

Carrera Nacional
REUMATOLOGÍA



CENTENARIO
HOSPITAL PROVINCIAL

GMD Facultad Cs. Médicas
Biblioteca

TFEM 2822

Trabajo final de la Carrera de posgrado de especialización en Reumatología.

**“Solapamientos diagnósticos en la
encrucijada neuroinmune:
Arteritis de células gigantes vs.
neuromielitis óptica”.**

AUTOR: Marianela Nicola.

TUTOR: Dr. Juan Pablo Ruffino.

DIRECTOR DE LA CARRERA: Prof. Dr. Marcelo Abdala.

AÑO: 2025

Índice

1. Abreviaturas.

2. Introducción.

3. Neuromielitis óptica.

3.1. Introducción.

3.2. Historia.

3.3. Epidemiología.

3.4. Etiología.

3.5. Factores de riesgo.

3.6. Fisiopatología.

3.7. Clínica.

3.8. Diagnóstico.

3.9. Diagnósticos diferenciales.

3.10. Asociaciones con otras patologías autoinmunes.

3.11. Comportamiento de los ataques y causas de muerte.

3.12. Tratamientos.

3.13. Recaídas.

3.14. Monitoreo.

4. Arteritis de células gigantes.

4.1. Introducción.

4.2. Historia

4.3. Epidemiología.

4.4. Fisiopatología.

4.5. Clínica.

4.6. Diagnóstico.

4.7. Diagnósticos diferenciales.

4.8. Presentaciones atípicas.

4.9. Complicaciones.

4.10. Tratamiento.

4.11. Pronóstico.

5. Discusión.

6. Conclusiones.

7. Bibliografía.

Abreviaturas

ACG: Arteritis de células gigantes.

Angio-RM: Angiografía por resonancia magnética.

Angio-TC: Angiografía por tomografía computada.

APS: Síndrome del área postrema.

AQP4: Acuaporina-4.

ABA: Abatacept.

AZA: Azatioprina.

BAT: Biopsia arteria temporal.

CBA: Ensayo basado en células.

EM: Esclerosis múltiple.

ENA: Antígenos nucleares extraíbles.

F18-FDG: F18-fluorodeoxiglucosa.

FAN: Factor antinúcleo.

GCT: Glucocorticoides.

GFAP: proteína ácida fibrilar glial.

IA: Inmunoadsorción.

IgG: Inmunoglobulina G.

IPND: Panel Internacional para el Diagnóstico de NMO.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

LETM: Mielitis transversa extensa longitudinal.

LES: Lupus eritematoso sistémico.

MG: Miastenia gravis.

MMF: Micofenolato mofetil.

MOG-EM/MITAD: Enfermedad por Anticuerpos contra la Glicoproteína de Oligodendrocitos de Mielina.

MOGAD: Glicoproteína de Oligodendrocitos de Mielina.

MRZ: Reacción de virus del sarampión, rubéola y herpes zóster.

MT: Mielitis transversa.

NfL: cadena ligera de neurofilamento.

NMO: Neuromielitis óptica.

NMOSD: Trastornos del espectro de neuromielitis óptica.

NO: Neuritis óptica.

OCT: Tomografía de coherencia óptica.

PET-CT: Tomografía por emisión de positrones.

PLEX: Plasmaféresis.

PMR: Polimialgia reumática.

RION: neuritis óptica aislada recurrente.

RMI: Resonancia magnética.

SNC: Sistema nervioso central.

TCZ: Tocilizumab.

USDC: Ultrasonido Doppler color.

VEP: Potenciales evocados visuales.

Introducción

En la práctica clínica diaria, el diagnóstico preciso de enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central y de los vasos de gran calibre continúa representando un desafío, particularmente cuando se presentan con síntomas neurológicos o sistémicos solapados. La arteritis de células gigantes (ACG) y los trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) son entidades bien caracterizadas, de origen, fisiopatología, población afectada y abordaje terapéutico marcadamente distintos. A pesar de ello, existen escenarios clínicos donde ambas pueden coexistir como hipótesis diagnósticas especialmente en contextos de manifestaciones neurológicas, oculares, sistémicas y afectación del sistema nervioso central o periférico.

La ACG es la vasculitis sistémica más frecuente en adultos mayores. Puede originar neuropatía óptica isquémica anterior arterítica cuyo inicio suele ser súbito, unilateral y de rápida progresión a bilateralidad sin intervención médica urgente. Por su parte, los trastornos del espectro de NMO son más prevalentes en mujeres jóvenes y se caracterizan por episodios recurrentes de neuritis óptica desmielinizante a menudo extensa y bilateral, asociada a anticuerpos anti-AQP4, con alto riesgo de discapacidad visual permanente.

La pérdida visual aguda y potencialmente irreversible representa una de las manifestaciones clínicas más alarmantes tanto para pacientes como para médicos. En este contexto, dos entidades de naturaleza inflamatoria y origen autoinmune —la arteritis de células gigantes (ACG) y los trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD)— emergen como causas relevantes y urgentes de diagnóstico y tratamiento precoz. Aunque su fisiopatología, edad de presentación y mecanismos inmunológicos son notablemente distintos, comparten una consecuencia devastadora: el compromiso ocular severo.

Comparar estas dos entidades desde una perspectiva clínica con foco en su presentación oftalmológica, permite no solo resaltar sus diferencias diagnósticas y terapéuticas, sino también subrayar la necesidad de sospecha oportuna en el abordaje interdisciplinario del paciente con pérdida visual aguda. A pesar de su baja frecuencia, la NMO sigue siendo subdiagnosticada en muchos centros, mientras que la ACG puede confundirse con cefaleas banales, cuadros infecciosos o síndromes constitucionales en adultos mayores, con consecuencias irreversibles.

Este trabajo propone una revisión comparativa que integre las particularidades clínicas, inmunológicas y diagnósticas entre ACG y NMOSD con el objetivo de enriquecer el razonamiento diferencial y destacar la importancia de su reconocimiento oportuno y correcto. Profundizar en este análisis no solo promueve una mejor comprensión de ambas entidades, sino que también contribuye a evitar retrasos terapéuticos con impacto en la calidad de vida de los pacientes.

NEUROMIELITIS ÓPTICA

3.1. INTRODUCCIÓN

El término 'trastornos del espectro de neuromielitis óptica' (NMOSD) se utiliza para referirse a trastornos inflamatorios del sistema nervioso central (SNC) que afectan predominantemente a los nervios ópticos, la médula espinal y, con menor frecuencia, el tronco encefálico, causando ataques agudos de neuritis óptica, mielitis y encefalitis. Es una enfermedad autoinmunitaria rara.^{1,2}

En la mayoría de los casos, el NMOSD está asociado con anticuerpos patológicos de inmunoglobulina G (IgG) contra la acuaporina-4 (AQP4).¹

El NMOSD debe considerarse como un diagnóstico diferencial en todos los pacientes que presenten ataques agudos de mielitis transversa y/o neuritis óptica aguda (unilateral o, con menos frecuencia, bilateral), las dos características clínicas del NMOSD.¹

La mielitis y la neuritis óptica pueden ocurrir simultáneamente o, mucho más a menudo, sucesivamente. La combinación de ambas dio su nombre a la enfermedad.¹

3.2. HISTORIA

La asociación entre la neuritis óptica (NO) y el deterioro de la médula espinal fue descrita por primera vez por Sir Clifford Albutt en 1870. En 1894, Eugene Devic y su estudiante Fernand Gault evaluaron más casos y propusieron la naturaleza del proceso patológico, nombrando al síndrome neuro-mielite óptica y discutieron una relación con la Esclerosis múltiple (EM). Sin embargo, no fue hasta la década de 1990 que estudios clínicos e histopatológicos adicionales cambiaron el concepto y la posición de la NMO dentro del rango en expansión de trastornos autoinmunitarios del SNC.³

Desde su descripción en 1894 por el Dr. Eugene Devic, la comprensión del NMOSD ha evolucionado sustancialmente. Ha habido varios criterios diagnósticos comenzando con los de 1999 donde se requería que los pacientes tuvieran neuritis óptica y mielitis sin otra afectación del SNC; hasta el descubrimiento de AQP4-IgG en la NMO en 2004 que impulsó la inclusión del estatus serológico positivo para AQP4-IgG en los criterios de 2006 como apoyo suplementario. Este descubrimiento ayudó a afirmar que NMO es una condición separada de la EM.⁴

La última actualización diagnóstica fue publicada en 2015 por el Panel Internacional para el Diagnóstico de NMO (IPND) y unificó la terminología diagnóstica bajo NMOSD con AQP4-IgG en el centro del diagnóstico.⁴

Las características principales son NO, mielitis aguda, síndrome del área postrema (APS), síndrome del tronco encefálico agudo, narcolepsia sintomática o síndrome diencefálico agudo, y síndrome cerebral sintomático. Las dos últimas características requieren evidencia por resonancia magnética (RM). Para un diagnóstico de NMOSD seronegativo (AQP4-IgG indetectable), los pacientes deben tener al menos dos criterios clínicos principales con al menos uno de NO, mielitis aguda o APS, así como características adicionales en la RM, como mielitis transversa extensa longitudinal (LETM). Estos criterios han sido validados internacionalmente en varias cohortes.⁴

Trastornos del espectro de NMO: incluyen (i) formas espacialmente limitadas como LETM y neuritis óptica aislada recurrente (RION) / neuritis óptica bilateral (BON), (ii) NMO en el contexto de enfermedades autoinmunitarias específicas y no específicas de órganos, (iii) casos atípicos con lesiones cerebrales manifestadas clínicamente o subclínicamente y (iv) esclerosis múltiple óptico-espinal asiática (OSMS).^{3,4}

3.3. EPIDEMIOLOGÍA

NMOSD representa el 1-2% de todas las enfermedades desmielinizantes del SNC en Europa y Estados Unidos (EE. UU.), pero hasta un tercio de estos casos ocurren en poblaciones asiáticas y otras no blancas. Un metaanálisis reciente reportó una prevalencia general agrupada de NMOSD de 1.51/100,000 según los criterios de 2015. La incidencia de la enfermedad varía de 0,029 a 0,880 por cada 100.000 personas. Según los criterios de 2015, la mayor prevalencia se ha observado en Corea del Sur y Brasil, mientras que las tasas de prevalencia más bajas se reportan en Australia (0,290/100.000 personas). La mayor prevalencia de NMOSD se ha reportado en africanos, seguidos de asiáticos del este. En el primer grupo se han observado tasas de mortalidad más altas. La edad media de inicio de NMOSD es de 40 años. Sin embargo, existe un amplio rango y tanto los casos pediátricos como los de inicio tardío constituyen el 20% de todos los pacientes. NMOSD con AQP4-IgG tiene una fuerte predominancia femenina sobre la masculina (hasta 9:1). AQP4-IgG está presente en más del 80% de los pacientes.^{3,4}

Las variaciones étnicas sugieren que los factores genéticos son importantes. La NMO afecta principalmente a no blancos y a poblaciones con una contribución europea menor a su composición genética.³

El riesgo de un primer brote aumenta en el tercer trimestre del embarazo y en el período posparto; en aproximadamente el 20-30% el inicio está precedido por una infección o vacunación. Un 3% tiene antecedentes familiares positivos para NMO.³

En la NMO monofásica sin recurrencia, NO y LETM simultáneos o estrechamente relacionados, hombres y mujeres se ven afectados por igual, pero en el curso recurrente de la enfermedad, las mujeres (proporción 5–10:1) están sobrerrepresentadas.³

La mayoría sufren un curso recurrente (80-90%) mientras que los cursos monofásicos (10-20%) y los cursos progresivos primarios o secundarios son raros. Las recaídas generalmente ocurren temprano. En la serie de la Clínica Mayo, la segunda recaída ocurrió dentro de 1 año en el 60%, dentro de 3 años en el 90%, y también décadas después de los eventos índice.³

Los predictores de un curso recurrente fueron un intervalo intercrítico más largo entre los dos primeros episodios clínicos, mayor edad de inicio, género femenino y un menor grado de discapacidad motora en el evento centinela de mielitis.³

NMO puede coexistir con otras enfermedades autoinmunes incluyendo tiroiditis, miastenia gravis (MG), síndrome de Sjögren, enfermedad celíaca o inflamación esclerótica primaria de las vías biliares.^{3,13}

3.4. ETIOLOGÍA

La causa exacta de NMOSD se desconoce. Como ocurre con muchas enfermedades autoinmunes, la mimetización molecular es un mecanismo a considerar. El evento desencadenante que conduce a la autoinmunidad en NMOSD puede ser un déficit en el proceso de tolerancia de células B, similar a otras enfermedades mediadas por autoanticuerpos.⁴

También hay algunas evidencias que implican la microbiota intestinal en la etiología o patogénesis de NMOSD (las bacterias clostridium perfringens estaban mucho más altas en las heces de pacientes con NMOSD).⁴

3.5. FACTORES DE RIESGO

El factor de riesgo conocido más fuerte para el estado serológico positivo de AQP4-IgG en el NMOSD es el sexo femenino. El impacto del estrógeno en la función de las células inmunitarias, la impresión en el cromosoma X, el escape de la inactivación del cromosoma X y la epigenética.¹⁵

Un estudio de secuenciación de todo el genoma identificó variaciones estructurales en la región del componente 4 del complemento en casos seropositivos.¹⁵

El lupus eritematoso sistémico (LES) y NMOSD comparten similitudes genéticas con una delección del componente 4 del complemento (definida como tener menos de cuatro copias del componente 4 del complemento) y el haplotipo HLA-DRB1*03:01 en el foco del complemento 4. Esto sugiere que, a pesar de clasificarse anteriormente como un subtipo de EM, NMOSD está en realidad más estrechamente relacionado con LES.¹⁵

Hay varios factores ambientales predisponentes. Las infecciones pueden ser un desencadenante importante (hasta un tercio de los primeros episodios clínicos de NMOSD son precedidos por varicela y herpes zóster). Vacunas, el uso de inhibidores de puntos de control inmunitarios, reacciones alérgicas, cirugías, antecedentes de malignidad y la presencia de otras condiciones autoinmunes.¹⁵

Las tasas de deficiencia de vitamina D fueron similares en una cohorte de pacientes indonesios con EM y NMOSD a pesar de la adecuada exposición al sol.¹⁵

El tabaquismo también se ha propuesto como un factor de riesgo para la seropositividad de AQP4-IgG, peor resolución de lesiones en neuroimágenes y discapacidad en NMOSD.¹⁵

3.6. FISIOPATOLOGÍA

NMOSD positivo para AQP4-IgG se caracteriza por daño directo a los astrocitos inducido por anticuerpos contra la proteína del canal de agua AQP4 y daño secundario a oligodendrocitos y neuronas que conduce a desmielinización y pérdida axonal.¹

Los biomarcadores para el daño astrocítico y la degeneración neuroaxonal pueden, por lo tanto, tener un impacto potencialmente diagnóstico y diferencial. La cadena ligera de neurofilamento (NfL), la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), la proteína similar a quitinasa 3 (CHI3L1) y la glutamina sintetasa (GS) se han encontrado aumentadas en el LCR de pacientes con NMOSD positivo para AQP4-IgG (y NfL y GFAP también en el suero), más durante los ataques agudos.¹

Se han descrito niveles elevados en LCR de las quimioquinas relacionadas con neutrófilos CXCL1, CXCL5 y CXCL7, el quimioatrayente para células B CXCL13, el marcador de activación de células T CD27 soluble (sCD27) y la citoquina proinflamatoria interleucina-6 (IL-6), un mediador clave de la respuesta inmune en NMOSD positivo para AQP4-IgG.¹

AC AQP4 están presentes en más del 80% de los pacientes con NMOSD. Las reacciones inflamatorias conducen a la pérdida de la expresión de AQP4 en los astrocitos, particularmente en la barrera hematoencefálica, resultando en la pérdida astrocitaria y daño secundario a los oligodendrocitos y neuronas.²

La aquaporina 4 es un canal de agua bidireccional impulsado por ósmosis que pertenece a la subfamilia de aquaporinas mamíferas. En el SNC AQP4 se expresa en los procesos astrocíticos en estrecha proximidad a las membranas basales, en el nervio óptico, en una subpoblación de células ependimarias, en núcleos hipotalámicos y en el órgano subfornical. En NMO, el tercer bucle extracelular de AQP4 se considera el epítipo principal para los anticuerpos AQP4. Los astrocitos sufren necrosis dependiente del complemento cuando se exponen a sueros que contienen anticuerpos AQP4.³

Hasta el 42% de estos pacientes con NMOSD negativos para AQP4-ab tienen anticuerpos IgG contra la glicoproteína oligodendrocitaria de mielina (MOG-ab), cada vez más reconocidos como un síndrome clínico superpuesto, cumpliendo también con un diagnóstico clínico de NMOSD.¹²

El NMOSD positivo para AQP4-ab se caracteriza por la pérdida de AQP4, astrocitos distróficos y ausencia de desmielinización cortical. Por el contrario, la patología del MOGAD se caracteriza por la coexistencia de desmielinización primaria periventricular y confluyente con preservación axial parcial y gliosis reactiva en la materia blanca y gris, con abundancia de lesiones desmielinizantes intracorticales.¹²

3.7. CLÍNICA

Curso predominante: ataques graves recurrentes de mielitis y/o neuritis óptica unilateral o bilateral con recuperación incompleta. La edad de inicio es a finales de los 30 años, aproximadamente 10 años más tarde que EM, pero NMO también puede ocurrir en niños y personas mayores.³

Como resultado de una lesión acumulada relacionada con los ataques del SNC, la historia natural de la NMO se caracteriza por un deterioro progresivo de la función motora, sensorial, visual y de la función intestinal/vesical.³

Aspectos clínicos del NMOSD Los sitios neurológicos de ataque más comunes son el nervio óptico y la médula espinal.^{3,4}

Neuritis óptica La pérdida visual es generalmente más severa en la NMO que en la EM. NO bilateral simultáneo o secuencial en rápida sucesión es más sugestivo de NMO. Dolor, fenómenos visuales inducidos por movimiento y hallazgos en el examen no difieren de los ataques de NO relacionados con la EM. Ceguera en al menos un ojo se desarrolló en el 60% de los casos recurrentes y 22% de los pacientes con NMO monofásica.³

Es más probable que sea bilateral con una pérdida visual más severa que EM, con recuperación y pronóstico pobres.⁴

Examen oftalmoscópico: puede ser normal o exhibir signos de NO. La atrofia óptica con palidez del disco es típicamente más pronunciada que en la EM. Además, la desmielinización y necrosis se observan predominantemente en el centro del nervio y pueden formar cavitación.³

Campo visual: escotoma central, aunque otros cambios en el campo visual, como el daltonismo, hemianopsia bitemporal, escotoma paracentral y déficits altitudinales son posibles. Los estudios de OCT en NMO reportaron una capa de fibras retinianas más delgada que en la EM, indicando una lesión axonal más generalizada.³

Mielitis: mielitis transversa completa con paraparesia o tetraparesia, un nivel sensorial casi simétrico y disfunción esfinteriana.³ Dependiendo de la ubicación puede resultar en paraplejía/tetraplejía, insuficiencia respiratoria neurogénica, espasmos paroxísticos y dolor neuropático. También pueden presentar un síndrome de la médula anterolateral con debilidad prominente y déficits espinotalámicos.⁴

Otros síntomas del tronco cerebral: vómitos, vértigo, pérdida auditiva, debilidad facial, neuralgia trigeminal, diplopía, ptosis y nistagmo.³

El **signo de ojo de serpiente o de ojo de búho** es una característica común de la isquemia de la arteria espinal y puede ser un hallazgo transitorio en una etapa temprana de la NMO.³

Síndrome del Área Postrema (APS) El área postrema es el centro del reflejo emético en la base del cuarto ventrículo que controla procesos fisiológicos como el vómito e hipo. Los criterios diagnósticos incluyen náuseas, vómitos o hipo incontrolables agudos o subagudos durante hasta 48 horas sin una explicación alternativa o resolución con tratamiento sintomático. APS ocurre en el 15-40% de los pacientes con NMOSD en alguna etapa de su enfermedad y puede ser la característica clínica inicial en el 10% de los seropositivos. Las lesiones no presentan desmielinización o necrosis lo que explica la alta tasa de recuperación. APS es un presagio de ataques inflamatorios subsiguientes en el 58-68%.⁴

Síndrome cerebral sintomático: Rara en adultos. En niños pueden presentar déficits neurológicos focales o generalizados, incluida la encefalopatía. Pacientes con solo síndrome cerebral deben tener lesiones típicas en la RM. Comunes en el MOGAD.⁴

Síndrome clínico diencefálico agudo La implicación diencefálica que causa narcolepsia, hipotensión, amenorrea y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética se ha observado en el 3.4% de los casos. Para cumplir con los criterios de diagnóstico NMOSD IPND 2015, debe estar presente una lesión correspondiente en la RM.⁴

Dolor: Agudo o crónico, y nociceptivo, neuropático o nociplástico. 85% reporta dolor, especialmente en el pecho, cintura, piernas y espalda. Esto suele ser una consecuencia de la mielitis y el sitio del dolor puede corresponder a la ubicación de la lesión. Los pacientes con NMOSD también pueden tener espasticidad.⁴

Fatiga: Emocional y física afecta hasta el 70% de los pacientes con NMOSD.⁴

Disfunción vesical 78% experimentan incontinencia urinaria, urgencia, infecciones recurrentes del tracto urinario y/o retención más severa que en la EM.⁴

Disfunción intestinal: 70% de los pacientes. Estreñimiento o incontinencia fecal. ⁴

Disfunción sexual 75% de los hombres y 43% de las mujeres informan alguna forma de disfunción sexual. Reducción de libido, orgasmo y disfunción eréctil.⁴

Trastornos del sueño: insomnio, hipersomnias, apnea o narcolepsia. **Depresión**
Disfunción cognitiva 29-67% dificultad con la velocidad de procesamiento, ejecutiva, memoria, atención y fluidez verbal.⁴

3.8. DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial en pacientes con sospecha de NMOSD debe incluir una historia clínica detallada y un examen físico y neurológico exhaustivo. Las pruebas diagnósticas obligatorias incluyen resonancia magnética craneal y espinal, así como pruebas de anticuerpos AQP4-IgG en suero. Se recomienda encarecidamente la punción lumbar para diagnóstico diferencial. Opcionalmente, se puede realizar tomografía de coherencia óptica (OCT) y evaluar potenciales evocados (VEP). Se recomienda tener en cuenta los criterios propuestos por el Panel Internacional para el Diagnóstico de NMO (IPND) en 2015.¹

Estos criterios tienen en cuenta los hallazgos clínicos, de RM y AQP4-IgG. Permiten diagnosticar NMOSD después de solo un evento clínico único. El uso de los criterios de 2006 está estrictamente desaconsejado ya que puede resultar en una subestimación significativa de la NMOSD y los criterios de 1999 aún no tenían en cuenta el estado serológico de AQP4-IgG y no deben utilizarse.¹

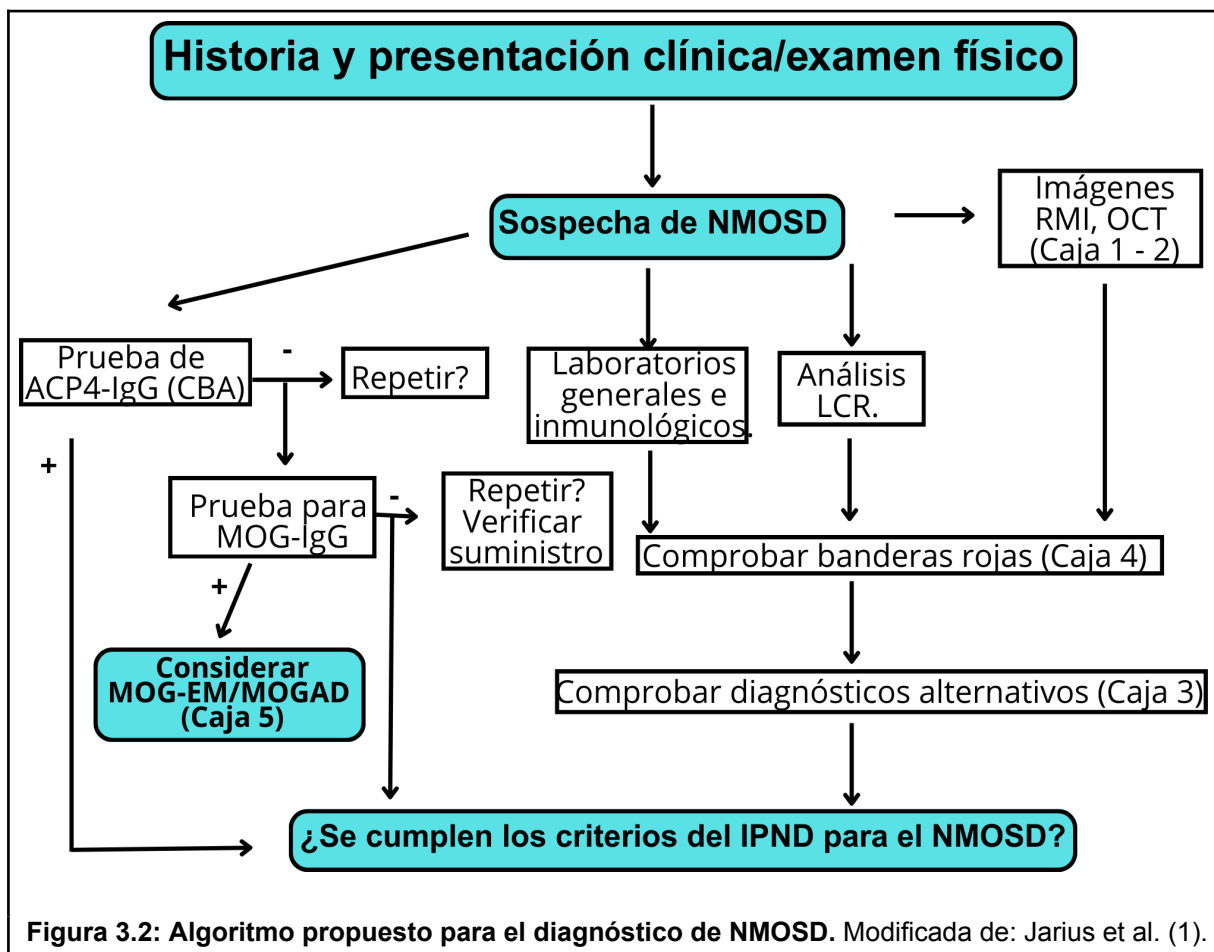
Los **criterios de diagnóstico del Panel Internacional para NMOSD de 2015 (IPND)** añadieron área postrema (APS), tronco encefálico (BSS), síndrome diencefálico agudo (ADS) y síndrome cerebral sintomático (SCS), además de neuritis óptica y mielitis transversa aguda. **Se diagnostica en presencia de al menos uno de los seis rasgos clínicos fundamentales, junto con la detección de AQP4-ab y la exclusión de diagnósticos alternativos.** En pacientes que son negativos para AQP4-ab o cuyo estado es desconocido, los criterios IPND son más estrictos y también deben cumplirse los criterios de resonancia magnética.¹¹

| | |
|--|--|
| <p>Síntomas clínicos principales</p> | <p>Neuritis óptica Mielitis aguda Síndrome del área postrema: cefaleas inexplicables, náuseas o vómitos Síndrome agudo del tronco encefálico (trastornos oculomotores, síndrome bulbar, insuficiencia respiratoria). Narcolepsia sintomática o síndrome diencefálico agudo (apatía o agitación, hipersomnias, obesidad, disfunción autonómica) con cambios típicos de NMOSD en RMI. Síndrome cerebral sintomático (confusión, convulsiones) con lesiones cerebrales típicas de NMOSD.</p> |
| <p>NMOSD con AQP4-IgG Positiva</p> | <p>Al menos un síntoma clínico central. Prueba de AQP4-IgG positiva. Se excluye cualquier otro diagnóstico.</p> |
| <p>NMOSD con AQP4-IgG Negativo o desconocido.</p> | <p>Al menos 2 síntomas clínicos centrales presentes como resultado de 1 o más ataques clínicos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al menos un síntoma clínico central debe ser neuritis óptica, mielitis aguda con LETM o síndrome del área postrema. - Diseminación en el espacio (2 o más síntomas clínicos centrales) - Cumplimiento de criterios adicionales de RMI. <p>AQP4-IgG Negativo o prueba no disponible. Exclusión de cualquier otro diagnóstico.</p> |
| <p>Criterios RMI para NMOSD sin AQP4</p> | <p>Neuritis óptica aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin cambios o con cambios inespecíficos en la sustancia blanca del cerebro. - Nervio óptico con lesión hiperintensa en T2 o lesión realzada con gadolinio ponderada en T1 que se extiende sobre >1/2 de la longitud del nervio óptico o que afecta el quiasma óptico. <p>Mielitis aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lesión intramedular en RMI que se extiende > 3 segmentos contiguos (LETM). - >3 segmentos contiguos de atrofia focal de la médula espinal en pacientes con antecedentes compatibles con mielitis aguda. <p>Síndrome del Área Postrema. Síndrome agudo del tronco encefálico</p> |

Tabla 3.1. Criterios para el diagnóstico de NMOSD. Extraída de: Jarius et al. (1).

ACUAPORINA NEGATIVO: Para hacer un diagnóstico de NMOSD en pacientes con AQP4-IgG negativo o desconocido, al menos dos de estas características centrales deben haber ocurrido al menos una vez, ya sea con un único ataque clínico o, sucesivamente, con múltiples ataques clínicos (es decir, se requiere diseminación en el espacio, pero no en el tiempo). Además, al menos una de las características clínicas centrales presentes debe ser NO aguda, mielitis aguda o APS. Además, se deben cumplir los criterios típicos de RM. Se deben descartar diagnósticos alternativos que puedan explicar mejor los síntomas.¹

ACUAPORINA DESCONOCIDO: Según los criterios de la IPND, se puede hacer un diagnóstico de NMOSD también en pacientes con serostatus AQP4-IgG desconocido utilizando el mismo conjunto de criterios que para pacientes con serostatus AQP4-IgG negativo. Sin embargo se recomienda que se realice la prueba de AQP4-IgG a estos pacientes tan pronto como sea posible, ya que las opciones de tratamiento a largo plazo pueden depender del serostatus del paciente.¹



Características clave del NMOSD según Wingerchuk et al.¹

1. Neuritis óptica aguda
2. Mielitis aguda
3. Síndrome de área postrema aguda (APS).
4. Síndrome del tronco encefálico agudo distinto de APS.
5. Narcolepsia sintomática o síndrome clínico diencefálico agudo con lesión diencefálica típica de NMOSD en RM.
6. Síndrome cerebral agudo con lesión cerebral típica de NMOSD en RM.

APS: Episodio de hipo y/o náuseas y vómitos de otra manera inexplicable (al menos 48 h o con evidencia de una lesión en el tronco encefálico dorsal por RM).

Hallazgos típicos de imágenes por RM (T2 a menos que se indique lo contrario) en NMOSD (modificado de Wingerchuk et al. 2015).¹

Neuritis óptica: RM cerebral normal (o sólo lesiones blancas no específicas), o lesión del nervio óptico extensa longitudinalmente (\geq la mitad de la longitud del nervio óptico o que involucra el quiasma; T2 o T1/Gd)

Mielitis: Lesión intramedular \geq 3 segmentos vertebrales contiguos (LETM), o atrofia focal \geq 3 segmentos vertebrales contiguos en pacientes con antecedentes de mielitis aguda.

Síndrome del área postrema: Lesión en la médula dorsal/área postrema.

Otro síndrome del tronco encefálico: Lesión periependimaria en el tronco encefálico (4° ventrículo)

Síndrome diencefalo: Lesión periependimaria (3° ventrículo) o lesión hipotálamo/tálamo

Síndrome cerebral: Lesión periependimaria extensa (ventrículo lateral; a menudo con Gd), o lesión larga ($> 1/2$ longitud), difusa, heterogénea o edematosa del cuerpo calloso, o lesión larga del tracto corticoespinal (unilateral o bilateral, involucrando contiguamente la cápsula interna y el pedúnculo cerebral), o lesión subcortical o de sustancia blanca profunda grande y confluyente (unilateral o bilateral).

Diagnósticos alternativos/separados seleccionados para NMOSD.¹

Enfermedades inflamatorias no infecciosas EM recurrente y progresiva, MOG-EM/MOGAD, neurosarcoidosis, Behcet, enfermedades reumáticas (LES, Sjögren, síndromes de superposición, vasculitis sistémica, vasculitis primaria del SNC), encefalitis por anticuerpos anti-NMDA, encefalomielitis asociada a anti-GFAP, síndromes neurológicos paraneoplásicos, mielitis para-/postinfecciosa, mielitis para-/postvacuna, enfermedad por IgG4, síndrome de Susac, CLIPPERS.

Enfermedades infecciosas Mielitis viral (varicela zoster, enterovirus, herpes simple, CMV, Epstein-Barr, virus del Nilo Occidental, VIH, HTLV 1/2, encefalitis transmitida por garrapatas, poliovirus), neurotuberculosis, neurosífilis, neuro-borreliosis, Bartonella henselae.

Enfermedades vasculares Infarto de médula espinal, fístula arteriovenosa dural espinal, neuropatía óptica isquémica anterior/posterior (incluyendo no-arterítica), trombosis de senos (papiledema bilateral), CADASIL.

Enfermedades neoplásicas Linfoma del SNC, tumores intramedulares (ependimoma y astrocitoma, hemangioblastoma).

Enfermedades genéticas y metabólicas Por deficiencias de vitamina B12, folato, vitamina E, cobre o biotinidasa, neuropatía óptica hereditaria de Leber, leucodistrofias (incluyendo la enfermedad de Alexander).

Otras enfermedades: Hipertensión intracraneal idiopática (papiledema bilateral); daño traumático de la médula espinal, cerebro, tronco encefálico o nervio óptico, mielopatía compresiva.

Señales de alerta que deben tenerse en cuenta antes de hacer un diagnóstico de NMOS.¹

Evolución clínica general progresiva (deterioro neurológico no relacionado con los ataques; considerar EM). Tiempo para atacar el nadir < 4 h (considerar isquemia/infarto) o empeoramiento continuo durante > 4 semanas desde el inicio del ataque (considerar sarcoidosis o neoplasma).

Mielitis transversa (MT) parcial, especialmente cuando no está asociada con lesión de resonancia magnética LETM (considerar EM).

Positividad de AQP4-IgG solo en LCR, no en suero (verdadero positivo en casos muy raros). Siempre considerar repetir la prueba de suero y LCR.

AQP4-IgM y/o AQP4-IgA positivos, pero **AQP4-IgG** negativos: significado clínico desconocido; no suficiente para hacer un diagnóstico).

"Doble positividad" para AQP4-IgG y MOG-IgG: extremadamente raro/inverosímil; se recomienda la repetición de ambas pruebas en todos los casos.

Presencia de OCB restringido en LCR (presente en ≤ 20% de los casos de NMO frente al 90% de los casos de EM).

Presencia de una reacción de MRZ biespecífica o trispecífica: presente en alrededor del 67% de los pacientes con EM, prácticamente ausente en la NMOSD.

Hallazgos de neuroimagen

Características de las imágenes cerebrales (RM ponderada en T2) típica de EM

Lesiones con orientación perpendicular a una superficie ventricular lateral (dedos de Dawson), o lesiones adyacentes al ventrículo lateral en el lóbulo temporal inferior, o lesiones yuxtacorticales que afectan a las fibras U subcorticales, o lesiones corticales

Características de la médula espinal más sugestivas de EM que NMOSD:

Lesiones < 3 segmentos vertebrales completos (T2 sagital), o lesiones localizadas predominantemente (> 70%) en el cordón periférico (T2 axial), o cambio de señal difuso e indistinto (T2, visto con EM de larga duración o progresiva)

Lesiones con realce de Gd persistente (> 3 meses): Aumento persistente de Gd a pesar de la inmunoterapia: considere tumor/linfoma o malformación vascular.

Comorbilidades: Sarcoidosis, hallazgos establecidos o sugestivos de la misma (p. ej., linfadenopatía mediastínica, fiebre y sudores nocturnos, niveles séricos elevados de ECA o IL2R soluble, realce leptomeníngeo). Cáncer o enfermedad paraneoplásica; Infección crónica (VIH, sífilis, tuberculosis).

| Criterios diagnósticos para MOG-EM/MOGAD. |
|---|
| <p>Se deben cumplir todos los criterios:</p> <ol style="list-style-type: none">1. NO aguda monofásica o recurrente, mielitis, encefalitis del tronco encefálico o encefalitis, o cualquier combinación de estos síndromes.2. RMI o, sólo en pacientes con NO aislado, hallazgos electrofisiológicos (VEP) compatibles con una enfermedad inflamatoria desmielinizante del SNC.3. Detección de anticuerpos MOG-IgG en suero mediante un análisis de bioquímica clínica (CBA) utilizando MOG humano de longitud completa como antígeno diana. Además, se deben verificar las señales de alerta. Si se presentan señales de alerta, el resultado positivo de laboratorio de MOG-IgG debe confirmarse con un CBA alternativo, metodológicamente no idéntico (o, solo si dicho ensayo no está disponible, al menos con una segunda muestra de suero). |

Tabla 3.2. Criterios diagnósticos para MOG-EM/MOGAD (evaluar en todos los pacientes que cumplan los criterios de IPND para NMOSD sin AQP4-IgG). Extraída de: Jarius et al. (1).

DOSAJE DE ANTICUERPOS

AQP4-IgG y MOG-IgG se producen principalmente fuera del espacio intratecal por lo que el suero debe utilizarse para la determinación de AQP4-IgG como el biomaterial de elección.

Los criterios diagnósticos actuales para el NMOSD seropositivo requieren estrictamente la presencia de anticuerpos específicos de AQP4 del isotipo IgG.

Dado que los títulos de AQP4-IgG y MOG-IgG pueden variar significativamente con el tiempo, dependiendo de la actividad de la enfermedad y el tratamiento se debe considerar la re-evaluación (preferentemente mediante un CBA vivo estandarizado) en pacientes seronegativos si aún se sospecha NMOSD o MOG-EM/MOGAD, idealmente durante un intervalo libre de tratamiento o durante un ataque agudo. Se recomienda encarecidamente confirmar un resultado positivo si uno o más signos de advertencia están presentes.¹

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El análisis del LCR no es formalmente necesario para hacer un diagnóstico de NMOSD; sin embargo se recomienda realizar una punción lumbar en pacientes con NMOSD sospechoso, ya que el análisis del LCR puede apoyar el diagnóstico de NMOSD y ayudar a distinguir el trastorno de la EM y otros diagnósticos diferenciales.

La evaluación básica del LCR debe incluir: bandas oligoclonales, recuento de células blancas (WCC), citología, recuento de eritrocitos, niveles totales de proteínas, niveles de L-lactato y niveles de glucosa en LCR y suero. Recomendamos también evaluar las relaciones IgG, IgM, IgA y albúmina LCR/suero y, si están disponibles, la reacción de virus del sarampión, rubéola y herpes zóster (MRZ).

Las bandas oligoclonales específicas de IgG en LCR son un pilar diagnóstico de la EM (ausentes en la mayoría de los pacientes con NMOSD positivo para AQP4-IgG). WCC del LCR $\geq 50/\mu\text{l}$, neutrófilos en LCR (ocasionalmente también eosinófilos) y una relación de albúmina LCR/suero (QA1b) $> 12 \times 10^{-3}$ son todos atípicos para la EM pero no infrecuentes en NMOSD positivo para AQP4-IgG (WCC $\geq 50/\mu\text{l}$ en $\sim 15\%$; neutrófilos presentes en $\sim 50\%$; y QA1b $> 12 \times 10^{-3}$ en $\sim 30\%$ de todos los pacientes con ataques agudos y en hasta un 50% de aquellos con disfunción de la barrera sangre-LCR).

Una reacción MRZ positiva (definida como un índice de anticuerpos positivo contra al menos dos de estos tres antígenos virales) está presente en $\sim 67\%$ de los pacientes con EM y se considera el marcador de laboratorio más específico de la

EM conocido hasta ahora, estuvo ausente en prácticamente todos los pacientes con NMOSD positivo o negativo para AQP4-IgG (también en MOG-EM/MOGAD).

A diferencia de la EM, los niveles de L-lactato en LCR estaban ligeramente aumentados en NMOSD positivo para AQP4-IgG (en ~ 45% durante mielitis aguda y ~ 20% durante NO aguda; 0% durante remisión; mediana 2.9 mmol/l durante ataques agudos), similar a lo que se observa en MOG-EM/MOGAD.

La frecuencia y la extensión de las anomalías en el LCR dependen fuertemente de la ubicación de la lesión (médula espinal > cerebro > nervio óptico), viéndose hallazgos del LCR normales incluso durante ataques, particularmente a menudo en pacientes con NO aguda.¹

OTROS DATOS DE LABORATORIO

Exámenes básicos de sangre (recuento sanguíneo diferencial, química sérica y coagulación) y orina; exámenes serológicos para enfermedades del tejido conectivo (FAN, ENA, anti ADN, c/pANCA, anti-cardiolipina).¹

IMÁGENES

Las exploraciones con RM son esenciales para el diagnóstico y seguimiento de NMOSD. Debe cubrir tanto el cerebro como la médula espinal.¹

También es esencial para distinguir NMOSD de otras condiciones del SNC. Si está disponible, se recomienda encarecidamente la RM de los órbitas (con supresión de grasa), ya que permite una representación más precisa del nervio óptico.¹

Se debe prestar especial atención a la ubicación y extensión de la lesión. NMOSD afecta más a menudo la parte posterior (intracraneal) del nervio óptico mientras que EM y MOG-EM/MOGAD se localizan con mayor frecuencia en la porción anterior.¹

El quiasma óptico y, más raramente, los tractos ópticos (a menudo bilateralmente) también pueden verse afectados en NMOSD positivo para AQP4-IgG (No en EM).¹

La participación simultánea bilateral del nervio óptico es bastante infrecuente al inicio en NMOSD positivo para AQP4-IgG (~ 15%) pero puede ocurrir más tarde en el curso de la enfermedad. Es más común en el NMOSD seronegativo y en MOG-EM/MOGAD y relativamente raro en la esclerosis múltiple (EM).¹

MÉDULA: La RM de la médula espinal debe cubrir toda la médula, incluido el cono. La mielitis es típicamente extensiva longitudinalmente— tres o más segmentos vertebrales completos—tanto en NMOSD positivo para AQP4-IgG como en NMOSD negativo para AQP4 IgG (y MOG-EM/MOGAD). Las lesiones largas son raras en EM. Si solo se detectan lesiones cortas en la médula espinal pero la resonancia magnética se realizó temprano durante un ataque y aún se sospecha de NMOSD, se puede considerar una segunda resonancia magnética durante el mismo ataque. Después de ataques severos y/o recurrentes de mielitis, la resonancia magnética también puede mostrar atrofia de la médula en NMOSD.

El área cervical superior media puede estar reducida (NMOSD positivo para AQP4); lumbar y cono es menos común y su presencia favorece MOG-EM/MOGAD.

Imágenes sagitales como axiales. NMOSD positivo para AQP4 (así como MOG-EM/MOGAD) afecta predominantemente la porción central de la médula (con un borde oscuro periférico preservado), mientras que EM se localizan en la porción periférica. A veces, solo se afecta la sustancia gris, resultando en hiperintensidad T2 en forma de H en imágenes axiales, llamada “signo en H”; sin embargo, esto ocurre más frecuentemente en MOG-EM/MOGAD y está prácticamente ausente en EM.¹

La hinchazón de la médula espinal durante ataques agudos de mielitis es común en NMOSD, pero también puede estar presente en MOG-EM y EM. En casos severos de NMOSD positivo para AQP4, pueden ocurrir lesiones de la médula espinal hipointensas en T1 y cavitaciones.¹

Recientemente, se han reportado las llamadas BSL, definidas como lesiones hiperintensas en imágenes axiales ponderadas por T2 y a veces asociadas con bajo señal en T1, que han demostrado favorecer fuertemente un diagnóstico de (especialmente AQP4-IgG positivo) NMOSD.¹

La RM con contraste de la médula espinal no es formalmente requerida para hacer un diagnóstico de NMOSD positivo para AQP4-IgG de acuerdo con los criterios IPND, pero recomendamos su uso con fines de diagnóstico diferencial. El realce por Gd que persiste más de 3 meses debe considerarse una señal de alerta que indica la búsqueda de causas alternativas.¹

La RM del cerebro y/o de la columna vertebral siempre debe cubrir la unión craneocervical, ya que las lesiones de la médula espinal cervical superior en NMOSD AQP4-IgG positiva (y MOG-EM/MOGAD) se extienden con frecuencia al tronco encefálico.¹

Las lesiones del tronco encefálico, que son más comunes en los pacientes con AQP4-IgG positivo que en los pacientes con AQP4-IgG negativo también pueden ocurrir independientemente de las lesiones de la médula espinal. A menudo involucran el bulbo raquídeo dorsal (área postrema) en la NMOSD y la protuberancia en MOG-EM/MOGAD.¹

Las lesiones del tronco encefálico son a menudo bilaterales en NMOSD positivo para AQP4-IgG. Las lesiones diencefálicas son sugerentes de NMOSD (especialmente AQP4-IgG-positivo), mientras que la sustancia gris profunda (tálamos, ganglios basales) se ve más a menudo afectada en MOG-EM/MOGAD.¹

Las lesiones cerebrales tienden a ser extensas en longitud en el NMOSD incluyendo lesiones en el tracto corticoespinal y lesiones en el cuerpo calloso. Lesiones periependimarias alrededor del ventrículo lateral, tercero y/o cuarto son un hallazgo común en NMOSD (típicamente positivo a AQP4 IgG). El lóbulo temporal rara vez se ve afectado en NMOSD positivo a AQP4 IgG, pero frecuentemente está involucrado en EM y en MOG-EM/MOGAD.¹

Las principales **anomalías en la RMI cerebral relativamente únicas del NMOSD AQP4-IgG** son el involucramiento hipotalámico y periventricular, sitios en los que AQP4 se expresa en alta cantidad. Una gran **diferencia entre el NMOSD AQP4-IgG y el MOGAD** es que las lesiones en este último a menudo se resuelven.^{1,4}

El realce ependimario en forma de lápiz es considerado relativamente específico para NMOSD positivo para AQP4-IgG. Exámenes realizados muy temprano durante un ataque pueden subestimar la carga máxima de lesiones, que puede no ocurrir hasta unos días después; por lo tanto, la resonancia de seguimiento durante ataques agudos puede ser recomendable, especialmente en caso de aparición de nuevos síntomas o empeoramiento.¹

Se prefieren los sistemas de 3 T a los de 1.5 T debido a su mejor resolución; secuencias 3D T1 y FLAIR sobre las 2D (2D el grosor de corte no debe exceder los 3 mm). Los informes de RMI deberían indicar el número total de lesiones y el número de nuevas lesiones, sus dimensiones y ubicación en detalle.¹

Agudeza visual (AV): evaluar ambos ojos independientemente de la presentación clínica (oftalmólogo u óptico). Si la AV parece normal usando gráficos de Snellen estándar, se debe probar también la AV de bajo contraste con la carta de contraste ETDRS (Estudio de Tratamiento de la Retinopatía Diabética Temprana), letras SLOAN al 2.5%. En pacientes con NO aguda, la AV debe evaluarse en la presentación, poco después del tratamiento del ataque, antes del alta y en todas las visitas de seguimiento.¹

OCT: técnica no invasiva para generar imágenes en 2D y 3D de alta resolución de los componentes neuronales y vasculares de la retina. Es **opcional**. Para diagnóstico diferencial se recomienda su uso.¹

La demostración de papilitis/papilledema y/o hemorragias retinianas hace que MOG EM/MOGAD sea más probable que NMOSD en los que el edema del disco óptico es menos frecuente y menos severo.¹

Se recomienda el **campo visual** para diagnóstico diferencial, evaluar la gravedad del ataque y monitorear la eficacia y resolución de ataques impulsada por tratamientos.¹

Los **estudios perimétricos** han demostrado **escotomas no centrales** en 25% de los pacientes con NMOSD-NO AQP4-IgG-positivo, mientras que los pacientes con EM generalmente exhiben escotoma central. La hemianopsia altitudinal es el tipo más común de escotoma no central en NMOSD.¹

La **pérdida completa del campo visual** durante ataques agudos es más frecuente en NMOSD y MOG-EM/MOGAD que en EM.¹

Electrofisiología—los potenciales evocados Visuales (VEP) y, en menor medida, los potenciales evocados somatosensoriales (SSEP) son útiles en el diagnóstico diferencial y se recomiendan, aunque ninguno de ellos es formalmente requerido para diagnóstico según los criterios de IPND. Amplitudes reducidas que sugieren daño axonal o incluso falta total de respuesta son más comunes en NMOSD positivo para AQP4-IgG y MOG-EM/MOGAD que en EM.¹

3.9. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El diagnóstico diferencial relacionado con anticuerpos más importante de NMOSD es MOG-EM/MOGAD (considerable superposición clínica y radiológica entre ambas enfermedades).¹

El diagnóstico diferencial más importante en pacientes negativos para AQP4-IgG y MOG-IgG (“doble negativo”) con NMOSD es la esclerosis múltiple (EM). Sin embargo, también se deben considerar varias otras enfermedades autoinmunes raras, paraneoplásicas, neoplásicas, infecciosas, metabólicas y vasculares que pueden imitar el NMOSD. Se debe considerar la **neurosarcoidosis** en aquellos que presentan mielitis transversa longitudinal extensa (LETM).¹

La mielitis en NMOSD también puede imitar el cáncer espinal o linfoma y viceversa; siempre que sea posible, se deben realizar pruebas de AQP4-IgG (y MOG-IgG) y excluir el NMOSD antes de realizar una biopsia de médula espinal, procedimiento que puede dejar a los pacientes severamente discapacitados.¹

Los **trastornos del tejido conectivo coexistentes y otros trastornos reumáticos**, como el LES, el síndrome antifosfolípido (SAF), el síndrome de Sjögren o el síndrome de Sharp (EMTC) son comunes en pacientes con NMOSD (generalmente positivo para AQP4-IgG), lo que sugiere una predisposición autoinmunitaria compartida, y no deben considerarse por sí solos como una razón suficiente para rechazar el diagnóstico de NMOSD.¹

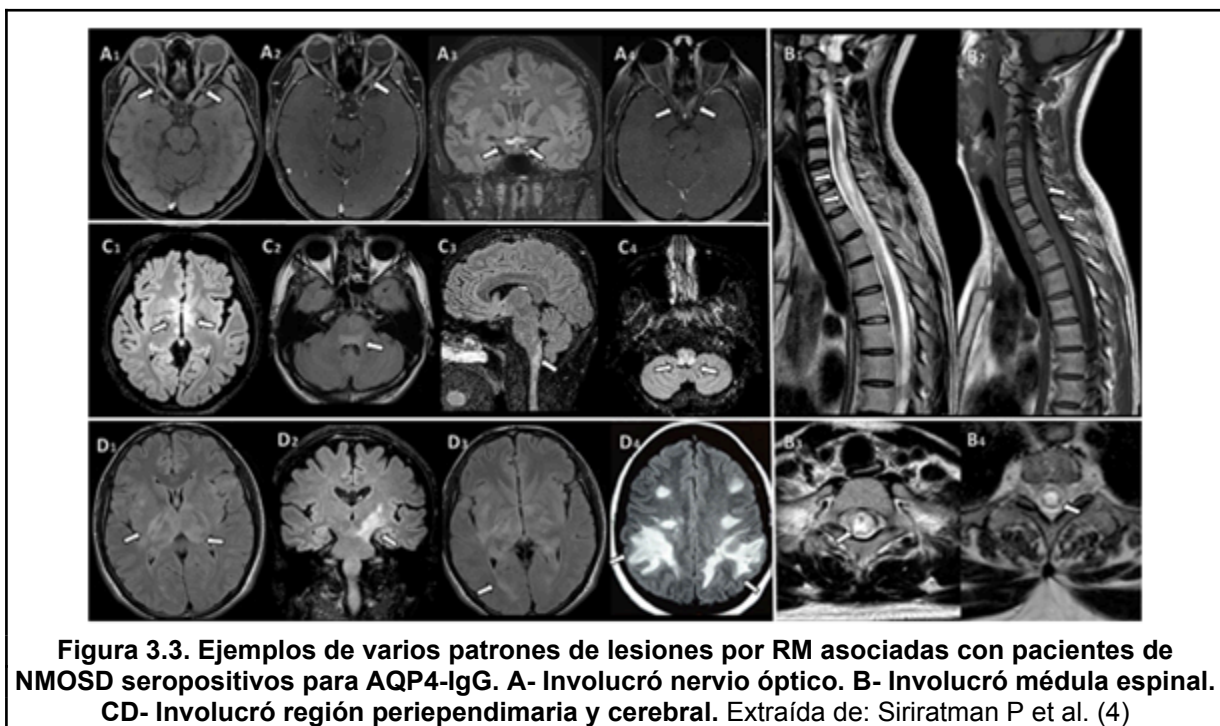
También se ha reportado NMOSD positivo para AQP4-IgG en asociación con otros trastornos autoinmunitarios como MG, enfermedad celíaca y enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Se recomienda un enfoque interdisciplinario en estos casos.¹

NMOSD Y CÁNCER: El trastorno no está asociado a tumores en la gran mayoría de los casos. No se recomienda el examen general de todos los pacientes con NMOSD positivo para AQP4-IgG recién diagnosticados para detectar cáncer.¹

NMOSD E INFECCIONES: Todos los pacientes con ataques sospechosos de NMOSD deben ser examinados en busca de signos y síntomas de infección. No es infrecuente que sea precedido por un resfriado común u otra infección. Las infecciones también suelen preceder a los brotes.¹

3.10. ASOCIACIONES CON OTRAS PATOLOGÍAS:

38-75% de los pacientes con NMOSD tiene autoanticuerpos concomitantes sin enfermedad. Las condiciones autoinmunes más frecuentes que coexisten son el LES (5.6%), la artritis reumatoide (4.3%) y el síndrome de Sjögren (3.1%). La mielitis en el lupus es más probable que se deba a NMOSD que al LES. La miastenia gravis autoinmune es aproximadamente 100 veces más común en pacientes con NMOSD (2%) que en la población general (0.02%). Los autoanticuerpos concomitantes más frecuentemente reportados incluyen anti-nucleosoma (31.8%), anticuerpos antinucleares (27.3%) y anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (22.7%). La inmunosupresión utilizada para tratar una enfermedad reumatológica diagnosticada previamente puede producir títulos indetectables de AQP4-IgG a pesar de que el paciente tenga NMOSD.⁴



BIOMARCADORES: PERSPECTIVAS A FUTURO

La proteína ácida fibrilar glial (GFAP), un filamento intermedio de los astrocitos, aumenta en sangre y en LCR durante los ataques de NMOSD. De manera similar, la cadena ligera de neurofilamento (NfL), una proteína del citoesqueleto específica de las neuronas, se libera tras una lesión neuroaxonal y también presenta niveles más altos durante los ataques en comparación con la remisión. sGFAP puede ayudar a diferenciar ataques genuinos de pseudoataques. Además, la correlación de sNfL con la gravedad del daño neuronal en ataques de NMOSD ofrece percepciones para predecir la recuperación después de un ataque. Sin embargo, la aplicación clínica

sigue siendo compleja, particularmente en establecer niveles de corte consistentes para distinguir entre las fases de ataque y remisión.⁹

MIELITIS TRANSVERSA (MT) EN OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES.¹⁷

Existe una gran cantidad de reportes de casos en la literatura donde la asociación más frecuente es con LES y SS. Se realizó una revisión de la literatura a través de MEDLINE y se encontró que han sido publicados más de 250 casos asociados a LES. La segunda asociación más frecuentemente hallada fue con el Síndrome de Sjogren primario (SS) con 26 casos. Otras condiciones asociadas a MT son el síndrome antifosfolipídico primario (SAPP) o al asociado a los aAP con 17 casos; la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) con 8 casos y raramente en pacientes con anticuerpos anti-Ro.¹⁷

El diagnóstico de MT se basa en la clínica y en la demostración del proceso inflamatorio del cordón espinal a través de la RM o del examen del LCR.¹⁷

MT Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO:

Las manifestaciones neuropsiquiátricas se presentan hasta en el 60% de los pacientes con LES. La MT se observa entre 1 a 2% de los pacientes, lo que hace que el estudio de esta entidad sea dificultoso y aún más difícil es evaluar su asociación con los anticuerpos antifosfolipídicos (aAP), ya sea como parte o no del SAP (Aparentemente aAP es mayor en pacientes con LES y MT, comparada con LES en general.¹⁷

En un reciente estudio publicado por Kovacs y col. revisaron 105 pacientes con LES y MT y los aAP fueron positivos en el 64% sugiriendo que podría ser importante para la etiología de la MT, ya que la necrosis del cordón espinal secundaria a la trombosis arterial podría ser un factor fisiopatológico. Sugirieron que en estos pacientes debe ser considerado el tratamiento con antiplaquetarios y/o warfarina. Hay recientes estudios donde se ha observado una interacción directa entre estos anticuerpos y los fosfolípidos espinales.¹⁷

La presentación clínica de la MT en los pacientes con LES es heterogénea, usualmente se presenta como MTA, puede haber casos de mielitis crónica o recurrente, incluyendo casos que se resuelven espontáneamente.¹⁷

En el 60% la MT tuvo una presentación súbita (en las primeras 24 horas), mientras que en el 40% restante el déficit neurológico se completó entre un día y una semana. Los síntomas iniciales de la MT fueron pérdida de fuerza en miembros inferiores (70%), entumecimiento del área afectada (47%), fiebre (21%), retención aguda de orina (16%) y dolor abdominal o lumbar (30%). El déficit motor más

frecuente fue la paraplejia (60%) y el nivel sensorial más afectado fue el cervical (44%), seguido del torácico alto (36%).¹⁷

MT Y SÍNDROME DE SJOGREN

Hasta un 48% de los pacientes con SS puede presentar complicaciones en el SNC, pero la mielopatía es una condición muy rara que ocurre en alrededor del 1% e incluye la mielitis transversa aguda (MTA) o subaguda, como manifestación inicial o durante el curso de la enfermedad, mielopatía crónica progresiva, síndromes de remisión y recaídas del cordón medular y el síndrome de Brown-Sequard. Los síntomas de MTA se desarrollan abruptamente con dolor severo en el cuello y zona interescapular, seguido de déficit sensorial y motor por debajo del nivel torácico de la lesión. Esta forma de mielopatía tiene una alta mortalidad. Las formas subagudas y crónicas usualmente se desarrollan con síntomas sensoriales, incontinencia y dificultad para caminar que puede progresar a paraplejia espástica, forma generalmente asociada a neuropatía óptica.¹⁷

Es importante que todos los pacientes que presenten MT sean examinados cuidadosamente con la consideración de la posible presencia del SS. Adicionalmente se han publicado casos de MT asociados a SS combinado con cirrosis biliar primaria.¹⁷

Recientemente, Hummers y col. mostraron una serie de casos de pacientes con MT recurrente asociados con la presencia de anticuerpos anti-Ro. Ellos sugirieron que estos anticuerpos podrían tener un valor predictivo de recurrencia, cuando se presentan durante el primer episodio de MT y que los pacientes con MT idiopática podrían tener una expresión incompleta de una enfermedad del tejido conectivo, pudiendo responder de una manera adecuada a la terapia inmunosupresora.¹⁷

MT Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS (aAP) O SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO (SAPP)

MT es un fenómeno raro en pacientes con SAPP (0,4%) con solo pocos casos reportados en la literatura. El SAPP es una enfermedad autoinmune no inflamatoria donde el proceso patológico subyacente es la trombosis. Las manifestaciones neurológicas son variadas e incluyen accidentes cerebrovasculares isquémicos, trombosis de senos venosos, isquemia ocular, demencia, corea, ataxia cerebelar, convulsiones y MT. Mejoría de los síntomas neurológicos con el tratamiento del SAPP. El pronóstico de estos pacientes se desconoce en vista de los pocos casos existentes y la ausencia de un tratamiento estandarizado.¹⁷

MT Y ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO (EMTC)

Aunque el compromiso neurológico en pacientes con EMTC ocurre en el 10% de los pacientes, la MT es una complicación rara. Los mecanismos fisiopatológicos son desconocidos pero se ha involucrado a la vasculitis de las arterias aracnoides pequeñas del cordón espinal y a la trombosis arterial con microinfartos del cordón espinal, debido a vasculitis necrotizante o a anticuerpos antifosfolípidos circulantes. El pronóstico parece ser mejor que en el caso de pacientes con LES, con una recuperación de más del 70% de los pacientes tratados.¹⁷

DIAGNÓSTICO:

RM: No existen imágenes específicas según la etiología de la MT, sin embargo, múltiples pequeñas lesiones son más sugerentes de LES o esclerosis múltiple, mientras que lesiones extensas y anomalías en múltiples niveles reflejan vasculitis. En LES se ha observado aumento de la captación del contraste en aquellos con síntomas agudos. En SS la RM muestra lesiones en el cordón espinal.¹⁷

PET-CT con fluorodexoigluosa F-18 marcado podría ser otro método para detectar lesiones del SNC asociadas con enfermedades del colágeno.¹⁷

LCR puede demostrar inflamación del cordón espinal a través de la presencia de pleocitosis o valores elevados de IgG. En LES, lo más característico fue la elevación de las proteínas (80%), hipoglucorraquia (92%), aumento de leucocitos (61%) y elevación de los eritrocitos (30%).¹⁷

TRATAMIENTO

LES: Metilprednisolona intravenosa (iv) seguido de ciclofosfamida (iv).

SS: respuesta adecuada tanto a GCT (oral o IV), como único tratamiento, o asociado a ciclofosfamida o cloranbucil en los casos resistentes.

Otras drogas como la ciclosporina, la azatioprina y posiblemente el metotrexate, pueden ser consideradas al igual que la plasmaféresis y la inmunoglobulina, en casos en los cuales los síntomas empeoren. Existen controversias respecto al mejor esquema terapéutico pero hay consenso en cuanto a que el tratamiento temprano y agresivo es crucial para una respuesta favorable.¹⁷

La posible utilidad de la plasmaféresis en pacientes con MT y LES y de la anticoagulación en los pacientes con MT y aAP positivos, ya sea aislados, asociados al LES o en el contexto del SAP, no ha sido estudiada.¹⁷

SAAP: El objetivo es eliminar los aAP y prevenir las trombosis. Se propone un tratamiento similar al utilizado en los pacientes con LES asociados o no a SAP secundario, con altas dosis de GCT combinado con ciclofosfamida y/o plasmaféresis. En cuanto a anticoagulación y/o antiagregación, el beneficio aún no está dilucidado.¹⁷

EMTC: Debido a la poca asociación el tratamiento está menos establecido. Altas dosis de GCT combinado con AZA produce buenos resultados.¹⁷

3.11. COMPORTAMIENTO DE ATAQUES

La acumulación de discapacidad en NMOSD se debe principalmente a ataques clínicos agudos.¹ La gravedad del ataque puede variar de **leve** (paresia sutil, visión borrosa) a extremadamente **grave** (ceguera, tetraparesia, insuficiencia respiratoria).¹

Los síntomas adicionales que emergen dentro de las 4 semanas posteriores al inicio de un ataque deben considerarse parte de un mismo ataque.¹

Para prevenir la acumulación de discapacidad debido a ataques repetidos, es esencial la inmunoterapia a largo plazo.¹

CAUSAS DE MUERTE

Dentro de las causas de muerte más frecuentes se encuentran la insuficiencia respiratoria debida a lesiones en el tronco encefálico o cervicales altas y la urosepsis por disfunción de la vejiga. Sin embargo, las tasas de mortalidad han disminuido significativamente lo que probablemente refleja un diagnóstico más temprano y mejoras en el tratamiento.¹

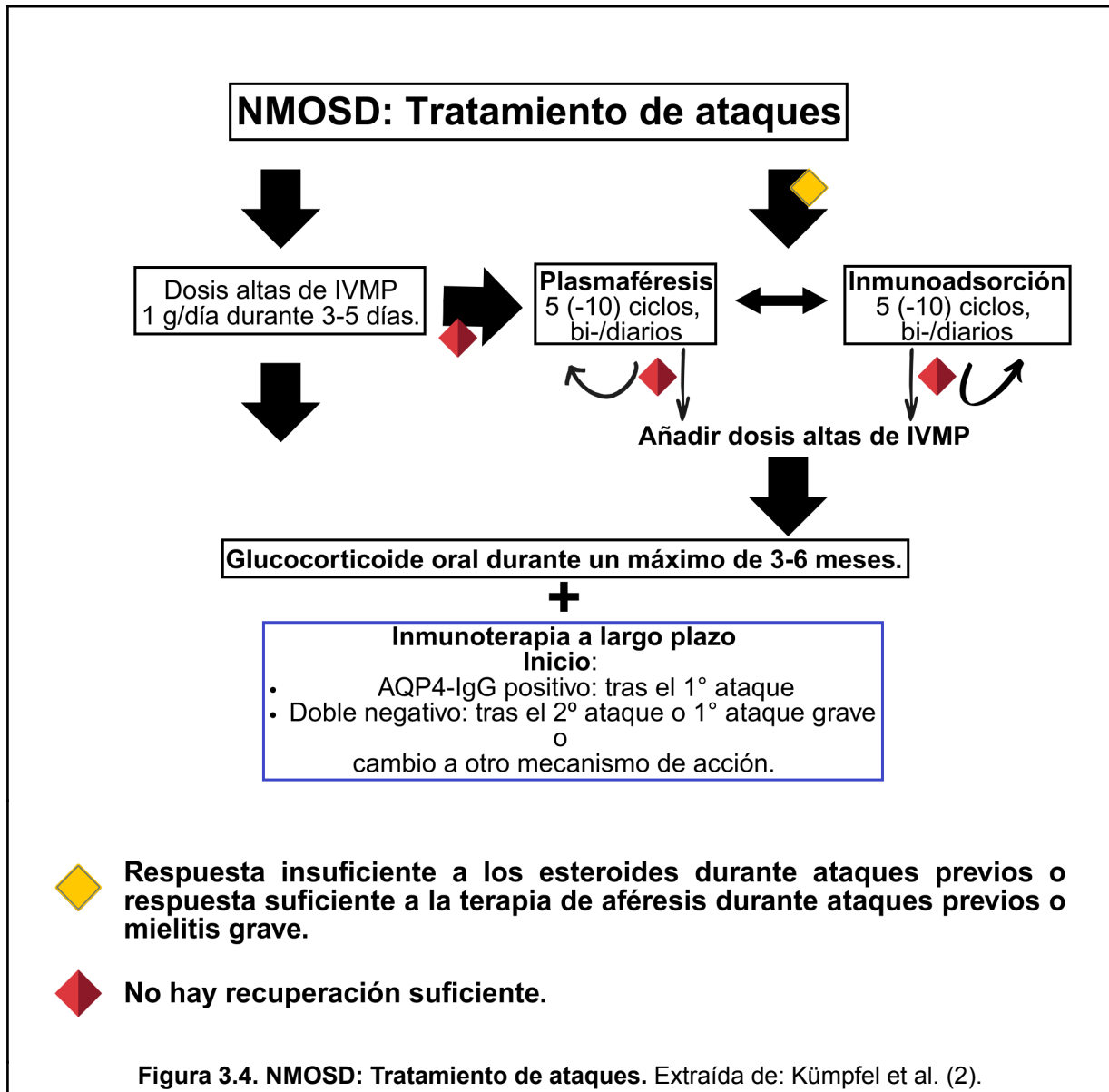
Cómo evitar pasar por alto un diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica.²¹

El NMOSD está asociado con anticuerpos anti acuaporina-4 en 80% de los pacientes. Se encuentran anticuerpos contra la glicoproteína oligodendrocitaria de mielina (MOG-IgG) en hasta el 42% de los pacientes con NMOSD seronegativos para AQP4-IgG. Con el fin de reducir el diagnóstico erróneo del NMOSD, se deben realizar pruebas de AQP4 IgG y MOG-IgG si se observan síntomas atípicos de EM.²¹

3.12. TRATAMIENTOS

Actualmente, no existe un tratamiento curativo conocido para NMOSD. Los objetivos de la terapia son contrarrestar los ataques agudos y prevenir futuros al iniciar inmunoterapia tan pronto como se establezca un diagnóstico definitivo.²

¿CÓMO TRATAR LOS ATAQUES?



Ataques agudos NMOSD (positivo para AQP4 IgG como doble negativo):

GCT a dosis altas y terapia de aféresis. La metilprednisolona (MP) debe administrarse generalmente por vía intravenosa (IV) a una dosis de 1000 mg por día durante 3 a 5 días, seguida de una reducción oral de MP (1 mg/kg/día o 20-30 mg/día y luego reducida a 10-15 mg/día dentro de 2-3 semanas) en combinación con inhibición de la bomba de protones y profilaxis de trombosis. Los GCT orales a baja dosis durante 3 a 6 meses también se consideran beneficiosos para prevenir ataques tempranos subsecuentes.²

Si dentro de los primeros días los pacientes no responden suficientemente a la MP, el tratamiento de rescate con terapia de aféresis, como el intercambio terapéutico de plasma (PE) o inmunoadsorción (IA), debe administrarse temprano. La mayoría de los estudios realizaron un promedio de 5 ciclos diarios o cada dos días, pero se pueden aplicar hasta 10 ciclos. Hay más experiencia con PE.²

Terapia de aféresis: mejores resultados cuando se inició entre 0-2 días después del inicio de los síntomas sin demora (40% mostraron remisión completa); comenzando \geq 7 días después del inicio de los síntomas sólo 3.7% de los pacientes se recuperaron completamente. Se debería considerar la terapia de aféresis adyuvante temprana en pacientes con ataques severos.²

Intercambio plasmático (PLEX) cada dos días durante 2 semanas (volumen de 1.5 L, 5-7 tratamientos) o inmunoadsorción se recomienda dentro de los 5 días desde el inicio de la recaída de NMOSD, cuando la respuesta a GCT IV es pobre o ausente. También puede administrarse como terapia de primera línea o simultáneamente con IVMP en casos severos. En **recaídas graves** de mielitis transversa, se vinculó el PLEX temprano a una recuperación completa en comparación con GCT a altas dosis. Si la respuesta es deficiente, se puede utilizar terapia IV de inmunoglobulina G (IVIgG).¹²

Otros enfoques terapéuticos experimentales: inmunoglobulinas intravenosas (IVIg), la terapia temprana anti-CD20 y la terapia temprana anti-complemento, se han reportado en series de casos individuales como posiblemente conducentes a resultados favorables en ataques agudos.²

El **segundo objetivo principal** es prevenir nuevos ataques.

NMOSD positivo para AQP4-IgG: riesgo particularmente alto de ataques en el año siguiente al inicio o cualquier ataque posterior.²

Azatioprina (AZA), Micofenolato (MMF) o Rituximab (RTX) y en algunos países también los GCT orales se utilizaron comúnmente como agentes de primera línea para pacientes tanto positivos como negativos con la reducción de las tasas de ataques. **Rituximab** fue superior al MMF y AZA, y se ha convertido en la terapia de primera elección preferida en los últimos años. Tocilizumab se utiliza cada vez más.²

Cuatro terapias: eculizumab, inebilizumab, satralizumab y más recientemente ravulizumab. El orden de preferencia no está claro.²

A largo plazo: NMOSD positivo para AQP4-IgG después del primer ataque.²

Terapias específicas Inmunosupresores clásicos: AZA, MMF, GCT orales a baja dosis.²

GCT a baja dosis A largo plazo en NMOSD negativos para AQP4-IgG así como en pacientes con enfermedad autoinmune concomitante, como adyuvante y a veces como monoterapia en países donde los anticuerpos monoclonales no están disponibles.²

La **AZA** y el **MMF** se han utilizado como el estándar de atención en NMOSD durante más de 20 años, y reducen efectivamente las tasas de ataque tanto en pacientes positivos como negativos para AQP4-IgG. No están aprobados para NMOSD. El uso prolongado de azatioprina: mayor riesgo de cáncer de piel, linfoproliferativos.²

MMF lleva de 6 a 12 semanas ver el efecto terapéutico completo. Se recomienda que se combine con GCT orales superpuestos durante los primeros 3 meses. Existe un posible aumento del riesgo de malignidad.²

Rituximab redujo las tasas de ataque más del 80%. (375 mg/m² de superficie corporal de rituximab intravenoso cada semana durante 4 semanas, seguido de una dosis de intervalo de 6 meses (1,000 mg cada 2 semanas, a las 24 semanas y 48 semanas). Se espera que el inicio de acción ocurra dentro de unas pocas semanas. Se recomienda un descenso concomitante de GCT orales después del inicio de la terapia. El riesgo de hipogammaglobulinemia y las infecciones que la acompañan aumentan con la duración. La prueba serológica para el virus de la hepatitis B (VHB) es obligatoria, ya que existe un riesgo de reactivación.²

Para los pacientes que están estables con terapias fuera de indicación y no tienen efectos secundarios significativos, no hay necesidad de cambiar a otros tratamientos. Las terapias inmunosupresoras convencionales (AZA, MMF, GCT orales) pueden usarse pero se consideran menos efectivas que los biológicos.²

Inebilizumab anticuerpo monoclonal humanizado que se une a las células B positivas para CD19 y las depleta, incluidas las subpoblaciones positivas para CD19 de las células plasmáticas productoras de autoanticuerpos. Redujo significativamente la tasa de ataques. Fue aprobado en 2020 en EEUU para NMOSD positivo para AQP4 IgG y en Europa en 2022 (como monoterapia). Efectos secundarios: infecciones y reacciones relacionadas con la infusión.²

Eculizumab anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la proteína del complemento C5 e interrumpe la cascada terminal del complemento. Aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con NMOSD positivo para AQP4-IgG en los Estados Unidos (2019), Japón (2019), Europa (2019) **después de un segundo ataque**. Inicio de acción rápido. Se han reportado infecciones graves (meningococos y Neisseria gonorrhoeae, a pesar de la vacunación).²

Ravulizumab: anticuerpo monoclonal de larga duración que se dirige al factor del complemento C5. Vida media cuatro veces más larga que eculizumab. Vía intravenosa solo una vez cada 8 semanas. EMA aprobó recientemente para adultos con AQP4-IgG. Debido a su esquema de aplicación más sencillo, podría reemplazar al actual inhibidor del complemento eculizumab. Inicio de acción rápido. Efectos secundarios similares.²

Interleucina-6 con **tocilizumab**: puede prevenir eficazmente los ataques en la NMOSD, principalmente después de las inmunoterapias estándar, incluyendo rituximab. Es más efectivo que AZA en la prevención de ataques. Como terapia de primera línea **no** ha recibido aprobación. Efectos secundarios: riesgo de diverticulitis y perforaciones gastrointestinales.²

Satralizumab: anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado desarrollado para tener un reciclaje de anticuerpos optimizado y una vida media más larga en comparación con el tocilizumab. Fue efectivo en pacientes con AQP4-IgG positivos, pero no en pacientes con NMOSD AQP4-IgG negativos. Aprobado en **adultos y adolescentes** mayores de 12 años en Canadá (2020), Estados Unidos (2020), Japón (2020), Corea del Sur (2021) y Europa (2021). Inicio de acción dentro de 8-12 semanas. No se han informado infecciones oportunistas. Puede requerir ajustes de dosis para medicamentos (warfarina y carbamazepina).²

IVIG: hasta 1 g por kg de peso corporal cada 4 semanas puede ser beneficiosa en NMOSD y se utiliza particularmente en **niños** y pacientes con contraindicaciones a otros tratamientos, o como terapia adicional. IVIG (0.4 g/kg/día cada 1 a 3 meses) trató efectivamente el NMOSD como terapia adicional a la AZA.²

Metotrexato: Puede considerarse como monoterapia cuando otros medicamentos no están disponibles, están contraindicados o para comorbilidades reumatológicas.²

Tacrolimus ha mostrado efectos beneficiosos, principalmente en pacientes con NMOSD asiáticos.²

PE o IA intermitente combinada con o sin terapia inmunosupresora concomitante también ha demostrado prevenir ataques en NMOSD severo.²

Trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas (HSCT) se ha empleado en casos de NMOSD refractario con diferentes regímenes de tratamiento y resultados, con algunas mejoras en la actividad de la enfermedad y la discapacidad reportadas. La inclusión de rituximab en el régimen de acondicionamiento antes del HSCT puede mejorar los resultados. Riesgo de infecciones severas e inmunosupresión prolongada, aunque, a diferencia del HSCT alogénico no presenta riesgo de reacción injerto contra huésped.²

NMOSD positivo para AQP4-IgG: ¿qué medicamento elegir y cómo comenzar?

La eficacia de los anticuerpos terapéuticos en el tratamiento de NMOSD positivo para AQP4-IgG es superior a la de los inmunosupresores clásicos, lo que los convierte en los medicamentos de elección.²

Satralizumab es el único aprobado para adolescentes (≥ 12 años). RTX, AZA y MMF han sido utilizado en pacientes con NMOSD menores de 18 años; sin embargo, los datos sobre el tratamiento de NMOSD pediátrico son escasos.²

NMOSD: AQP4-IgG-positiva

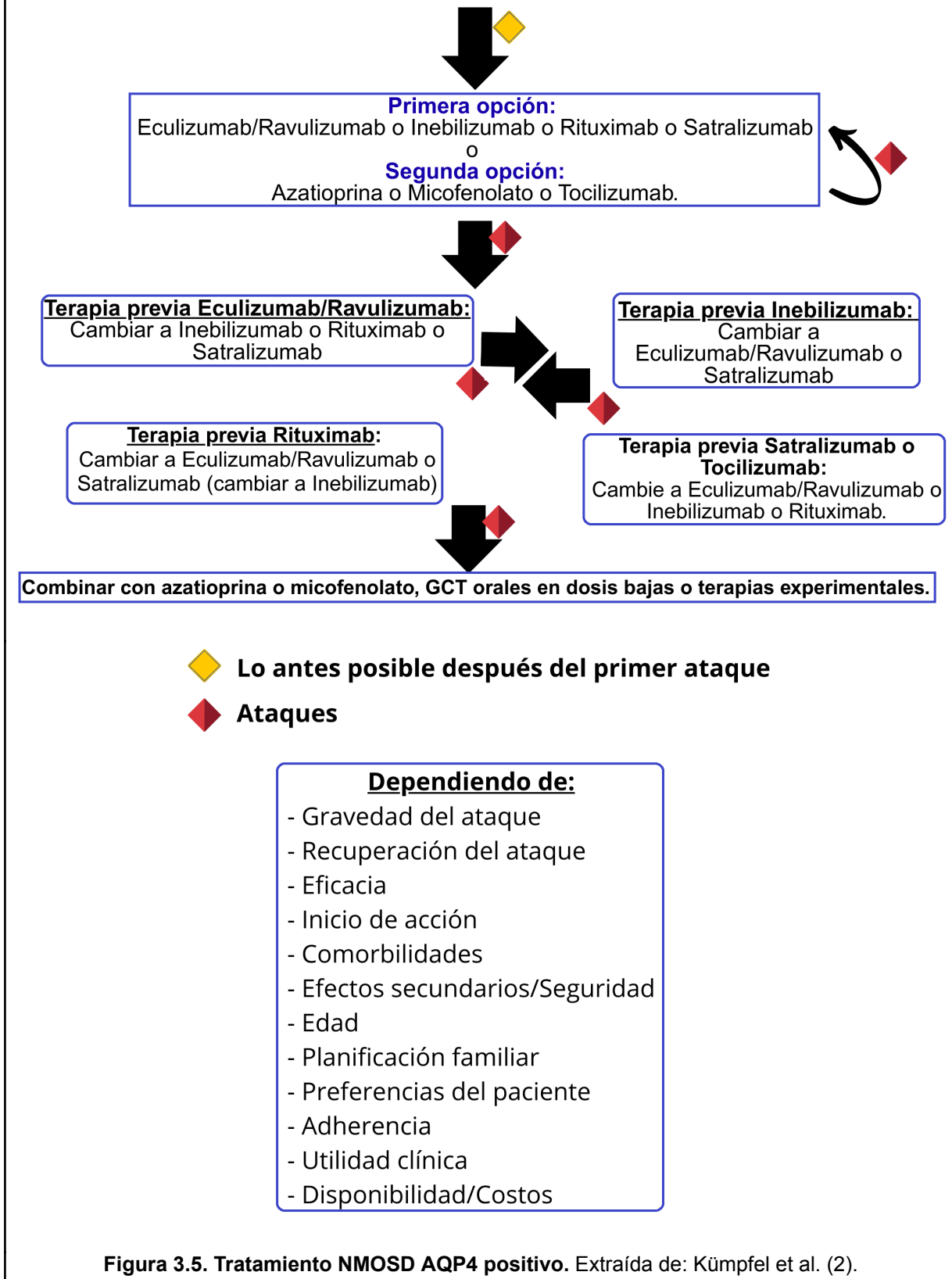


Figura 3.5. Tratamiento NMOSD AQP4 positivo. Extraída de: Kümpfel et al. (2).

Terapia a largo plazo para NMOSD positivo por AQP4-IgG:

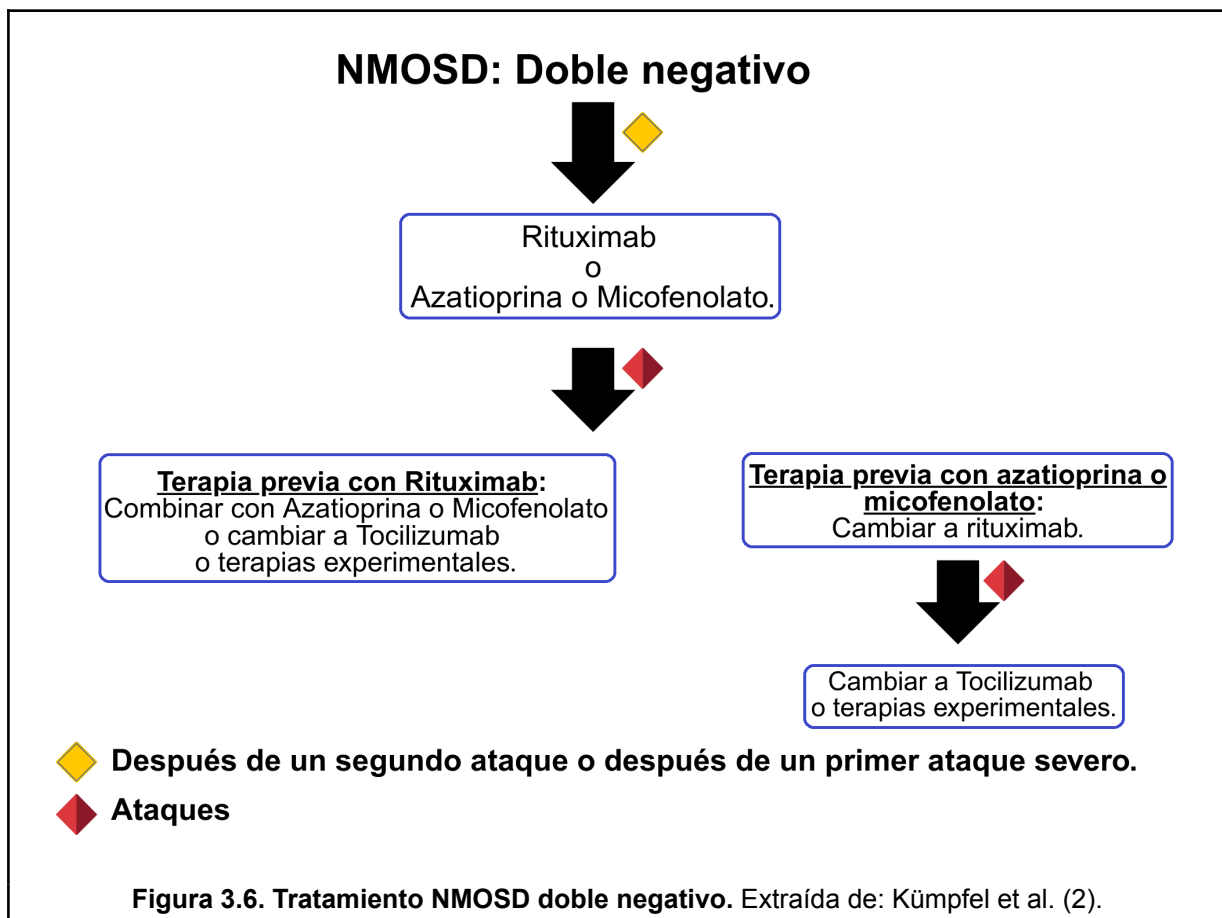
La inmunoterapia debe iniciarse con uno de los anticuerpos monoclonales eculizumab/ravulizumab, inebilizumab, rituximab o satralizumab, siempre que estos estén disponibles y accesibles.²

La elección debe basarse en factores como la gravedad del ataque, la recuperación del ataque, la eficacia, el inicio de la acción, las comorbilidades, los efectos secundarios/seguridad/mortalidad relacionada con el fármaco, la edad, la planificación familiar, las preferencias del paciente, la adherencia, la utilidad clínica y la disponibilidad/costos.²

La inmunoterapia a largo plazo con anticuerpos monoclonales debe comenzar como monoterapia a menos que la comorbilidad justifique una combinación con terapias inmunosupresoras clásicas.²

¿Existe el NMOSD doble negativo y cómo debemos tratarlo?

Muchos pacientes considerados previamente seronegativos en realidad albergan hasta un 40% de MOG-IgG, y es probable que el número de pacientes realmente dobles negativos sea menor. Actualmente, no hay terapias aprobadas para el NMOSD doble negativo.²



Terapia a largo plazo: NMOSD doble negativo: Debería iniciarse tras un segundo ataque o después de un primer ataque severo.

Los tratamientos de **primera línea** son terapias inmunosupresoras clásicas o rituximab, dependiendo de las características del paciente. En caso de fallo terapéutico con rituximab, se puede considerar una terapia combinada, tocilizumab u otras terapias experimentales.²

Terapia a largo plazo: cambio de medicamentos

En caso de fallo del tratamiento con terapias inmunosupresoras clásicas, la terapia debe cambiarse a un anticuerpo monoclonal.²

En caso de fallo del tratamiento con un anticuerpo monoclonal, la terapia debe cambiarse a otro anticuerpo monoclonal, modo de acción diferente.²

Al cambiar la inmunoterapia, se debe realizar una terapia puente con GCT orales a baja dosis durante 3 a 6 meses, dependiendo del modo y del inicio de la acción de la terapia subsiguiente, la duración de la acción de la terapia anterior, la actividad de la enfermedad, las comorbilidades y los efectos secundarios.²

Terapias combinadas:

Hasta ahora, los estudios no han mostrado un beneficio claro en el uso de terapias combinadas (anticuerpos con inmunosupresoras) sobre la monoterapia con anticuerpos monoclonales para NMOSD.²

Se puede ofrecer terapia inmunosupresora como terapia adicional a pacientes **refractarios** después de un tratamiento con más de 2 anticuerpos monoclonales en sucesión, o en países donde no hay anticuerpos monoclonales alternativos.²

Los medicamentos inmunosupresores también pueden ser añadidos si es necesario para tratar comorbilidades como LES y síndrome de Sjögren. En países donde los anticuerpos monoclonales no están disponibles, se puede utilizar una combinación de AZA/MMF y GCT. El inebilizumab está aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos solo como monoterapia.²

El fracaso del tratamiento se define como la ocurrencia de un nuevo ataque.²

Los objetivos del **tratamiento agudo** incluyen suprimir los ataques inflamatorios agudos, restringir el daño del SNC y mejorar la función neurológica a largo plazo.

¿Se puede interrumpir el tratamiento a largo plazo en ausencia de actividad de la enfermedad?

Actualmente, no hay consenso sobre la duración óptima del tratamiento preventivo a largo plazo. La suspensión de las terapias inmunosupresoras puede aumentar el riesgo de recaída incluso después de 5 años de remisión.¹²

Dado que un ataque único puede resultar en una discapacidad significativa, actualmente no se recomienda interrumpir la inmunoterapia en AQP4-IgG positivo.¹²

En pacientes con NMOSD doble negativo que han estado estables durante más de 5 años, se puede considerar la re-evaluación de la inmunoterapia.¹²

Embarazo y NMOSD

El AQP4 está altamente expresado en la placenta humana, y las mujeres con enfermedad activa tienen un mayor riesgo de abortos espontáneos y eclampsia. Aunque el AQP4-IgG puede atravesar la placenta, no se ha demostrado que tenga un efecto patogénico en el recién nacido. Es importante la planificación del embarazo. MMF y metotrexato son teratogénicos y deben ser descontinuados antes del embarazo. Por el contrario, RTX poco antes del embarazo reduce el riesgo de ataque sin causar efectos secundarios graves en los recién nacidos. Otra opción de tratamiento considerada relativamente segura para las mujeres embarazadas con NMOSD es AZA. Pacientes con enfermedad estable con AZA deben continuarla.¹²

Las pacientes femeninas que están embarazadas o que planean embarazo mientras reciben eculizumab o ravulizumab pueden continuar la terapia tras sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios, aunque los datos sobre su seguridad y eficacia son limitados.¹²

El tocilizumab se ha utilizado durante el embarazo en mujeres con artritis reumatoide, y hasta ahora no se ha informado de un aumento del riesgo de malformaciones, aunque el riesgo de aborto espontáneo y nacimiento prematuro puede estar ligeramente elevado.¹²

Los datos sobre los resultados del embarazo bajo satralizumab e inebilizumab son muy limitados y aún no se han publicado.¹²

Los GCT orales pueden aumentar el riesgo de formación de paladar hendido si se administran durante el primer trimestre y también se han asociado con retraso en el crecimiento y nacimiento prematuro. Solo deben usarse después de una cuidadosa evaluación de riesgos y beneficios. Los glucocorticoides fluorados (dexametasona) deben evitarse durante todo el embarazo, ya que aumentan el riesgo de anomalías congénitas, retraso del crecimiento intrauterino y trastornos de comportamiento.¹²

Las opciones de tratamiento para los ataques durante el embarazo incluyen GCT en dosis altas y terapia de aféresis (preferentemente con IA). Los anticuerpos monoclonales son una opción viable durante la lactancia (Rituximab y eculizumab podrían ser seguros). Dado el limitado número de datos sobre el uso de anticuerpos monoclonales durante el embarazo, se debe preferir el rituximab.¹²

Si se continúan los anticuerpos monoclonales durante el embarazo, se debe discutir cuidadosamente el momento de las vacunaciones vivas atenuadas con los pediatras y planificarlas con cuidado.¹²

En caso de interrupción del tratamiento durante el embarazo, la inmunoterapia a largo plazo debe reanudarse poco después del parto.¹²

Terapias disponibles actualmente para NMOSD (Aprobadas por FDA / EMA).

Tabla 3.3. Tratamiento de la recaída aguda:

| Nombre | Vía | Dosis | Modo de acción |
|-------------------|------------|-------------------|----------------------------|
| Metilprednisolona | EV | 1 gramo. 3-5 días | Antiinflamatorio múltiple. |
| Plasmaféresis | EV | 5-7 ciclos. | Elimina AC y citoquinas. |
| Inmunoadsorción | EV | | Elimina AC y citoquinas. |
| IG EV | EV | 0,4g/kg/d. 5 días | Antiinflamatorio múltiple. |

Tabla 3.4. Tratamiento preventivo:

| Nombre | Vía | Dosis | Modo de acción |
|----------------|------|---------------------------------------|--|
| Azatioprina | Oral | 2-3mg/kg/día | Inmunosupresor Depletor Células B y T. |
| Mitoxantrone | EV | 12mg/m ² c/3 meses. | Antineoplásico antracenediona, Se intercala en ADN. |
| Metotrexato | Oral | 7,5-25mg semanal. | Inhibidor del ácido fólico, modulación de células T. |
| Ciclofosfamida | EV | 2gr/día por 4 días. | Alquilante. Inhibe células blancas. |
| Ciclosporina A | Oral | 2-5mg/día. | Inhibidor calcineurina y células T |
| Micofenolato | Oral | 750-3000mg/día | Depleta y suprime células B y T. |
| Rituximab | EV | 1gr día 1 y 14. Repetir cada 6 meses. | Anti CD20. |
| Inebilizumab | EV | 300mg día 1 y 15. | AC monoclonal anti CD19. |
| Tocilizumab | EV | 8mg/kg cada 4-6 semanas | AC anti IL-6 |
| Satralizumab | EV | 120mg | AC anti IL-6 |
| Eculizumab | EV | 900mg semanal por 4 semanas. | AC anti-C5. |

Direcciones de Investigación en Terapias Futuras¹³

Depleción Celular: Ublituximab (nuevo anticuerpo monoclonal contra antígenos CD20, que ha demostrado la depleción de células B). **Belimumab** (contra el factor de activación de células B (BAFF). Depleción de células B también podría lograrse a través de la transferencia adoptiva de células T con receptor de antígeno quimérico en tándem (**CAR**).¹³

Contrarrestar Anti AQP4 IgG: aquaporumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que compite con IgG patogénica por unirse a AQP4.¹³

Actividad dirigida a polinúcleos: Inhibición de eosinófilos mediante anticuerpos monoclonales contra IL-5 como mepolizumab o reslizumab, o antagonistas del receptor de histamina H1— Cetirizina. **Sivelestat**, es un inhibidor de proteasas de

neutrófilos, destinado a reducir la producción de citoquinas inflamatorias y la permeabilidad capilar inducida por neutrófilos.¹³

Otras Vías: **Bortezomib** es un inhibidor selectivo del proteasoma que aumenta la apoptosis de las células plasmáticas que secretan AQP4-Ab y reduce la proliferación de linfocitos. **Bevacizumab** (AC monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular, previenen la ruptura de la BHE).¹³

3.13. RECAÍDAS: 90% de NMOSD tiene un curso recurrente, con ataques separados por meses a años.^{4,15}

Intervalo inter-recaída de al menos 4 semanas después del evento inicial indica enfermedad recurrente, y se requiere un mínimo de 5 años de ausencia de recaídas antes de que se pueda confirmar un curso de enfermedad monofásico. Los tipos más comunes de recaídas son: neuritis óptica (< 30 años) y mielitis transversa (> 30 años). Una sola recaída puede resultar en una discapacidad severa y permanente.^{4,15}

3.14. MONITOREO

Se deben realizar exámenes neurológicos estructurados al inicio y cambio de terapia, en caso de que aparezcan nuevos síntomas y en ausencia de ataques clínicamente evidentes, cada 6-12 meses.²¹

Los potenciales evocados, la RM y la OCT para monitorear la evolución a largo plazo de la atrofia y distinguir ataques de pseudoataques.²¹

No hay una correlación clara entre los títulos de AQP4-IgG y la actividad de la enfermedad, y por lo tanto, su monitoreo para la predicción de ataques no se recomienda.²¹

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

4.1. INTRODUCCIÓN

La arteritis de células gigantes (ACG) es la vasculitis sistémica más frecuente en adultos. Afecta vasos arteriales de tamaño grande y mediano, con predisposición por las ramas craneales derivadas de la carótida aunque se estima que en el 50% de los casos, la aorta y sus ramas principales también están comprometidas. Se la considera la vasculitis primaria más común en adultos en todo el mundo.^{23,28}

Afecta prioritariamente a adultos mayores de 50 años (edad media de 70) y es 2.5 veces más probable en mujeres que en hombres.^{23,28}

La ACG puede presentarse con manifestaciones craneales (cefalea, sensibilidad en el cuero cabelludo, pérdida de visión y claudicación de la mandíbula) y extracraneales (por estenosis arterial y aneurismas causando pulsos ausentes y claudicación de las extremidades).

El diagnóstico se basa en la presentación clínica, la biopsia de la arteria temporal y/o evidencia de afectación de vasos grandes en la imagenología vascular.^{23,38}

La sospecha de ACG es una emergencia médica que requiere diagnóstico y tratamiento rápidos para evitar complicaciones y secuelas graves.²³

4.2. HISTORIA

En 1932 Horton y colaboradores describieron por primera vez los hallazgos histopatológicos de la arteritis de células gigantes. Posteriormente Jennings y Camb. describieron el compromiso extracraneal de la enfermedad. El compromiso de vasos extracraneales está presente en 10 a 15% de los casos, siendo la arteria subclavia y axilar las más frecuentemente afectadas.⁴⁴

La ACG fue nombrada por el patólogo Gilmour en 1941, quien describió una vasculitis generalizada con hiperplasia de la íntima generalmente acompañada de células gigantes multinucleadas.⁴⁴

4.3. EPIDEMIOLOGÍA: INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Los países escandinavos y las personas de ascendencia escandinava presentan las tasas de incidencia más altas, mientras que las tasas más bajas se observan en las poblaciones afroamericana, asiática, árabe o japonesa.^{25,48}

La polimialgia reumática (PMR) y la ACG son trastornos inflamatorios de etiología desconocida que predominantemente ocurren en mayores de 50 años, siendo la PMR de 3 a 10 veces más frecuente que ACG.²⁵

El pico de incidencia de ACG ocurre después de los 60 años (pico a los 80 años). Ambas son más comunes en mujeres. En los casos donde coexisten ambas entidades, ACG guiará las decisiones de tratamiento.²⁵

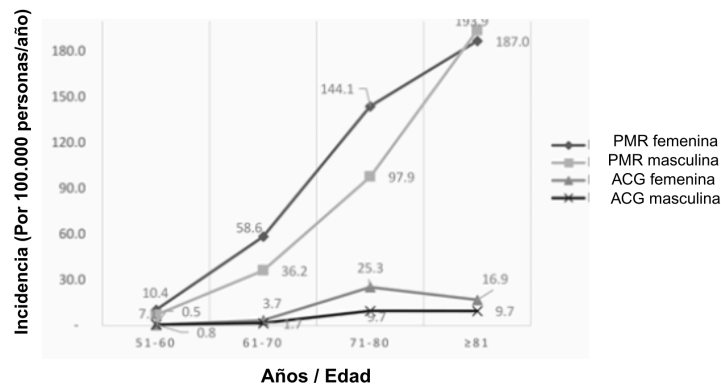


Figura 1. Tasas de incidencia de PMR y ACG, por sexo y edad.
PMR: Polimialgia Reumática / ACG: Arteritis de células gigantes.

Figura 4.1. Incidencia ACG. Extraída de: Martínez Perez et al. (25).

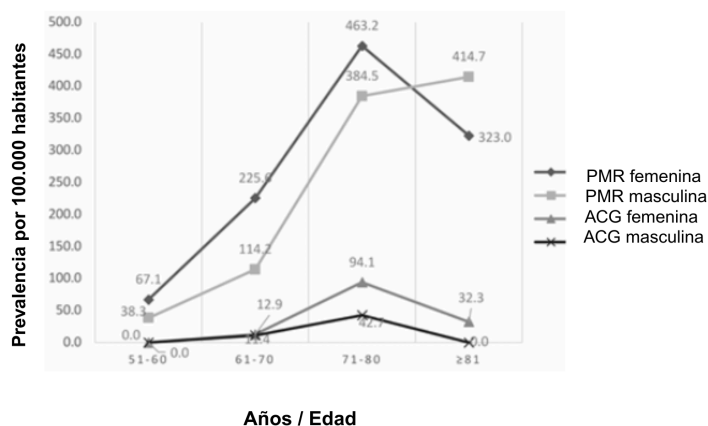


Figura 2. Prevalencia de PMR y ACG, por sexo y edad.
PMR: Polimialgia Reumática / **ACG:** Arteritis de células gigantes.

Figura 4.2. Prevalencia ACG. Extraída de: Martínez Perez et al. (25).

Existen 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 años.²⁸

Más del 95% de los casos de ACG ocurren en individuos blancos, y las mujeres 2 a 3 veces más a menudo que los hombres.³³

4.4. FISIOPATOLOGÍA

El fenómeno inflamatorio se inicia por activación inapropiada de las células dendríticas en la adventicia de los vasos que activan a células TCD4 (+) y macrófagos.

El gen HLA más comúnmente asociado con la ACG en caucásicos es HLA Br1*04 (mayor riesgo de desarrollar ACG y complicaciones como pérdida visual y resistencia a GCT). También hay genes no HLA asociados con la ACG, incluidos PTPN22, LRRC32, IL17A e IL33. La mayoría de los genes que se han identificado están involucrados en la función endotelial, el sistema de inmunidad innata, citoquinas y receptores de citoquinas.³⁹

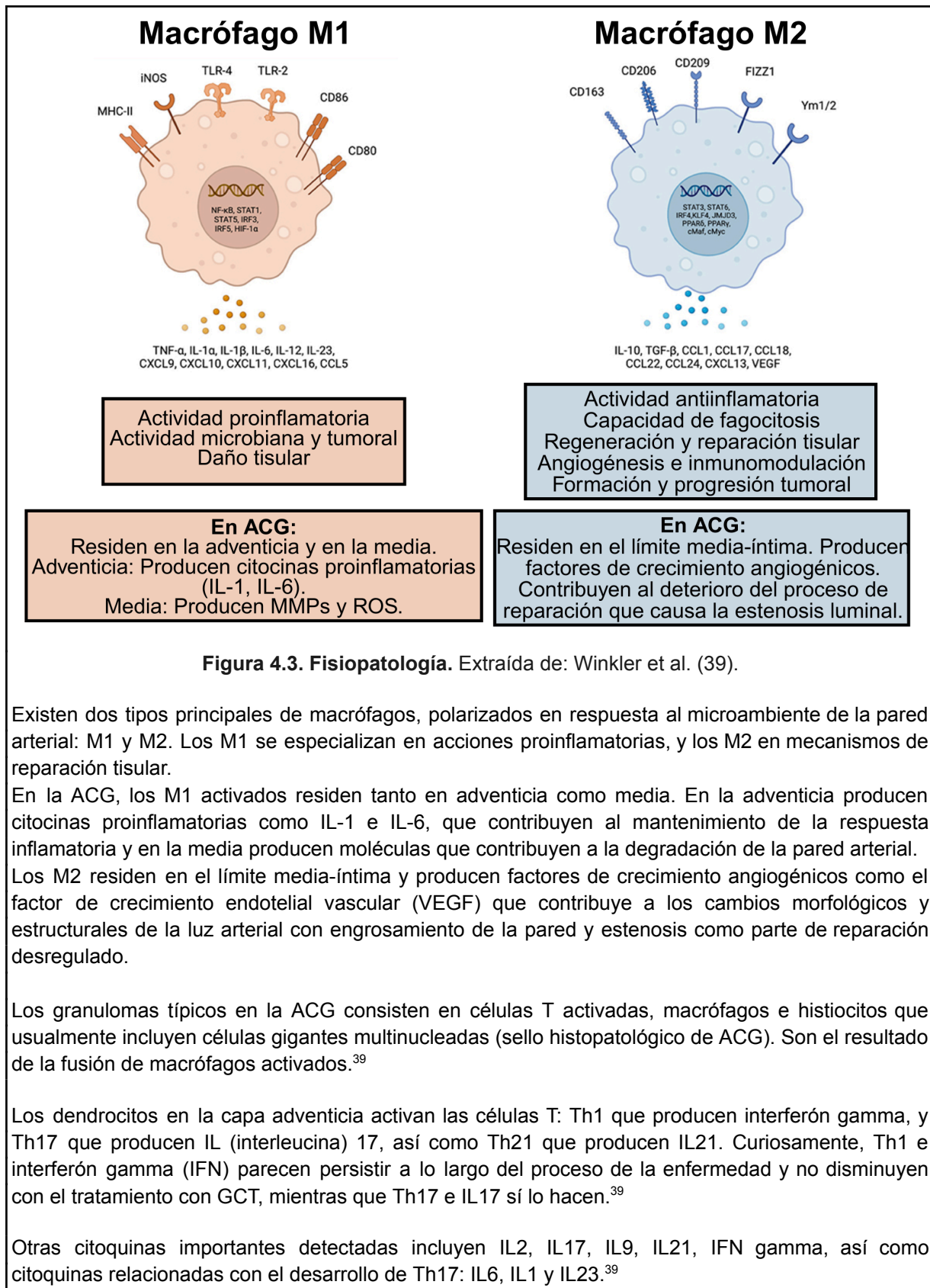
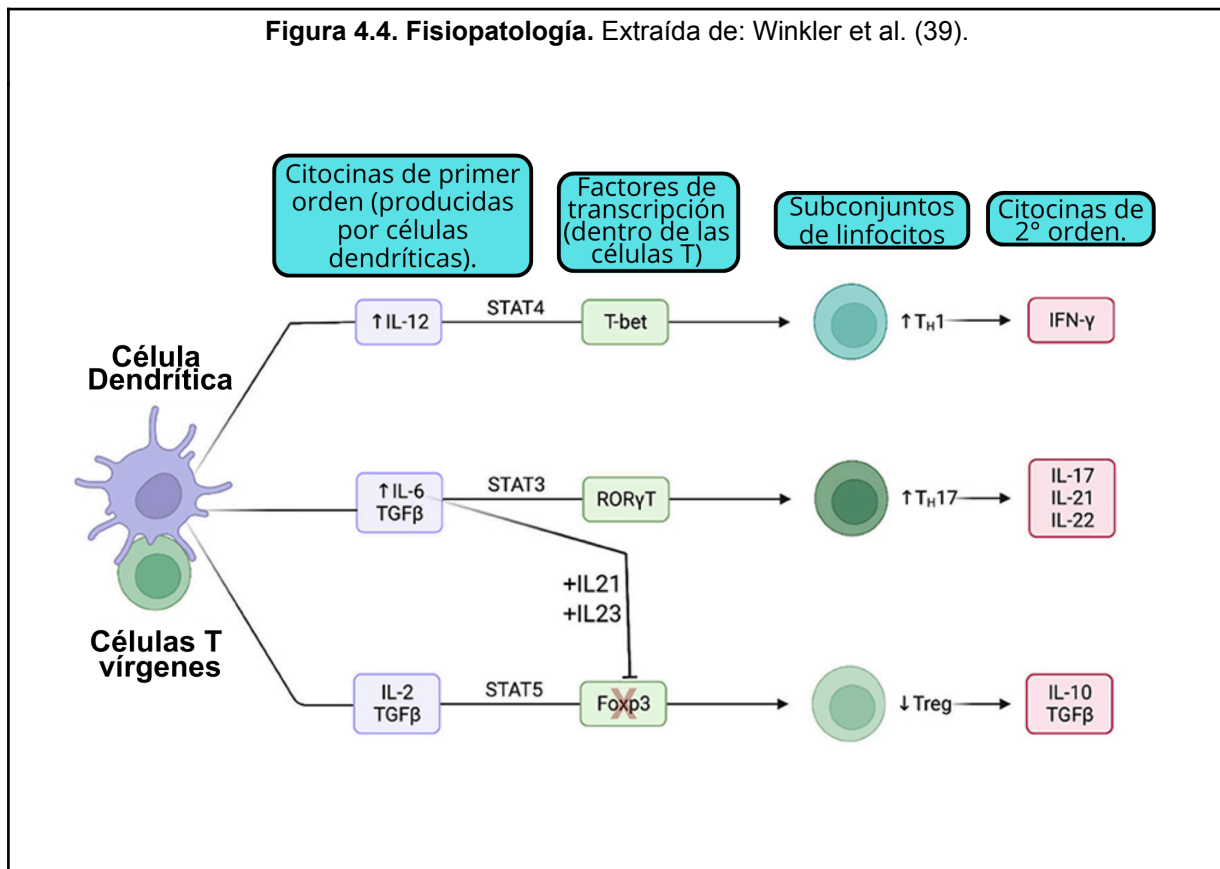


Figura 4.4. Fisiopatología. Extraída de: Winkler et al. (39).



Células Th17

Las células Th17 constituyen una población clave de células T en la patogénesis de la ACG. La presencia de TGF-β, IL-1β, IL-6 e IL-21 conduce a la diferenciación de células T vírgenes hacia el linaje Th17. Las células Th17 activadas producen IL-17, IL-21, IL-22 y el ligando de quimiocina 20 (CCL20); contribuyendo directa e indirectamente a las manifestaciones sistémicas como al daño arterial local.

Células Th1

Subpoblación de células T críticamente involucrada en la patogénesis de la ACG. IL-12 en el microambiente arterial cambia la diferenciación de las células T vírgenes hacia el linaje Th1 lo que conduce a la producción de la potente citocina inflamatoria IFN-γ. IL-12 tiene un papel clave en la activación de macrófagos, producción de moléculas de daño y proliferación de células musculares lisas vasculares.

Células T reguladoras

Las anomalías de las células T reguladoras (T-regs) también contribuyen a la patogénesis de la ACG. Están disminuídas.

Células T CD8+

Se ha demostrado un defecto en los Tregs CD8+ inmunosupresores periféricos en los ancianos. Los Tregs CD8+ normalmente regulan la activación y expansión proliferativa de las células T CD4+.

Células de memoria residentes en los tejidos

Papel crucial en el mantenimiento del proceso inflamatorio. Permanecen en los tejidos locales en lugar de regresar a los órganos linfoides secundarios. Papel crucial en la renovación y mantenimiento de la inflamación.

Células B

En pacientes con ACG y más específicamente en la capa media de la arteria temporal hay una formación no encapsulada que consiste en agregados de células B, células dendríticas foliculares, células T circundantes y vénulas endoteliales altas; se denominan órganos linfoides terciarios de la arteria (ATLO).

IL-6 es una citocina que puede secretarse tanto por células inmunitarias como por células del estroma (endoteliales, fibroblastos y musculares lisas vasculares) por lo que es un mediador importante en la comunicación cruzada entre el sistema inmunitario y el tejido lesionado. Contribuye a la elevación de los marcadores inflamatorios a través de la activación de los hepatocitos y desempeña un papel importante en la diferenciación de células T vírgenes en linajes funcionales. IL-6 en presencia de TGF- β dirige la diferenciación de células T hacia el linaje Th-17 y en sinergia con IL-21 e IL-23, bloquea el factor de transcripción FOXP3 que es esencial para la diferenciación de Tregs. Por lo tanto IL-6 ejerce efectos proinflamatorios.

IFN- γ intensifica la lesión tisular. Las VSMC se vuelven apoptóticas o migratorias, con dirección hacia la íntima, lo que contribuye a la estenosis luminal arterial.

4.5. CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas dependen del fenotipo predominante. En la **variante craneana** destaca la cefalea temporal, sensibilidad del cuero cabelludo, disminución de pulsos en las arterias temporales, claudicación mandibular o de la lengua y trastornos visuales incluyendo amaurosis fugax, diplopía, hasta pérdida completa e irreversible de la visión, entre otros. La causa subyacente a la pérdida visual es una neuritis óptica isquémica (neuropatía óptica isquémica anterior arterítica) secundaria a arteritis de las arterias ciliares posteriores que irrigan la cabeza del nervio óptico y/o por isquemia de la arteria central de la retina. El compromiso visual suele ser agudo y unilateral inicialmente. Sin tratamiento oportuno puede hacerse irreversible, y con un riesgo de más de 50% de extenderse al lado contralateral.^{24,29}

La pérdida de visión es indolora y puede ser parcial o completa, unilateral o bilateral; una vez establecida, es irreversible.²⁴

En relación al **fenotipo extra-craneano**, el compromiso inflamatorio de la aorta y sus grandes ramas puede ser silente y manifestarse sólo con síntomas constitucionales y polimiálgicos. Cuando es sintomático, predominan síntomas derivados de la estenosis vascular como soplos arteriales, claudicación de extremidades y diferencia de pulsos distales. Dentro de las complicaciones graves destacan los aneurismas principalmente de aorta, con riesgo de disección y/o rotura.²⁴

Los síntomas de PMR incluyen dolor y rigidez de cintura escapular y/o pélvica, y se pueden observar en 40-60% de los pacientes con ACG en el momento del diagnóstico, tanto en la variante craneana como extra-craneana. 15-20% de los pacientes pueden desarrollar ACG, particularmente si se dejan sin tratamiento.²⁹

Síntomas sistémicos como pérdida de peso, fiebre, fatiga y elevación de parámetros inflamatorios (VES, PCR, trombocitosis) son frecuentes y pueden estar presentes en todos los fenotipos.²⁹

Síntomas clásicos: cefalea 70-80%, sensibilidad en el cuero cabelludo 20-40%, sensibilidad o aumento de volumen en arteria temporal 30-60%, claudicación mandibular 30-40%, síntomas oculares en 15-45% (pérdida de visión transitoria o permanente y diplopía), fiebre, compromiso del estado general y pérdida de peso 30-60%, y PMR en 20-60%.³⁶

FRECUENTE:

Cefalea, Sensibilidad en el cuero cabelludo,
PMR. Elevación de VES/PCR. Anemia

COMÚN:

Síntomas oculares. Claudicación de mandíbula.
Malestar general. Pérdida de peso. Anorexia

RARO:

ACV. Infartos de miocardio. Claudicación de
extremidades. Fiebre.

Figura 4.5. Características clínicas de ACG. Extraída de: Winkler et al. (39).

4.6. DIAGNÓSTICO

Criterios internacionales de clasificación (ACR) incluyen 5 variables, 4 de las cuales son síntomas craneanos y una es el resultado de la biopsia de la arteria temporal (BAT), la cual aún es considerada el “gold-standard” para el diagnóstico.

| Requisito absoluto | Puntaje |
|---|---------|
| <i>Edad mayor de 50 años al momento del diagnóstico</i> | |
| <i>Criterios clínicos adicionales</i> | |
| Rigidez matutina en hombros/cuello. | 2 |
| Pérdida visual súbita. | 3 |
| Claudicación lingual o mandibular. | 2 |
| Cefalea de inicio reciente. | 2 |
| Alodinia en cuero cabelludo. | 2 |
| Examen anormal de las arterias temporales. | 2 |
| <i>Criterios de laboratorio, imagen y biopsia</i> | |
| VSG > 50 mm/h o PCR > 10 mg/l | 3 |
| Biopsia de arteria temporal positiva o signo del halo en ecografía Doppler de arterias temporales | 5 |
| Afectación axilar bilateral. | 2 |
| FDG-PET con actividad en la arteria aorta | 2 |
| Una sumatoria mayor o igual a 6 es necesaria para el diagnóstico de ACG | |

Tabla 4.1. Criterios diagnósticos ACR/EULAR 2022 ACG. Extraída de: Wolff et al. (29).

Los **hallazgos histológicos** clásicos incluyen inflamación granulomatosa de la pared arterial, fragmentación de la lámina elástica interna y engrosamiento de la íntima. La sensibilidad de la BAT varía entre 24% y 94% en distintas cohortes, dependiendo del grupo de pacientes seleccionados para el procedimiento y del tiempo transcurrido entre el inicio de la terapia esteroidea y la BAT, que no debiera superar las 2-4 semanas para mantener una sensibilidad aceptable.

Entre los factores clínicos predictores de BAT positiva están la mayor edad, claudicación mandibular, síntomas visuales, trombocitosis y proteína C reactiva (PCR) elevada. En caso que la BAT inicial resultara negativa y persistiera una alta sospecha clínica, se podría realizar una BAT contralateral.

Los patólogos ahora consideran varios rasgos histológicos como consistentes con arteritis activa. La "**arteritis sanada**" puede ser identificada en pacientes con enfermedad crónica de larga duración, pero el infiltrado inflamatorio puede persistir incluso después de un año de tratamiento con GCT; "**lesiones en saltos**" vasculitis de las arterias más pequeñas en la ACG que a menudo tiene un patrón multifocal y la biopsia puede pasar por alto el segmento de arteria involucrado. Por lo tanto, una biopsia de arteria temporal negativa no excluye completamente la enfermedad.³¹

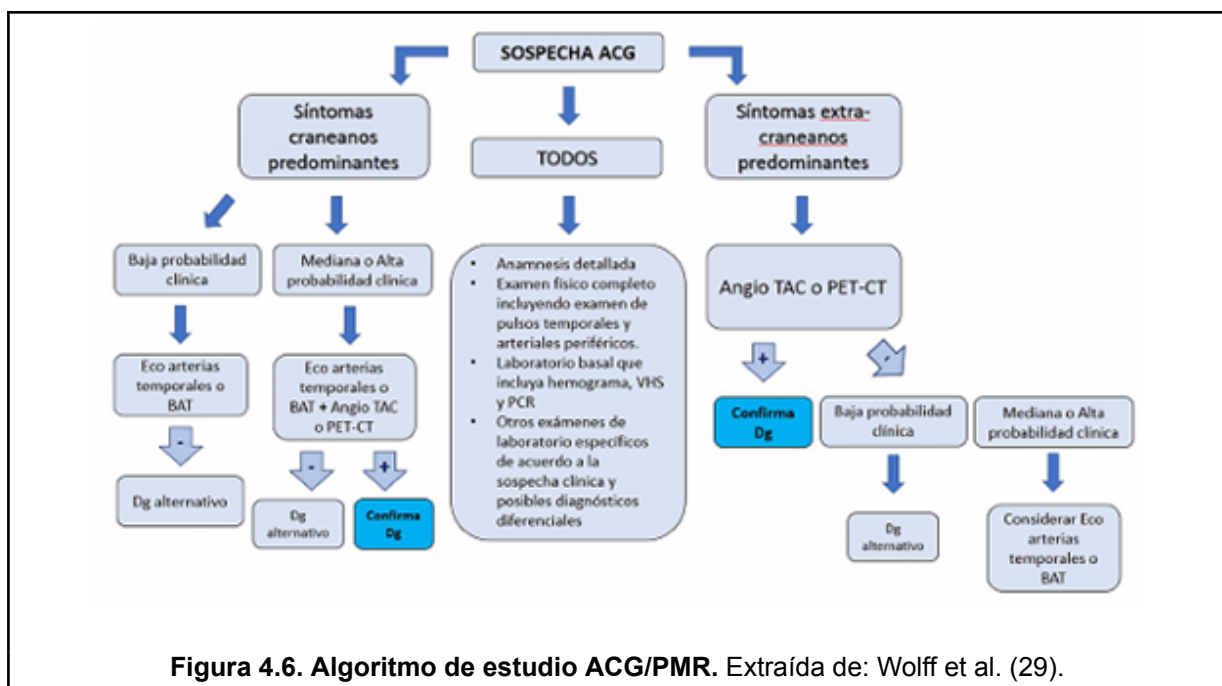


Figura 4.6. Algoritmo de estudio ACG/PMR. Extraída de: Wolff et al. (29).

Imágenes en el diagnóstico de la ACG En los últimos años se han incorporado importantes técnicas de imágenes que permiten un diagnóstico oportuno tanto de la variante craneana como extra-craneana, incluyendo formas silentes o subclínicas de esta última. La angiografía por tomografía computada (Angio-TC), la angiografía por resonancia magnética (Angio-RM), la tomografía por emisión de positrones-tomografía computada (PET-CT) usando F18-fluorodeoxiglucosa (F18-FDG) y el ultrasonido doppler color (USDC), además de ser técnicas no invasivas, algunas de ellas como el USDC han demostrado incluso un mejor rendimiento diagnóstico que la BAT.²⁹

Ultrasonido Doppler color: importante para el diagnóstico precoz de la ACG craneal. La evaluación de la pared y lumen de las arterias temporales y axilares en tiempo real permite pesquisar el compromiso de los vasos craneales y/o extra-craneales. Las arterias temporales normales poseen una pared fina y se colapsan con la presión del transductor (Figura 1). Un engrosamiento patológico de la pared no permite una compresión completa del vaso, considerándose positivo si el colapso de éste es parcial o ausente (Figura 2). El mayor espesor de la pared es secundario a edema e infiltración celular, determinando el llamado “signo del halo” (Figura 2), uno de los hallazgos ultrasonográficos más característicos de la enfermedad. También se puede encontrar estenosis, oclusión y aneurismas (Figura 3). El “signo del halo” tiene una sensibilidad del 77% y especificidad del 96%. Un espesor mayor de 0,7 mm se considera altamente predictivo de ACG. Para la arteria axilar un valor mayor de 1,5 mm es diagnóstico de vasculitis.²⁹

Se describe una sensibilidad de 81%, especificidad de 98%, valor predictivo positivo (VPP) de 97% y valor predictivo negativo (VPN) de 88% para el Doppler color.²⁹

A diferencia del halo, las alteraciones del lumen como estenosis u oclusión tienen menor sensibilidad y especificidad, ya que se sobreponen con otras patologías como la ateromatosis.²⁹

El "signo del halo" puede desaparecer días después de la terapia con GCT a alta dosis por lo que se requiere un acceso rápido. Arteria axilar: "signo de la pendiente" (un engrosamiento uniforme y suave) distingue esta apariencia de la aterosclerosis, que tiene una apariencia más irregular y calcificada.³¹

EULAR 2018 recomienda que para un mejor rendimiento del USDC, el primer estudio diagnóstico debe realizarse **antes de la primera semana de tratamiento con GCT**. La pared de la arteria axilar puede persistir engrosada por años y el seguimiento a largo plazo busca detectar las complicaciones como aneurismas y estenosis. La utilidad del USDC para guiar la BAT es controversial.

Buena sensibilidad y especificidad en manos de un operador entrenado, no invasivo y de bajo costo, el USDC ha sido incluido en la fase inicial del diagnóstico precoz de la ACG, especialmente en la variante craneana.²⁹

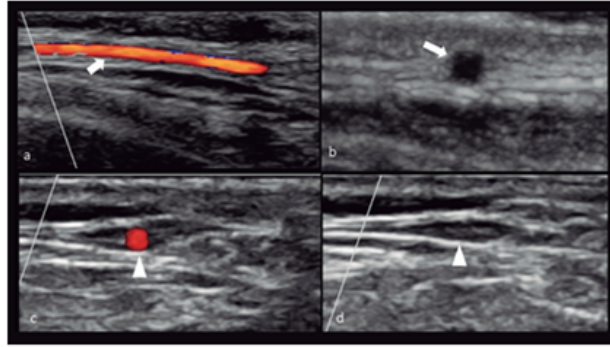


Figura 4.7. Doppler de la arteria temporal normal. a: vista longitudinal en color. b: axial en escala de grises, pared fina y ausencia de halo. c: corte axial en color, al comprimir el vaso desaparece. d: punta de flecha. Extraído de: Wolff VC et al. (29).

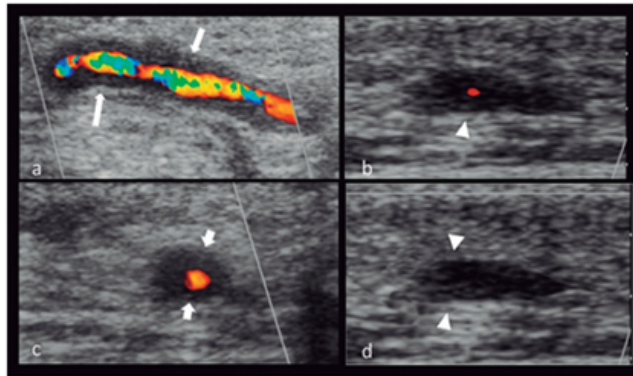


Figura 4.8. Doppler color de paciente con ACG craneana vista longitudinal. a: y axial. c: de la arteria temporal, engrosamiento parietal (signo del halo) >0,7 mm; b,d) falta de compresión (punta de flecha). Extraído de: Wolff VC et al. (29).

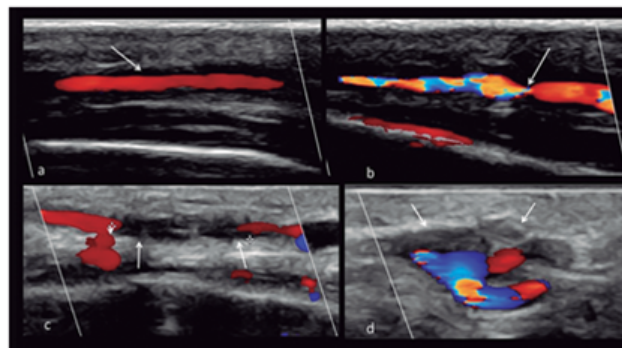


Figura 4.9. Hallazgos en distintos pacientes con ACG. a: engrosamiento parietal hipoecogénico. b: estenosis del segmento más comprometido. c: segmento ocluido. d: aneurisma parcialmente trombosado del tronco de la temporal. Extraído de: Wolff VC et al. (29).

La tomografía computada con técnica angiográfica: útil para el estudio de la aortitis, presente en más de 50% de las ACG y complicaciones como aneurismas y estenosis. El hallazgo característico a la AngioTC es el engrosamiento de la pared vascular. Posee una sensibilidad de 73,3%, especificidad de 84,6%, VPN de 64,6% y VPP de 84,6% en el diagnóstico de aortitis basado exclusivamente en el engrosamiento parietal.²⁹

Angio-Resonancia magnética: alto rendimiento en el estudio del compromiso vascular en arterias superficiales del cráneo, permitiendo evaluar además del engrosamiento de la pared vascular, su grado de inflamación y la existencia de edema perivascular. Sensibilidad de 73%, especificidad de 88% para ACG diagnosticada clínicamente, y 93% y 81% para ACG con biopsia positiva. **EULAR:** protocolos de Angio-RM que incluyan territorios vasculares desde la bifurcación carotídea hasta la bifurcación de arterias iliacas, sin embargo, la evidencia sustenta el uso de RM sólo en aortitis asociada a Enfermedad de Takayasu, y no así en aortitis por ACG, por lo que su uso rutinario en ACG extra-cranéana no es recomendado.²⁹

PET/CT F18-FDG técnica híbrida (información funcional, no disponible con las técnicas de radiología convencional). El radiotrazador más utilizado es la F18-FDG, que da cuenta de la inflamación asociada al proceso vasculítico. Mientras mayor cantidad de células inflamatorias reclute el vaso, mayor captación de F18-FDG mostrará. PET/CT mostrará hipercaptación en cualquier tipo de vasculitis de grandes vasos, y aún en aterosclerosis inflamatoria, lo que disminuye la especificidad del método. No es útil en la evaluación del compromiso vascular intra-craneano, dada la alta concentración fisiológica de F18-FDG en el encéfalo. También ayudaría a reconocer PMR (hipercaptación en hombros, esterno-clavicular, caderas, tuberosidades isquiáticas, trocánteres y ligamentos interespinosos de la columna).²⁹

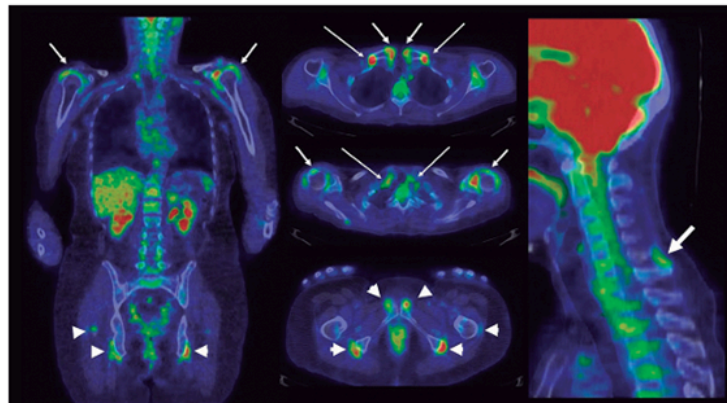


Figura 4.10. Paciente con PMR. Hipercaptación periarticular en hombros y uniones acromioclaviculares (flechas cortas) en relación a ligamentos costoclaviculares (flechas largas), en bursas peritrocantéreas, isquiáticas y pubianas (cabeza de flechas) y en ligamentos posteriores de columna (flecha gruesa). En la imagen de la izquierda hay compromiso vascular subclavio-axilar y aorta ascendente (asociación PMR y ACG).

Extraído de: Wolff VC et al. (29).

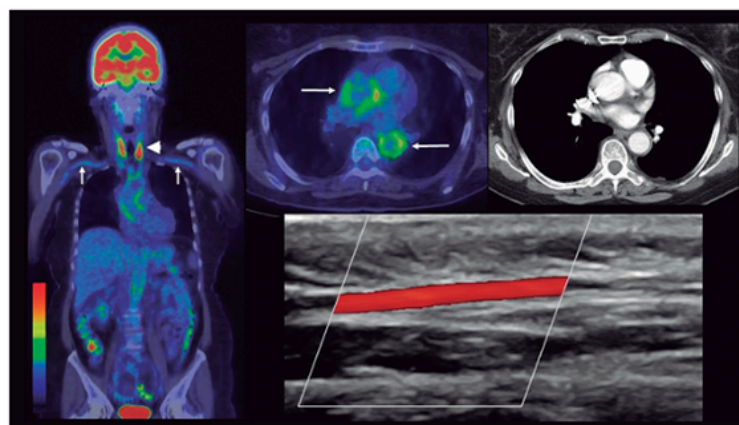
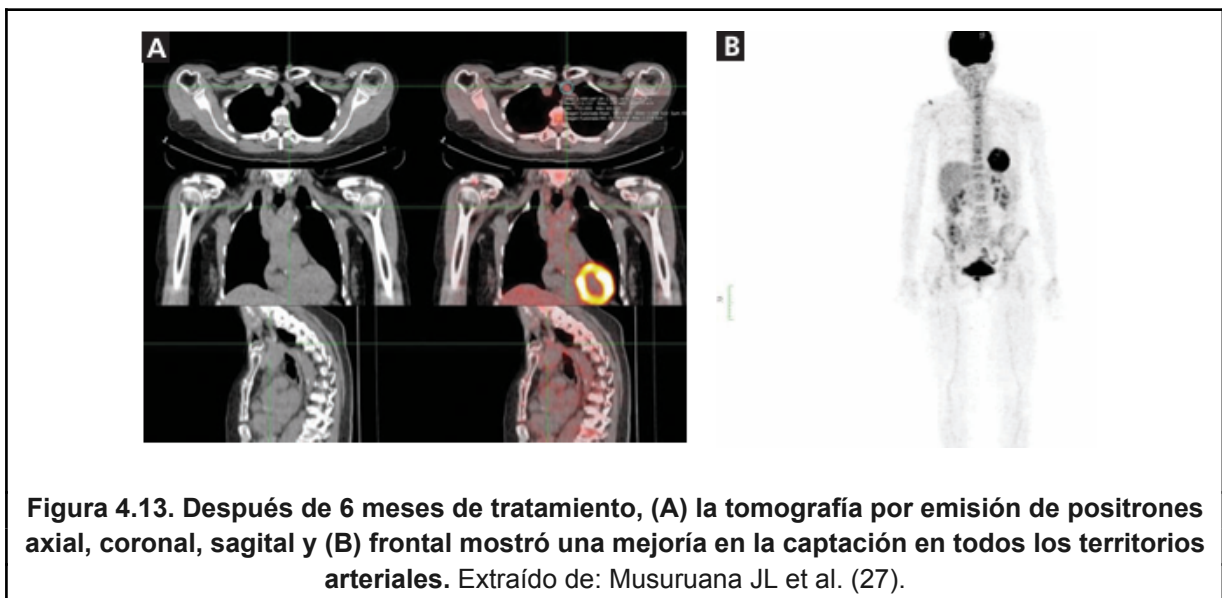
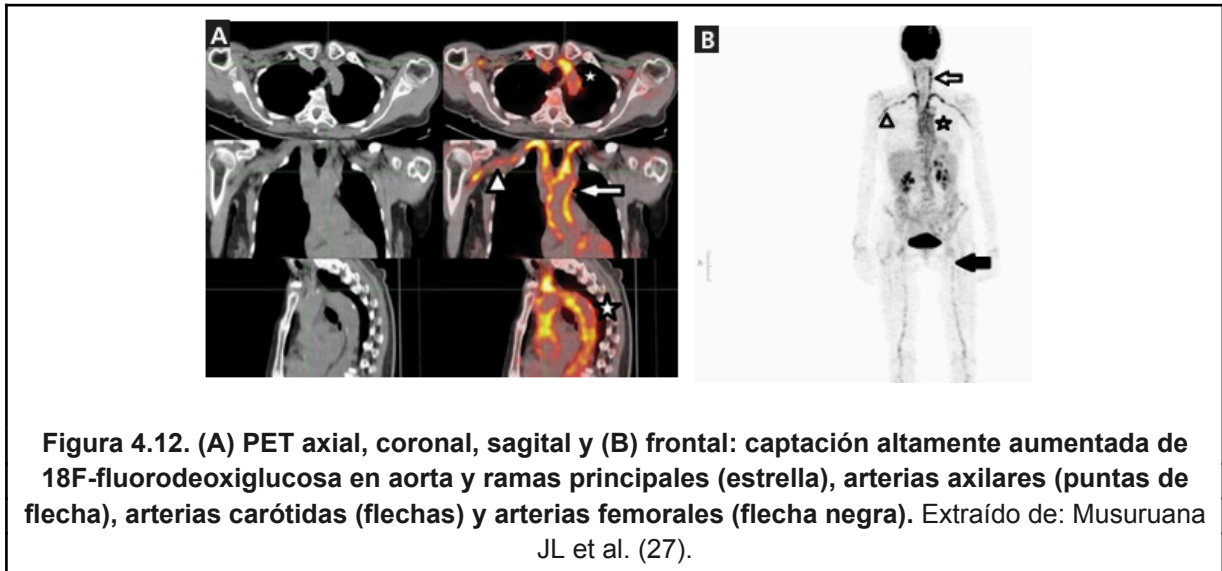


Figura 4.11. Fenotipo extra-craneano. Hipercaptación parietal difusa en aorta torácica (flechas largas), con AngioTC no muestra engrosamiento parietal aórtico. Moderada captación en eje arterial subclavio-axilar bilateral (flechas cortas). Hipercaptación tiroidea difusa (cabeza de flecha) compatible con tiroiditis. Abajo a la derecha: ecografía Doppler color de arteria temporal sin alteraciones. Extraído de: Wolff VC et al. (29).

La principal ventaja del **PET** en pacientes con sospecha de vasculitis de grandes vasos es la capacidad de identificar la ACG junto con otras patologías graves como infección o tumor. Esto puede ser particularmente relevante en pacientes ancianos con síntomas constitucionales sin características clínicas específicas de ACG o PMR. El alto costo, disponibilidad limitada y exposición a radiación limitan su uso.²⁷



PRESENTACIONES OCULARES DE ACG: Para los pacientes que se presentan con neuropatía óptica isquémica anterior (AION), la principal diferencia es entre la neuropatía óptica isquémica anterior arterítica o no arterítica (A-AION o NA-AION).³¹

OCT: hasta un 30% de ACG que presentan afectación ocular pueden tener hiperreflectividad de las capas nucleares internas, indicando maculopatía macular media aguda paracentral (PAMM). La angiografía con fluoresceína o verde de indocianina se puede utilizar para ayudar a identificar un llenado coroideo retrasado o incompleto compatible con ACG.³¹

LABORATORIO: PCR tiende a ser más confiable, ya que la VES puede estar elevada por condiciones no relacionadas. Sin embargo, si la PCR está solo ligeramente por encima del rango de referencia, una VES claramente elevada puede ser una pista útil para la enfermedad inflamatoria. Cuando la VES no está disponible, la viscosidad del plasma es una alternativa adecuada (hemograma puede identificar anemia y trombocitosis).³¹ La PCR elevada es mejor predictor de una biopsia positiva que la VES.³⁷



ACR 2021 DIAGNÓSTICO:

Recomendaciones diagnósticas: Para sospecha de ACG, recomendamos condicionalmente una biopsia inicial unilateral de la arteria temporal sobre biopsias bilaterales (Bilaterales pueden ser apropiadas si los síntomas no están claramente localizados en una arteria temporal). Proceder con la biopsia contralateral también es apropiado si el resultado de la biopsia unilateral es negativo. **Recomendación:** un espécimen de biopsia de la arteria temporal de segmento largo (>1 cm) ya que la ACG es una enfermedad focal y segmentaria. **Recomendación:** biopsia dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de los GCT orales, en lugar de esperar más de 2 semanas; para maximizar la probabilidad de detectar cambios histopatológicos. **Recomendación:** condicionalmente la biopsia sobre la ecografía para diagnóstico de ACG (ecografía depende del operador y resultados influenciados por el tratamiento (los signos de inflamación desaparecen rápidamente con GCT). En centros con capacitación y experiencia adecuadas la ecografía puede ser una herramienta útil y complementaria. **Recomendación:** Para pacientes con sospecha de ACG recomendamos condicionalmente la biopsia de arteria temporal en lugar de la RM de las arterias craneales.³⁸

Recomendación: Para **sospecha** de ACG y biopsia de arteria temporal negativa (o resultados), recomendamos condicionalmente la imagenología vascular no invasiva de los grandes vasos con evaluación clínica para ayudar en el diagnóstico. Puede proporcionar evidencia de ACG extracraneal.³⁸

Recomendación: ACG recién diagnosticada, recomendamos condicionalmente imagenología vascular no invasiva para evaluar la afectación de grandes vasos. En un paciente con afectación de grandes vasos, la imagenología vascular no invasiva rutinaria puede identificar complicaciones tempranas y a largo plazo, como aneurismas y estenosis y evaluar la estabilidad de lesiones existentes.³⁸

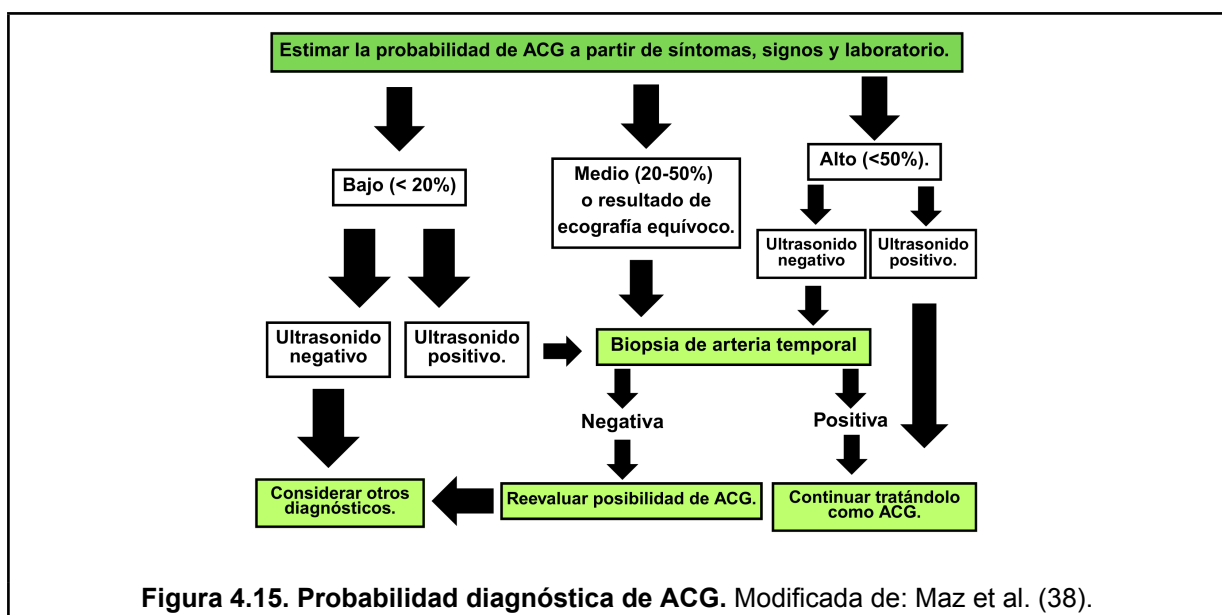


Figura 4.15. Probabilidad diagnóstica de ACG. Modificada de: Maz et al. (38).

ULTRASONIDO DOPPLER COLOR

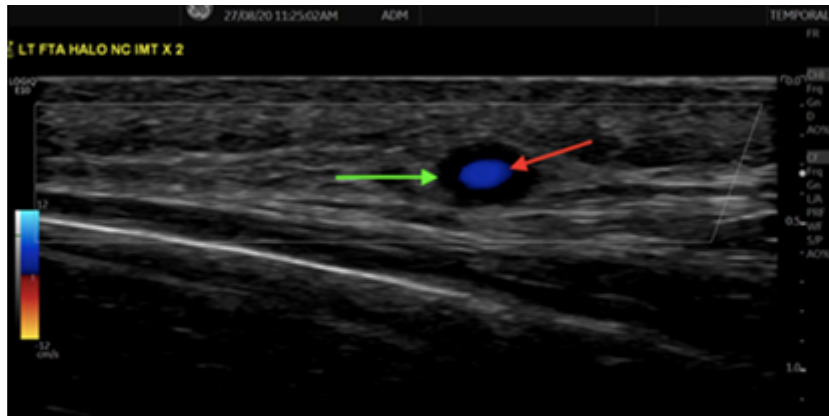


Figura 4.16. Vista transversal de la rama frontal de la arteria temporal superficial, demostrando un signo de halo, como indica la región anecoica (flecha verde) que rodea la señal Doppler interna (flecha roja). Extraído de: Maz et al. (38).

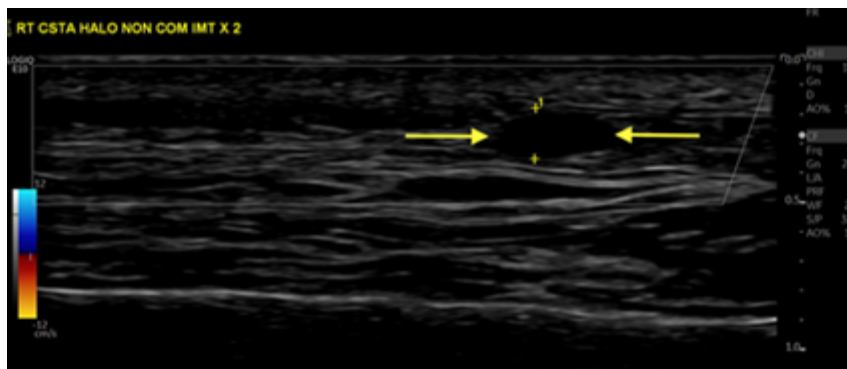


Figura 4.17. "Compresión" vista transversal. La región hipoeicoica/anecoica entre dos líneas hipoeicoicas paralelas (adventicia) representa un complejo Íntima-Media edematoso (región entre dos flechas amarillas). Extraído de: Maz et al. (38).



Figura 4.18. "Signo de pendiente" arteria axilar (flecha amarilla). Extraído de: Maz et al. (38).

EULAR 2018: Uso de la ecografía en la ACG.⁴²

Sospecha de ACG: Prueba de imagen temprana suponiendo una alta experiencia y disponibilidad rápida de la técnica de imagen.⁴²

Alta sospecha clínica de ACG y una prueba de imagen positiva, el diagnóstico de ACG puede hacerse sin una prueba adicional (biopsia o imagenología). En pacientes con una baja probabilidad clínica y un resultado de imagen negativo, el diagnóstico de ACG puede considerarse poco probable.⁴²

Se recomienda la ecografía de las arterias temporales ± axilares como la primera modalidad de imagen en pacientes con sospecha de ACG craneal.⁴²

BSR: Recomendó encarecidamente utilizar una prueba diagnóstica confirmatoria, ya sea TAUS, BAT, o ambas.⁴²

4.7. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Entre los diagnósticos diferenciales más importantes de ACG/PMR encontramos otras causas de aortitis (infecciosas, enfermedad relacionada a IgG4, enfermedad ateromatosa, etc.), otras vasculitis sistémicas, especialmente Takayasu, vasculitis asociadas a ANCA, y poliarteritis nodosa; y otras enfermedades reumatológicas sistémicas, en particular la artritis reumatoide de inicio tardío.²⁹

Arteritis de Takayasu; Poliangeítis microscópica; Granulomatosis con poliangeítis; Poliarteritis nodosa; Angiítis primaria del sistema nervioso central; Aortitis idiopática; Neuropatía óptica anterior isquémica no arterítica; Infecciones como la endocarditis.⁴⁸

4.8. PRESENTACIONES ATÍPICAS

Masculino de 67 años con diagnóstico de ACG confirmado por biopsia, que consultó por náuseas refractarias, vómitos e hipo que causaron pérdida de peso sin otros síntomas neurológicos o clínicos: Su resonancia magnética 15 días después reveló un signo hiperintenso en el área postrema sin difusión anormal ni realce con contraste, compatible con el síndrome del área postrema aislado. El síndrome del área postrema se asoció con enfermedades desmielinizantes, inicialmente con EM y posteriormente con trastornos del espectro de neuromielitis óptica, y actualmente se considera que es una de las características clínicas clave descritas en los criterios diagnósticos de 2015. Los síntomas clínicos del síndrome del área postrema incluyen náuseas incontrolables, hipo y vómitos. El **diagnóstico diferencial del síndrome del área postrema** se divide en condiciones inflamatorias y no inflamatorias. Hay varias enfermedades que pueden causar lesiones en el área postrema, como los trastornos vasculares (ACV y tumores, entre otras etiologías). **NMOSD es el diagnóstico principal.** No encontramos asociación en la literatura entre la arteritis de células gigantes y el síndrome de neuromielitis óptica a pesar de la asociación de estos trastornos con otras enfermedades autoinmunes. Hay pocos relatos de una superposición entre esta arteritis de tamaño mediano y el trastorno del espectro de neuromielitis óptica. Es importante ampliar las posibilidades diagnósticas en pacientes con síndrome del área postrema que no tienen otros signos de NMOSD.²⁶

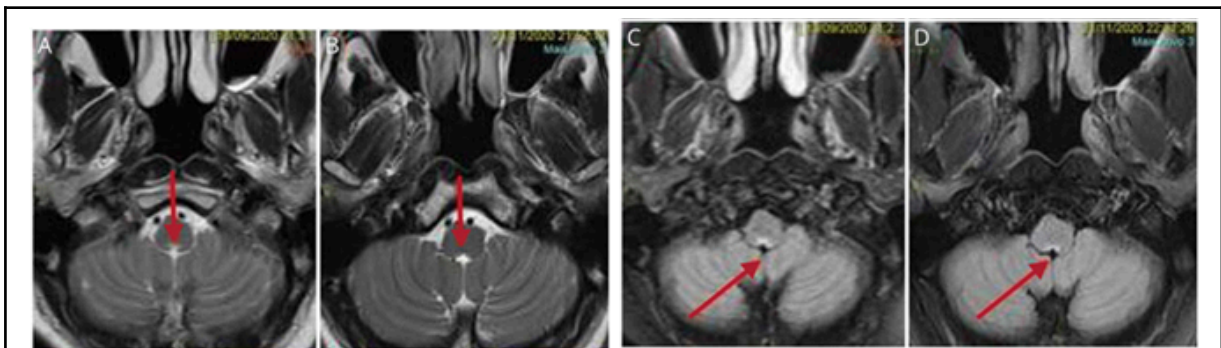
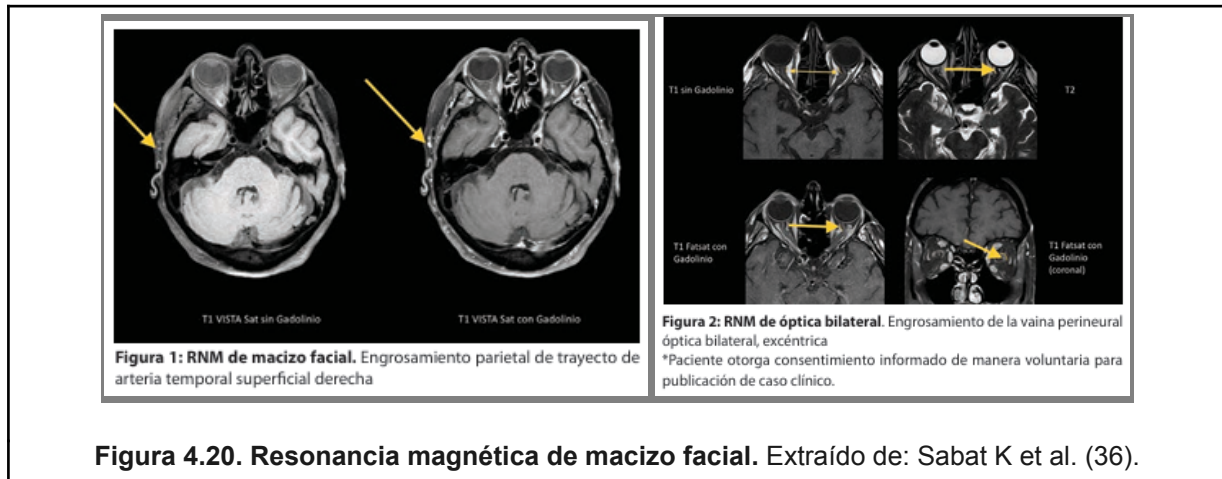


Figura 4.19. Resonancia en T2 (A) y FLAIR (C) aumento de la señal en área postrema antes del tratamiento, con mejoría posterior al tratamiento (B y D). Extraída de: Alves da Silva M et al. (26).

EDEMA FACIAL COMO MANIFESTACIÓN INICIAL ATÍPICA: En una serie prospectiva de 345 pacientes con esta patología se evidenció en una frecuencia de 12% de ellos (Letellier et al., 2004; Liozon et al., 2006) y ha sido evidenciado en múltiples casos clínicos (Anthony et al., 2008).



La complicación oftalmológica más común en la ACG corresponde a la neuritis óptica isquémica anterior (AION), que por su presentación se configura como una emergencia médica. Sin embargo, se destaca que esta última presenta una clínica bastante florida con pérdida de visión asociada a evidencias de hemorragias papilares al fondo de ojo, además de manchas algodinosas y palidez del disco óptico, que puede conllevar a secuelas permanentes.³⁶

Necrosis de la lengua debido a arteritis de células gigantes: Femenina de 86 años con cefalea desarrolló amaurosis en el ojo derecho, claudicación de la mandíbula y ardor lingual. Después de siete días, presentó una placa amarillenta en la superficie dorsal derecha de la lengua y una placa necrótica en la superficie lateral izquierda (Fig 1-A/B). Observamos la presencia de pulso, dolor y engrosamiento en la arteria temporal derecha (Fig 2-A/B). VES elevada (82 mm/h) y otras pruebas (electrocardiograma, tomografía craneal, ecografía de la arteria temporal, carótida y vertebral) sin alteraciones. Se sugirió el diagnóstico de ACG complicada con necrosis lingual. Se inició tratamiento con prednisona 40 mg/día durante 30 días con inmediata mejoría de los síntomas. Hubo una curación completa de la lesión lingual, aunque con pérdida de tejido en la cara lateral izquierda de la lengua (Fig 3-A/B y Fig. 4) y persistencia de la amaurosis. Después de 7 meses y un destete lento y gradual, la paciente persiste con el uso de prednisona 2.5 mg cada dos días sin síntomas de dolor ni signos de recurrencia. Cuando hay compromiso de la lengua, puede haber edema, dolor y claudicación en el 25% de los casos. Dado que la irrigación sanguínea de la lengua es abundante, la necrosis de este tejido es infrecuente y sugiere un mal pronóstico. En presencia de necrosis lingual, se deben excluir otras etiologías como la embolia, carcinoma, radioterapia, sífilis y tuberculosis. No hay consenso sobre el período terapéutico, pero se sugiere continuar el tratamiento durante 2 años para evitar recaídas.⁴⁰



Figura 4.21. A: Placa amarilla cara lateral lingual. B: Necrosis. Extraída de: Oliver LA et al. (40).



Figura 4.22. A-B: Arteria temporal derecha gruesa y tortuosa. Extraída de: Oliver LA et al. (40).

SÍNDROME DE ORTNER: Mujer de 65 años, fiebre de 30 días, hiporexia y pérdida de peso. En los últimos 10 días inició dolor torácico continuo a la izquierda no anginoso, motivo por el cual fue referida a consulta cardiológica. Antecedentes patológicos: hipertensión arterial y tabaquismo. Al examen físico regular estado general y palidez. Auscultación cardíaca y pulmonar sin anormalidades. Sopro carotídeo a la derecha. Pulso radial y braquial izquierdo ligeramente disminuido en relación al derecho. Presión arterial 140/80 mmHg y 120/70 mmHg en el miembro superior derecho e izquierdo respectivamente. Laboratorio: anemia normocrómica y normocítica, VES 115 mm/1hora y PCR 48 mg/L. Doppler arterial de vasos cervicales: aumento del grosor del complejo medio intimal y placa obstructiva del 70% en la arteria carótida interna derecha, flujo retrógrado de la arteria vertebral izquierda hacia la arteria subclavia izquierda (síndrome del robo de la arteria subclavia tipo III). Ante los hallazgos de compromiso carotídeo y de la subclavia en un paciente con síntomas constitucionales, marcadores inflamatorios elevados y dolor torácico, se solicitó angiotomografía de aorta torácica que evidenció dilatación aneurismática de la aorta torácica con un importante engrosamiento parietal justo después de la emergencia de la arteria subclavia izquierda.⁴³

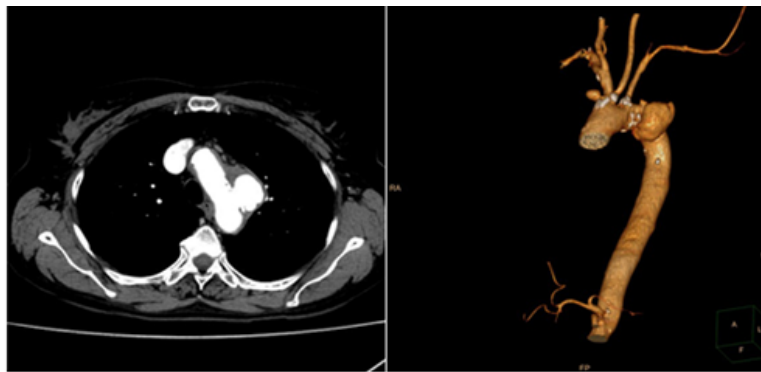


Figura 4.23. Angiotomografía de aorta torácica. A). Dilatación aneurismática sacular de subclavia izquierda, parcialmente trombosada. B) Reconstrucción. Extraída de: Lamas et al. (43).

Se planteó ACG extracraneana con compromiso aórtico. Se inició prednisona 60 mg/día. Evolucionó con disfonía persistente. Se solicitó videolaringoscopia:



Figura 4.24. Parálisis de la cuerda vocal izquierda. Extraída de: Lamas et al. (43).

Debido a la correlación anatómica del aneurisma con el nervio laríngeo recurrente izquierdo, se estableció el diagnóstico de **síndrome cardiovocal (o síndrome de Ortner)**.⁴³

Después de GCT presentó mejora significativa de los síntomas constitucionales y del dolor torácico. Los marcadores inflamatorios mostraron una disminución importante y hubo una mejora de la anemia.⁴³

El síndrome de Ortner o síndrome cardiovocal, descrito por primera vez en 1897, se trata de una situación rara que se caracteriza por la compresión del nervio laríngeo recurrente debido a condiciones cardiovasculares, lo que lleva a la ronquera, disfagia y disfonía. Su asociación con ACG es extremadamente rara e infrecuente.⁴³

Isquemia de las extremidades inferiores en la arteritis de células gigantes. Informe de un caso: La estenosis arterial sintomática de las extremidades inferiores o la oclusión son poco comunes y pueden conducir a la pérdida de extremidades. Mujer de 73 años, claudicación intermitente de las extremidades inferiores de un mes de duración y de inicio súbito. También fiebre, malestar general, cefalea y pérdida de peso. Un estudio vascular no invasivo mostró enfermedad oclusiva moderada de la arteria femoral poplítea, con un índice tobillo-brazo anormal. Una angio-tomografía computarizada mostró engrosamiento de la pared aórtica y estenosis severa en ambas arterias femorales superficiales. Se inició tratamiento GCT y se realizó una biopsia de la arteria temporal que confirmó ACG. Seis semanas después tuvo remisión completa de los síntomas. Una exacerbación serológica posterior fue tratada con Tocilizumab, obteniendo remisión prolongada. El estudio con tomografía computada es útil ya que permite visualizar el grosor de la pared arterial y los hallazgos que confirman la sospecha de vasculitis. El inicio precoz de terapia con GCT es fundamental para evitar progresión de la enfermedad que puede llegar a comprometer la viabilidad de la extremidad. Dados los excelentes resultados del tratamiento médico, la revascularización debe reservarse sólo para casos de isquemia crítica con riesgo de pérdida de la extremidad.⁴⁴

4.9. COMPLICACIONES

Las secuelas de la vasculitis no tratada incluyen estenosis crónica de los vasos, oclusión, formación de aneurismas, ceguera y los efectos secundarios perjudiciales del tratamiento excesivo en las etapas avanzadas de la enfermedad.²⁴

La complicación a largo plazo más temida de la ACG es la pérdida visual permanente (15-20%).³³

Los pacientes con ACG tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar infarto de miocardio. También se han descrito la disección aórtica (20-30%) y el ACV, pero son menos comunes.³³

4.10. TRATAMIENTO

El tratamiento de la ACG consiste en una fase de **inducción** destinada a controlar los signos y síntomas de la enfermedad y prevenir complicaciones neuro-oftálmicas isquémicas graves (pérdida de visión), seguida de una fase de **mantenimiento** para prevenir recaídas y acumulación de daño arterial.⁴⁹

Las recomendaciones actualizadas de **2018 de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR)** para el tratamiento de la vasculitis de grandes vasos y las directrices de la **Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR)** para el tratamiento de la ACG aconseja una dosis inicial de 40 a 60 mg/día de prednisona o equivalente, mientras que el panel de expertos de **2021 del Colegio Americano de Reumatología/Fundación de Vasculitis (ACR/VF)** recomienda una dosis inicial de prednisona (o equivalente) de 1 mg/kg/día (hasta 80 mg). Todos recomiendan considerar la metilprednisolona IV para pacientes con pérdida de visión. La terapia adyuvante con tocilizumab (TCZ) o metotrexato (MTX) es sugerida por la **EULAR** en casos con un mayor riesgo de efectos adversos relacionados con GCT y en pacientes con enfermedad refractaria o recidivante, mientras que las pautas **ACR/VF y PANLAR** recomiendan el inicio de TCZ junto con GCT en todos los pacientes con diagnóstico reciente de ACG.⁴⁹

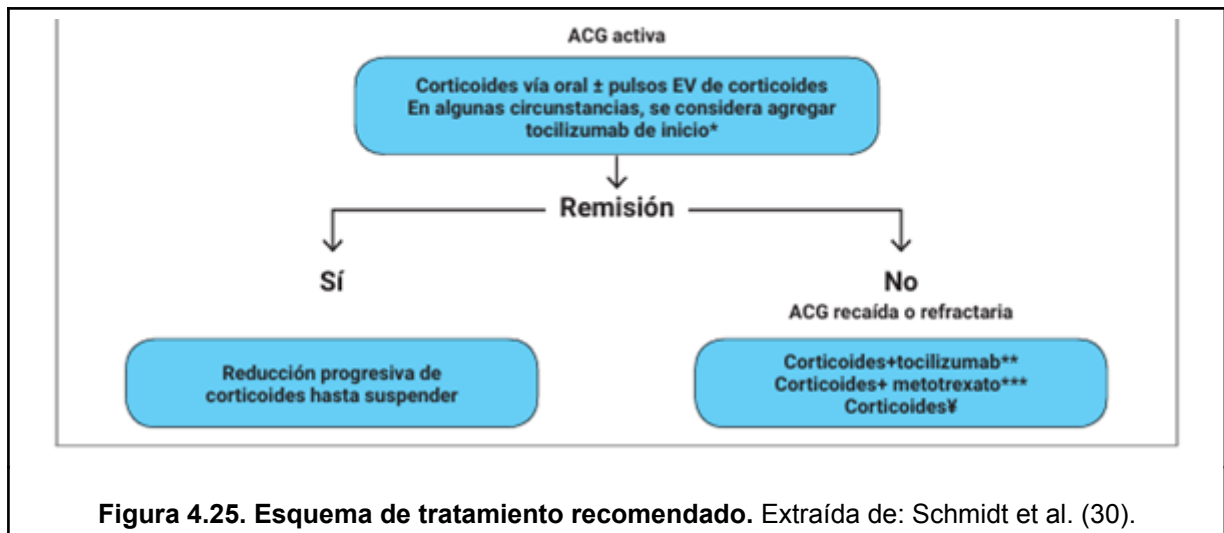
RECAÍDAS: La mayoría de las recaídas se producen durante los dos primeros años tras el diagnóstico, generalmente con tratamiento con GCT a dosis bajas. Afortunadamente, la mayoría recaen con manifestaciones clínicas menos graves, y las complicaciones isquémicas neuro-oftalmológicas irreversibles son poco frecuentes. El tratamiento recomendado consiste en aumentar la dosis de GCT (o reiniciarla) y añadir TCZ.⁴⁹

ACG RECIENTE DIAGNÓSTICO

- Altas dosis de corticoides inmediatamente para inducción en ACG activa. 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.
- Puede considerarse el tratamiento concomitante con **tocilizumab (TCZ)**. Recomendación débil a favor por altos costos y las dificultades en el acceso.
- No se recomienda el tratamiento concomitante con **metotrexato** (No demostró mayor beneficio).
- No se recomienda el tratamiento concomitante con leflunomida (LFN), abatacept (ABA), ustekinumab (UST), azatioprina (AZA), ciclofosfamida (CF) ni micofenolato (MMF).
- **Pulsos endovenosos de corticoides (metilprednisolona) por 1-3 días** Antes de iniciar el tratamiento oral con GCT, particularmente en casos de afectación visual. Se asoció a mayores tasas de remisión y menor dosis acumulada de GCT. **Considerar pulso:** pérdida aguda de visión o amaurosis fugaz. Es más importante el tratamiento precoz con corticoides que la vía de administración.
- **Aspirina para todos los pacientes con ACG:** No se recomienda el agregado sistemático de a todos los pacientes con ACG. En casos de afectación de arterias vertebrales y carótidas, con mayor riesgo de desarrollar complicaciones isquémicas se beneficiarían del uso de aspirina.

ACG RECAÍDAS²⁸

- **Recaídas menores:** Aumentar la dosis de GCT a la dosis previamente efectiva.
- **Recaídas mayores** (síntomas visuales o isquémicos): aumentar la dosis de GCT a niveles de tratamiento inicial y evaluar agregar un inmunosupresor (TCZ o MTX).
- Se sugiere agregar tocilizumab procediendo luego a disminuir la dosis de prednisona hasta discontinuar (idealmente a los 6 meses de inicio del TCZ).
- Agregar metotrexato en recaídas de la enfermedad -en los cuales no pueda indicarse TCZ, ya sea por tema de costos/accesibilidad, contraindicaciones o intolerancia.
- No se recomienda agregar leflunomida, abatacept, ustekinumab, azatioprina, ciclofosfamida ni micofenolato.



ESTATINAS: Los pacientes que usan estatinas pueden tener menos probabilidades de desarrollar ACG en comparación con los que no usan. Sin embargo, el uso de estatinas no parece modificar la presentación clínica o el curso de la enfermedad.³⁰

PANLAR 2022³³

ACG recién diagnosticada sin isquemia visual: GCT orales a alta dosis. (prednisona 40–60 mg una vez al día o equivalente) sobre GCT intravenosos en pulso para la **inducción** de la remisión. Tras la remisión se recomienda reducción gradual de GCT hasta interrupción. En ausencia de recaídas **generalmente se reducen dentro de 12–18 meses** cuando se utilizan como **monoterapia** y dentro de **6 meses cuando se administran en combinación con ahorrador de GCT**. Se pueden considerar prednisona 20–40 mg una vez al día como tratamiento inicial en pacientes de bajo riesgo de pérdida de visión permanente.³³

Se recomienda tocilizumab junto con reducción de GCT.

ACG con isquemia visual: GCT intravenosos en **pulso** (metilprednisolona 250-1000 mg una vez al día durante 1-3 días).³³

ACG en recaída: encarecidamente tocilizumab y aumentar la dosis de GCT en lugar de aumentar la dosis de GCT solo. **Tocilizumab** se recomienda particularmente para recaídas de síntomas craneales o recaídas que ocurren en pacientes que toman dosis moderadas a altas de GCT. Para **recaídas leves** aumentar la dosis de GCT (o reiniciar glucocorticoides cuando se han interrumpido) sin añadir tocilizumab. ACG en recaída y contraindicación, intolerancia o acceso restringido a tocilizumab, recomendamos **metotrexato**.³³

No se recomienda abatacept; no ha sido estudiado para ACG en recaída.³³

Encarecidamente **no** tratar la ACG con **ciclofosfamida**. No hay evidencia.³³

Se desaconseja encarecidamente el tratamiento de la ACG con **inhibidores de TNF** (no pudieron demostrar eficacia).³³

Hasta que haya más evidencia el panel recomienda condicionalmente **aspirina** para pacientes con ACG con afectación de las arterias vertebrales o carótidas.³³

No hay evidencia moderada o de alta calidad que informe sobre recomendaciones sobre la duración óptima del tratamiento.³³

DIFERENCIAS CON EULAR 2018

EULAR 2018 recomienda **tocilizumab** para pacientes con recaídas o enfermedad de inicio reciente sólo si hay ocurrencia o un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con GCT.

PANLAR acordaron que esperar a que ocurra una recaída de la enfermedad para iniciar el tratamiento con tocilizumab expondría a la mayoría de los pacientes a grandes cantidades de GCT, aumentando el riesgo de toxicidad (recomiendan el tocilizumab para todos los pacientes con enfermedad de nueva aparición si está disponible).³³

DIFERENCIAS CON ACR 2021

ACR y la Fundación de Vasculitis consideran que el abatacept es una opción para pacientes con ACG recién diagnosticada cuando otros agentes no son efectivos.

PANLAR recomienda condicionalmente no tratar a los pacientes con ACG con abatacept hasta que se disponga de más datos.

ACR y la Fundación de Vasculitis proponen que para algunos tipos de recaída (con GCT en dosis moderadas a altas o síntomas de isquemia craneal), el metotrexato y el tocilizumab podrían considerarse igualmente.

PANLAR recomienda tocilizumab como la opción preferida para pacientes con ACG con cualquier tipo de recaída.³³

En pacientes con enfermedad nueva y sin riesgo de toxicidad por GCT, el tratamiento con monoterapia de GCT podría ser apropiado. En pacientes que están en mayor riesgo de toxicidad y enfermedad en recaída, se podría usar MTX junto con GCT.³³

En **contraste** con las directrices de **EULAR de 2018**, pero en **acuerdo con las directrices de ACR y la Fundación de Vasculitis de 2021**, las directrices de PANLAR recomiendan condicionalmente dosis bajas de aspirina no solo cuando esté indicado por enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias o cerebrovasculares, sino también cuando hay compromiso vasculítico de las arterias carótidas comunes, carótidas internas o vertebrales. El panel no recomienda el uso de aspirina para todos los pacientes con ACG.³³

ACR 2021³⁸

ACG sin isquemia craneal: GCT orales en altas dosis en lugar de intravenosos. Recomendamos GCT orales con tocilizumab en lugar de GCT solos. Metotrexato con GCT así como los glucocorticoides solos, también pueden considerarse como tratamiento inicial. Abatacept con GCT también se puede considerar si estos otros agentes no son efectivos. **Con pérdida de visión** GCT intravenosos en pulso.³⁸

Compromiso activo de grandes vasos extracraneales: GCT orales combinados con un agente inmunosupresor no glucocorticoide sobre GCT orales solos (tocilizumab, metotrexato).³⁸

No usar estatinas para el tratamiento del ACG.³⁸

ACG que tienen una implicación crítica o limitante del flujo en las arterias vertebrales y carótidas: recomendamos condicionalmente agregar **aspirina**.³⁸

ACG con recaídas mientras reciben GCT a dosis moderadas a altas: agregar un inmunosupresor no GCT.³⁸

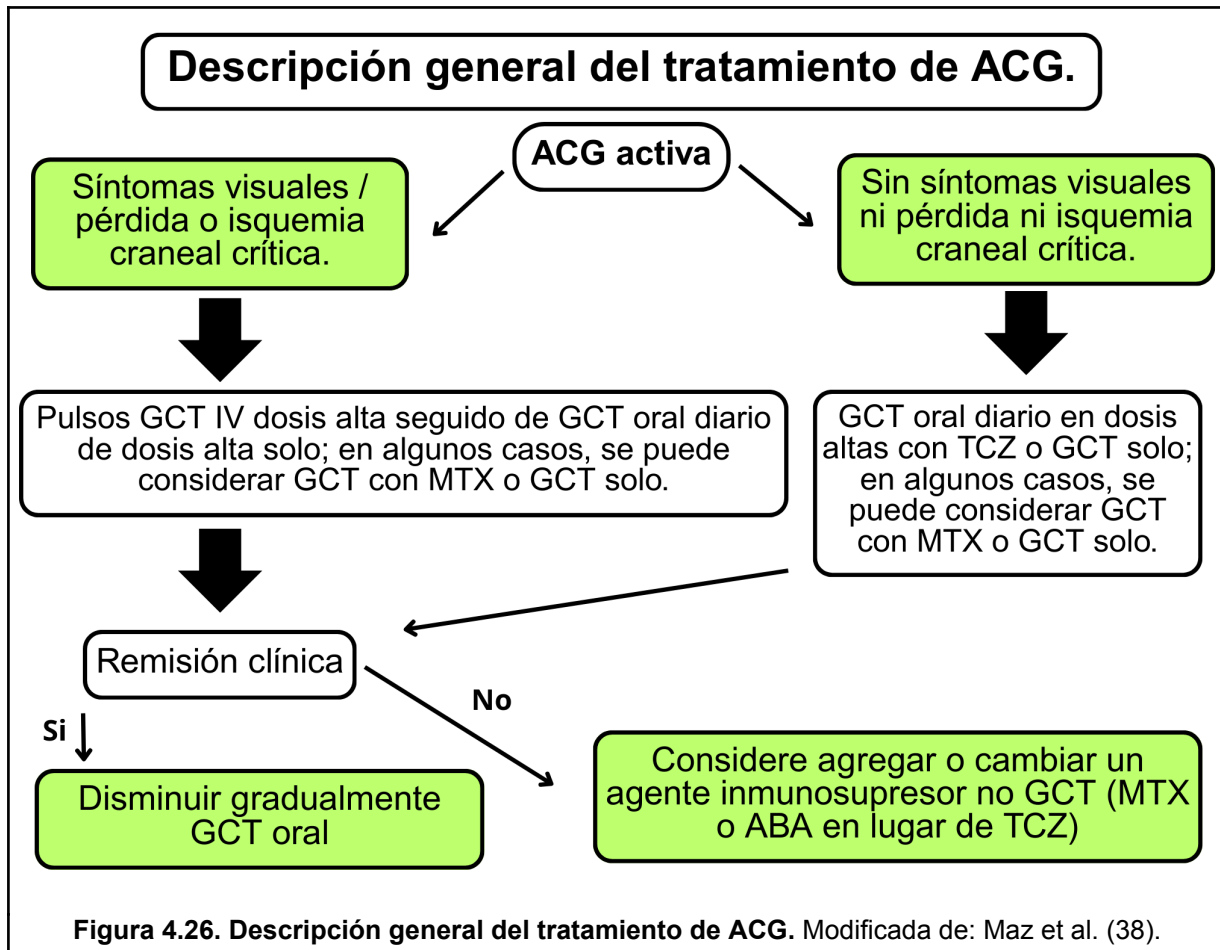
Recaídas con síntomas de isquemia craneal: Agregar inmunosupresor no GCT y aumentar la dosis de GCT (tocilizumab y metotrexato). Las recaídas con síntomas de PMR aumentar la dosis de GCT sola.³⁸

Cirugía: Declaración de posición no clasificada: el tipo y el momento de la intervención deben ser una decisión entre el cirujano vascular y el reumatólogo.³⁸

ACG severa e isquemia de extremidades/órganos que están recibiendo terapia inmunosupresora: escalar la terapia inmunosupresora en lugar de cirugía.³⁸

Situaciones clínicas que justificaría una intervención quirúrgica inmediata: aneurismas aórticos con alto riesgo de ruptura e infarto o daño tisular y orgánico inminente/progresivo. GCT a dosis altas perioperatorio.³⁸

Monitoreo clínico a largo plazo en lugar de no realizar ningún monitoreo clínico (historia, laboratorio e imagen). ACG que tienen un aumento en los niveles de marcadores de inflamación solamente: observación clínica y monitoreo sin escalar terapia inmunosupresora.³⁸



Se han estudiado agentes biológicos, incluidos los bloqueadores de TNF, abatacept, rituximab, ustekinumab, rituximab y anakinra, así como tocilizumab en la ACG. **Abatacept**: mejora definitiva en la tasa de recaídas, con un 48% de los participantes libres de recaídas. **Ustekinumab**: disminución notable en el uso de esteroides, de 20 mg a 5 mg diarios. Inhibidor del receptor de IL-1 (**anakinra**): utilizado en 3 pacientes con ACG refractaria: rápida mejoría con una disminución de GCT y la resolución de anomalías en las imágenes. **Rituximab** en ACG refractaria con alguna mejora en las manifestaciones vasculíticas, pero con un seguimiento limitado. **Tocilizumab**: primer agente en demostrar un aumento en la tasa de remisión tanto en pacientes nuevos como en pacientes con recaídas, así como una disminución significativa en las dosis totales de GCT.³⁹

BRITISH SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY.⁴¹

DIAGNÓSTICO:

- **Sospecha de ACG:** deben tener una prueba diagnóstica confirmatoria (BAT de al menos 1 cm de longitud o un ultrasonido de las arterias temporal y axilar, o ambos).⁴¹
- Se puede utilizar 18F-FDG-PET, MRA, CTA o ecografía de la arteria axilar para evaluar la afectación de la aorta y sus ramas proximales.⁴¹

TRATAMIENTO⁴¹

- GCT dosis inicial: 40-60 mg de prednisolona oral al día.
- Pérdida visual aguda o intermitente: 500 mg-1 g metilprednisolona IV durante hasta 3 días consecutivos antes de iniciar la terapia oral.
- La dosis de GCT debe reducirse a cero durante 12-18 meses, siempre que no haya un retorno de los síntomas, signos o marcadores de inflamación de la ACG.
- Se podría considerar el MTX para ACG, en combinación con una reducción de GCT, en pacientes con alto riesgo de toxicidad por GCT o que recaen.
- Tocilizumab puede ser considerado para la ACG, en combinación con una reducción de GCT, especialmente en pacientes de alto riesgo de toxicidad por GCT o recaídas.
- Los inhibidores del TNF no se recomiendan en la ACG.
- No se recomienda el uso rutinario de antiplaquetarios o anticoagulantes.
- No se recomienda el uso rutinario de estatinas.

Los **inhibidores de JAK** pueden ser efectivos en una proporción considerable de pacientes con arteritis de células gigantes (GCA), incluyendo aquellos que anteriormente fracasaron en los tratamientos convencionales que ahorran GCT, como el metotrexato y el tocilizumab. Eriksson et al, evaluaron la efectividad y seguridad de baricitinib y tofacitinib en 15 pacientes con GCA en recaída y no observaron más recaídas, reducción en el uso de prednisona y mejora en los valores de PCR y VES durante el período de observación.⁴⁶

4.11. PRONÓSTICO

La ACG es una enfermedad sistémica de duración variable. La mayoría de los pacientes reducen gradualmente la dosis y suspenden los GCT tras algunos años de tratamiento. Algunos pueden requerir el uso prolongado en dosis bajas.⁴⁸

La ACG no afecta la tasa de supervivencia global, excepto en pacientes con aortitis debido al riesgo de disección. El pronóstico es malo para las personas no tratadas.⁴⁸

La mortalidad mayor se debe al IAM y al ACV (4 veces más probabilidades de sufrir IAM y 2,5 veces más probabilidades de sufrir ACV).⁴⁸

Discusión

La arteritis de células gigantes (ACG) y los trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) son entidades que, si bien tienen sistemas fisiopatológicos distintos —la primera, una vasculitis granulomatosa de grandes vasos, y la segunda, una enfermedad desmielinizante mediada por anticuerpos anti-AQP4—, pueden generar desafíos diagnósticos considerables cuando se presentan con síntomas neurológicos o sistémicos solapados. A través del análisis de su fisiopatología, epidemiología, clínica e imágenes, se identifican puntos de convergencia y divergencia que deben ser cuidadosamente considerados en la práctica clínica.

Desde una perspectiva epidemiológica, ambas enfermedades comparten una fuerte predilección por el sexo femenino. Sin embargo, difieren en el grupo etario predominante, siendo la ACG típica de adultos mayores (edad media de inicio >70 años) y la NMOSD prevalente en mujeres jóvenes o de mediana edad. Esta diferencia, aunque útil en la orientación diagnóstica, puede diluirse en casos atípicos como NMOSD de inicio tardío o ACG con síntomas neurológicos prominentes.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, ACG y NMOSD pueden comprometer estructuras del sistema nervioso central y periférico, pero a través de mecanismos completamente diferentes. La ACG produce daño isquémico por inflamación de la pared vascular, mientras que el NMOSD genera desmielinización astrocitaria mediada por autoanticuerpos. Este contraste se traduce en presentaciones clínicas divergentes: la ACG se caracteriza por cefalea, claudicación mandibular, síntomas constitucionales y posibles eventos visuales o cerebrovasculares; el NMOSD en cambio puede presentarse con neuritis óptica, mielitis longitudinal extensa, síndrome del área postrema y otras formas de disfunción del tronco encefálico.

Paradójicamente, ciertas presentaciones clínicas pueden generar confusión diagnóstica, como el síndrome del área postrema (náuseas, vómitos e hipo refractarios), considerado patognomónico de NMOSD, pero reportado anecdóticamente en pacientes con ACG. Este hallazgo inesperado y escasamente documentado, sugiere que la ACG podría tener una expresión más diversa en el neuroeje de lo previamente asumido o bien que existan mecanismos compartidos no completamente comprendidos.

El compromiso visual también es un punto de intersección, aunque de naturaleza diferente: isquémica en la ACG (neuritis óptica isquémica anterior arterítica) y desmielinizante en el NMOSD (neuritis óptica inflamatoria extensa). Ambas pueden producir ceguera irreversible, pero con distinta evolución temporal, lo que resalta la importancia del diagnóstico temprano y el tratamiento agresivo en ambos casos.

Desde el punto de vista diagnóstico se observa una notable divergencia en las herramientas necesarias para confirmarlo. La ACG se apoya en criterios clínicos, biopsia de arteria temporal y ecografía Doppler, mientras que el NMOSD requiere resonancia magnética, estudios serológicos específicos (AQP4-IgG, MOG-IgG) y en ocasiones análisis de líquido cefalorraquídeo. Este contraste metodológico puede llevar a demoras diagnósticas, especialmente cuando el cuadro clínico inicial no es clásico o se superpone con otras enfermedades autoinmunes.

Un aspecto particularmente relevante es la frecuente asociación de NMOSD con otras enfermedades autoinmunes sistémicas como lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren. Aunque esta característica no es típica de la ACG abre una puerta a la reflexión sobre posibles fenotipos cruzados o superposición inmunológica entre entidades tradicionalmente disociadas.

En términos terapéuticos ambas enfermedades requieren un enfoque inmunosupresor agresivo pero con estrategias muy diferentes. En la ACG, el tratamiento inicial con glucocorticoides a altas dosis es universal, con o sin tocilizumab. En el NMOSD la terapéutica se dirige al control de brotes con esteroides e inmunoglobulina/plasmaféresis y la prevención de recaídas con inmunosupresores o anticuerpos monoclonales dirigidos (rituximab, inebilizumab, satralizumab, eculizumab, entre otros). Esta diferencia impone una necesidad diagnóstica urgente, dado que los retrasos en el inicio de terapias específicas se asocian con secuelas neurológicas permanentes.

Finalmente, este análisis resalta la importancia de considerar ambas enfermedades en el diagnóstico diferencial de pacientes con síntomas neurológicos subagudos o atípicos, especialmente cuando coexisten signos sistémicos, compromiso visual o afectación medular. Difundir este conocimiento entre clínicos, reumatólogos, neurólogos, oftalmólogos y médicos generalistas es crucial para mejorar la precisión diagnóstica y prevenir discapacidades evitables.

Limitaciones actuales y oportunidades futuras en el diagnóstico precoz: A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología y la disponibilidad creciente de métodos diagnósticos, el diagnóstico precoz de la ACG y del NMOSD continúa enfrentando importantes desafíos. En el caso de la ACG, la dependencia de herramientas como la biopsia de arteria temporal —invasiva, con sensibilidad variable y limitada por la segmentalidad de la lesión— puede demorar el inicio del tratamiento especialmente en formas extracraneanas o atípicas. Aunque la ecografía Doppler y las técnicas de imagen vascular han mejorado el abordaje inicial, su disponibilidad, ser operador dependiente y estandarización aún son dispares entre centros.

Por otro lado en NMOSD la identificación del subtipo serológico (AQP4-IgG positivo, MOG-IgG positivo o doble negativo) es crítica, tanto para el diagnóstico como para guiar el tratamiento. Sin embargo, la disponibilidad de ensayos confiables y estandarizados para la detección de estos anticuerpos sigue siendo limitada en muchas regiones. Además, la necesidad de interpretar en conjunto datos clínicos, radiológicos y serológicos complejiza el diagnóstico particularmente en las formas atípicas o cuando se presenta como un primer evento.

Ambas enfermedades comparten el riesgo de ser subestimadas o confundidas con diagnósticos más frecuentes —como cefaleas primarias, neuropatías ópticas no arteríticas, esclerosis múltiple o vasculitis secundarias— lo cual retrasa el inicio de tratamientos inmunosupresores específicos con impacto directo en el pronóstico funcional del paciente.

Frente a estas limitaciones, surgen también oportunidades prometedoras. En ACG el desarrollo de protocolos clínico-imagenológicos que integren criterios clínicos con hallazgos ecográficos (como el signo del halo) podría permitir algoritmos diagnósticos más rápidos y no invasivos. En NMOSD la implementación de biomarcadores séricos como GFAP o NfL junto con plataformas accesibles de detección de AQP4-IgG de alta sensibilidad, abre un horizonte hacia el diagnóstico más temprano y estratificado de la enfermedad.

Además, la creciente conciencia de posibles presentaciones solapadas o compartidas entre enfermedades autoinmunes obliga a revisar con atención los límites diagnósticos clásicos. La posibilidad de que existan pacientes con mecanismos fisiopatológicos mixtos —vasculitis de grandes vasos con manifestaciones centrales, o desmielinización con expresión sistémica— subraya la importancia de un enfoque interdisciplinario que permita reconocer precozmente entidades menos frecuentes pero clínicamente devastadoras.

Una de las consecuencias más devastadoras compartidas por la arteritis de células gigantes y los trastornos del espectro de neuromielitis óptica es la pérdida visual aguda e irreversible. En ambas patologías, el tiempo de intervención es crítico: mientras que en la ACG la ceguera suele ser consecuencia de una neuropatía óptica isquémica arterítica, en el NMOSD resulta de episodios severos de neuritis óptica inflamatoria. A pesar de sus mecanismos fisiopatológicos distintos ambas entidades coinciden en un aspecto clínico esencial: la pérdida visual puede ser el primer signo de alarma o la primera secuela si el diagnóstico se retrasa.

En este escenario, el papel del reumatólogo adquiere una relevancia central. Si bien el NMOSD es una entidad que tradicionalmente ha sido abordada por neurólogos, la alta prevalencia de comorbilidades autoinmunes sistémicas y la superposición clínica con vasculitis hacen que el reumatólogo esté cada vez más involucrado en su evaluación y seguimiento. Por otro lado, la ACG sigue siendo una enfermedad con impacto neurológico, oftalmológico y sistémico que exige del reumatólogo no

solo experiencia en vasculitis, sino también una capacidad de coordinación interdisciplinaria urgente, especialmente con oftalmología y neurología, ante cualquier síntoma visual.

Actualmente, las limitaciones en el diagnóstico precoz de ambas patologías siguen condicionando su evolución. En ACG los retrasos en la obtención de biopsias o en el acceso a ecografía Doppler entrenada pueden dejar pasar la ventana terapéutica para prevenir la ceguera. En NMOSD, la falta de acceso a pruebas serológicas específicas (AQP4-IgG, MOG-IgG) o la interpretación errónea de hallazgos radiológicos puede llevar a confundirla con esclerosis múltiple o con otras vasculitis. En ambos casos, la consecuencia puede ser una discapacidad irreversible y evitable.

A futuro, el desarrollo de biomarcadores séricos accesibles, el uso extendido de ecografía vascular en manos entrenadas y la difusión de protocolos clínico-imagenológicos ágiles, representan oportunidades reales para acortar los tiempos diagnósticos y prevenir secuelas.

| Categoría | Arteritis de Células Gigantes (ACG) | Neuromielitis Óptica / NMOSD |
|---|---|--|
| Tipo enfermedad | de Vasculitis de grandes y medianos vasos, inflamatoria granulomatosa. | Enfermedad desmielinizante autoinmune del SNC. |
| Población afectada | >50 años (pico a los 70), predominio femenino (2.5-3:1). | Adultos jóvenes (media ~40 años), predominio femenino (hasta 9:1). |
| Etiología | Idiopática; posible activación inmune contra vasos grandes. | Autoinmunitaria mediada por AQP4-IgG (80% de los casos). Puede coexistir con otras enfermedades autoinmunes. |
| Epidemiología | Más prevalente en personas de origen escandinavo. En Argentina: incidencia ~8.6/100.000 >50 años. | Enfermedad rara. Prevalencia global: 1.5/100.000. Mayor en afrodescendientes y asiáticos. |
| Manifestaciones clínicas principales | Cefalea temporal, claudicación mandibular, síntomas constitucionales, pérdida visual súbita (AION arterítica), PMR. | Neuritis óptica, mielitis longitudinal extensa, síndrome del área postrema (náuseas, hipo, vómitos), síntomas del tronco encefálico. |
| Compromiso ocular | Neuritis óptica isquémica anterior arterítica (súbita, unilateral, irreversible sin tratamiento). | Neuritis óptica inflamatoria extensa, bilateral o secuencial. Puede causar ceguera. Curso recurrente. |
| Compromiso neurológico | Poco frecuente, principalmente por isquemia cerebral. Casos raros de área postrema. | Frecuente: mielitis, tronco encefálico, diencefalo, quiasma óptico, médula. Discapacidad acumulativa. |

| | | |
|---------------------------------------|--|---|
| Hallazgos laboratorio | de VES y PCR elevadas, anemia, trombocitosis. | AQP4-IgG + (80%), MOG-IgG + (algunos), bandas oligoclonales ausentes o escasas. |
| Imágenes características | Ecografía Doppler: "signo del halo". AngioTC, PET-FDG: engrosamiento parietal vascular. | RM: neuritis óptica extensa, LETM, lesiones periependimarias, área postrema. RM orbitaria útil. |
| Diagnóstico oro | de Biopsia de arteria temporal (BAT). | Serología AQP4-IgG + criterios IPND 2015 + RM. |
| Diagnósticos diferenciales | Takayasu, vasculitis ANCA, neuropatía óptica no arterítica. | Esclerosis múltiple, MOGAD, lupus neuropsiquiátrico, vasculitis SNC. |
| Tratamiento | Glucocorticoides en altas dosis + tocilizumab (en casos seleccionados). | Corticoides, plasmaféresis/IVIG en brotes. Rituximab, inebilizumab, satralizumab para prevención. |
| Curso clínico | Monofásico, aunque puede recidivar si se retira tratamiento precozmente. | Mayormente recurrente (80-90%). Cada recaída puede dejar secuelas. |
| Pronóstico visual | Muy dependiente del inicio precoz del tratamiento. Riesgo alto de bilateralidad en 1-2 semanas. | El retraso en el tratamiento agrava la discapacidad visual. Algunas recaídas causan pérdida irreversible. |
| Rol reumatólogo | del Central: diagnóstico y tratamiento de ACG y sus complicaciones. Coordinación con oftalmología y neurología. | Relevante en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas concomitantes (LES, Sjögren, etc.). |

Conclusión

La comparación entre la arteritis de células gigantes (ACG) y los trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) pone de manifiesto cómo dos enfermedades autoinmunes, distintas en su fisiopatología, edad de presentación y mecanismo de daño, pueden converger en manifestaciones clínicas similares, particularmente en el eje neuro-oftalmológico. Esta superposición sintomática no sólo desafía la precisión diagnóstica, sino que también exige decisiones terapéuticas urgentes que pueden marcar la diferencia entre la preservación o la pérdida funcional irreversible.

En este contexto, el diagnóstico diferencial no es un mero ejercicio académico, sino una herramienta crítica en la prevención de secuelas devastadoras como la ceguera o la discapacidad neurológica progresiva. La demora en reconocer el sustrato fisiopatológico real detrás de una pérdida visual aguda o un síndrome medular puede derivar en tratamientos inadecuados y consecuencias permanentes.

Frente a este escenario se vuelve imperativo un enfoque interdisciplinario sólido que integre la experiencia del reumatólogo en el manejo de enfermedades autoinmunes sistémicas, la del neurólogo en el abordaje del sistema nervioso central y la del oftalmólogo en la evaluación y protección de la función visual. La colaboración fluida entre estas especialidades no sólo optimizará los tiempos diagnósticos, sino que también potenciará las decisiones terapéuticas y el seguimiento integral del paciente. Reconocer lo atípico, sospechar lo infrecuente y actuar con rapidez es una responsabilidad compartida.

Bibliografia

1. Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Berthele A, Giglhuber K, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol*. 2023 Apr;270(4):4779–812.
2. Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Häußler V, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol*. 2023;270(12):4813–38.
3. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):1019–32.
4. Siriratnam P, Jokubaitis V, Huda S, Butzkueven H, Monif M, van der Walt A. A comprehensive review of the advances in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Autoimmun Rev*. 2023;22:103465.
5. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy M, Kim HJ, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD: Results from the PREVENT trial and its open-label extension. *Ann Neurol*. 2021;89(6):1088–98.
6. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy for neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(5):402–12.
7. Tahara M, Oeda T, Umemura A, Yamamoto K, Sawada H, Okada K, et al. Safety and efficacy of satralizumab added to immunosuppressant therapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):298–306.
8. Mirmosayyeb O, Panah MY, Moases Ghaffary E, Vaheb S, Ghoshouni H, Shaygannejad V, et al. Magnetic resonance imaging-based biomarkers of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2024. Epub ahead of print.

9. Kim SH, Gomes ABA, Schindler P, Hyun JW, Kim KH, Lee DE, Schoeps VA, Matos AMB, Mendes NT, Dos Apóstolos-Pereira SL, Callegaro D, Lerner J, Benkert P, Kuhle J, Ruprecht K, Paul F, Pröbstel AK, Kim HJ. Blood-Based Biomarkers for Identifying Disease Activity in AQP4-IgG–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol.* 2025;82(2):168-175.
10. Muraro PA, Mariottini A, Greco R, Burman J, Iacobaeus E, Inglese M, Snowden JA, Alexander T, Amato MP, Bø L, Boffa G, Ciccarelli O, Cohen JA, Derfuss T, Farge D, Freedman MS, Gaughan M, Heesen C, Kazmi M, Kirzigov K, Ljungman P, Mancardi G, Martin R, Mehra V, Moiola L, Saccardi R, Tintoré M, Stankoff B, Sharrack B; on behalf of Attendees of theECTRIMS Focused Workshop on HSCT. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder — recommendations fromECTRIMS and the EBMT. *Nat Rev Neurol.* 2025;21(3):140-158.
11. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, Daccach Marques V, Flores-Rivera J, Lana-Peixoto M, Navas C, Papais-Alvarenga R, Sato DK, Soto de Castillo I, Correale J. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;44:102428.
12. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation.* 2021;18:208.
13. Waliszewska-Prosół M, Chojdak-Łukasiewicz J, Budrewicz S, Pokryszko-Dragan A. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Treatment—Current and Future Prospects. *J Clin Med.* 2021;10
14. Huang TL, Wang JK, Chang PY, Hsu YR, Lin CH, Lin KH, Tsai RK. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: From Basic Research to Clinical Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7908.
15. Estrada K, Whelan CW, Zhao F, Bronson P, Handsaker RE, Sun C, et al. A whole-genome sequence study identifies genetic risk factors for neuromyelitis optica. *Nat Commun.* 2018 May 16;9:1929.

16. Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, Jacob A, Kira J, Leite MI, Marignier R, Miyamoto K, Palace J, Saiz A, Sepulveda M, Sveinsson O, Illes Z. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology*. 2021;96(1):59-77.
17. Tristano AG. Mielitis transversa asociada a enfermedades autoinmunes: revisión. *Invest Clin*. 2009;50(2):251-270. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332009000200012
18. Dong GY, Meng YH, Xiao XJ. A meta-analysis on efficacy and safety of rituximab for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(36):e30347.
19. Naphattalunga Y, Chuenkongkaewa WL, Chirapapaisana N, Laowanapiban P, Sawangkula S. Plasma exchange for acute optic neuritis in neuromyelitis optica or neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review. *Ann Med*. 2023;55(1):2227422.
20. Songwisit S, Prayoonwiwat N, Kosiyakul P, Jitprapaikulsan J, Ungprasert P, Siritho S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10:16727.
21. Carnero Contentti E, Rotstein D, Okuda DT, Paul F. How to avoid missing a diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2025 Jan;31(1):8–22.
22. Arnett S, Chew SH, Leitner U, Yeaman MR, Levy M, Abboud H, Dujmovic Basuroski I, Quan C, Melamed E, Hor JY, Weinshenker BG, Arrambide G, Palace J, Broadley SA; Guthy Jackson International Clinical Consortium. Sex ratio and age of onset in AQP4 antibody-associated NMOSD: a review and meta-analysis. *J Neurol*. 2024;271(12):4794-4812.
23. Mello JLC, Narita RS, Tosta DMS, Araújo FP, Galhardo VAC. Giant cell arteritis: a diagnostic challenge in an older adult. *Rev Med (São Paulo)*. 2020;99(2):–. Received 2020 Jan 25; accepted 2020 Mar 29.
24. Romero-Sanchez G, Dabiri M, Mossa-Basha M. Primary large vessel vasculitis: Takayasu arteritis and giant cell arteritis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2023;33(3):431–46.

25. Martínez Perez JM, Mollerach FB, Scaglioni V, Vergara F, Gandino IJ, Catoggio LJ, et al. Incidence and prevalence of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in a healthcare management organization in Buenos Aires, Argentina. *J Rheumatol*. 2023;50(1):93–7.
26. Alves da Silva M, Maini de Carvalho B, Guimarães de Queiroz AL, Ferreira Lima KD, Teixeira HS, Schmid MF, et al. Isolated area postrema syndrome preceding the diagnosis of giant cell arteritis: a case report. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10(2):e200113.
27. Musuruana JL, Faccio F, Cavallasca JA. Constitutional symptoms, pathologic PET-CT. *Cleveland Clin J Med*. 2020;87(4):195–6.
28. Babini A, Bartel G, Brigante A, Caicedo Correa OA, Gandino I, Laborde H, et al. Recomendaciones en el manejo de la arteritis de células gigantes. *Rev Argent Reumatol*. 2022;33(Supl 3):[páginas].
29. Wolff VC, Paolinelli PG, Ladrón de Guevara HD. Arteritis de células gigantes: actualización y proposición de un algoritmo de estudio. *Rev Med Chile*. 2020;148(12):1619–29.
30. Schmidt J, Kermani TA, Muratore F, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Statin use in giant cell arteritis: a retrospective study. *J Rheumatol*. 2013;40(6):910–5.
31. Khalique MI, Arjunan M, Wood S, Mackie SL. The spectrum of giant cell arteritis through a rheumatology lens. *Eye (Lond)*. 2024;38(10):2437–47.
32. Sammel AM, Ho Shon I, Moses DA, Fredericks S, Mathur G, Hillenbrand CM, et al. Repeated cranial and large-vessel positron emission tomography/computed tomography scans and the association with structural aortic disease in giant cell arteritis: a five-year observational study. *ACR Open Rheumatol*. 2025;7(3):e70006.
33. Scolnik M, Brance ML, Fernández-Ávila DG, Sato EI, de Souza AWS, Magri SJ, et al; on behalf of the Pan American League of Associations for Rheumatology (PANLAR). Pan American League of Associations for Rheumatology guidelines for the treatment of giant cell arteritis. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(11):e864–72.

34. Castiglione JI, Hawkes MA, Ameriso SF. The “Dot Sign” a new diagnostic finding in giant-cell arteritis. *Neurol India*. 2022;70(4):[páginas].
35. Nakajima E, Moon FH, Carvas Junior N, Macedo CR, de Souza AW, Iared W. Accuracy of Doppler ultrasound in the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol*. 2023;63(1):5.
36. Sabat K, González C, Garchitorena MJ, Gac H, Silva MJ. Edema facial como manifestación inicial atípica de arteritis de células gigantes: a propósito de un caso y revisión de la literatura. *Ars Medica*. 2023;45(2):[páginas].
37. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Matteson EL, Warrington KJ. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(6):866–71.
38. Maz M, Chung SA, Archer AM, Conn DL, Kim S, Merkel PA, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(8):1071–87.
39. Winkler A, True D. Giant cell arteritis: 2018 review. *Mo Med*. 2018;115(5):468–70. PMID: 30385998; PMCID: PMC6205276.
40. Oliver LA, Guiotti de Alencar A, Lyra MR, Yáñez Silva I. Tongue necrosis due to giant cell arteritis. *Rev Med Rio Grande Sul*. 2022;72:178999.
41. Mackie SL, Dejaco C, Camellino D, Appenzeller S, Duftner C, Gonzalez-Chiappe S, et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(1):e1–23.
42. Kirby C, Flood R, Mullan R, Murphy G, Kane D. Evolution of ultrasound in giant cell arteritis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1189087.
43. Lamas ES, Bononi RLJR, Reis PACÁ. Arterite de células gigantes com envolvimento aórtico cursando com síndrome cardiovocal (síndrome de Ortner). *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(3):370–2.

44. Zárate CB, Martínez RE, Sfeir VP, Drazic OB, Vargas SJ, Torrealba JI, et al. Isquemia de extremidades inferiores secundaria a arteritis de la arteria temporal. *Rev Med Chile*. 2020;148(12):1513–7.
45. Vicentela AI, Cifuentes CJ, Barahona DZ, Chong GM, Schiappacasse GF. PET-CT FDG en el diagnóstico y seguimiento de vasculitis de grandes vasos. *Rev Med Chile*. 2021;149(7):773–8.
46. Loricera J, Tofade T, Prieto-Peña D, Romero-Yuste S, de Miguel E, Riveros-Frutos A, et al. Effectiveness of janus kinase inhibitors in relapsing giant cell arteritis in real-world clinical practice and review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2024;26(1):116.
47. de la Torre ML, Kostianovsky A, Pisoni CN. Resultados anatomoclinicos de las biopsias de arteria temporal realizadas en un hospital universitario de Argentina. *Rev Fac Cien Med Univ Córdoba*. 2020;77(1):4–9.
48. Ameer MA, Vaqar S, Khazaeni B. Arteritis de células gigantes (arteritis temporal). [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 [citado 2025 Jul 16]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459376/>
49. Alba MA, Kermani TA, Unizony S, Murgia G, Prieto-González S, Salvarani C, Matteson EL. Relapses in giant cell arteritis: Updated review for clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2024 Jun;23(6):103580.