnoux C, et al. Is there a place for cyclophosphamide in the treatment of giant-cell arteritis? A case series and systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013 Aug;43(1):105-12.
55. Henes JC, Müller M, Pfannenbergen C, Kanz L, Kötter I. Cyclophosphamide for large-vessel vasculitis: Assessment of response by PET/CT. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1 Supp. 64).
56. Loock J, Henes J, Kötter I, Witte T, Lamprecht P, Schirmer M, et al. Treatment of refractory giant cell arteritis with cyclophosphamide: A retrospective analysis of 35 patients from three centres. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(Supp 70).
57. de Vita S, Tavoni A, Jeracitano G, Gemignani G, Dolcher MP, Bombardieri S. Treatment of giant cell arteritis with cyclophosphamide pulses. *J Intern Med* 1992;232(4):373-5.
58. Quartuccio L, Maset M, De maglio G, Pontarini E, Fabris M, Mansutti E, et al. Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology* (Oxford). 2012 Sep;51(9):1677-86.