

**TÍTULO:**

**ANÁLISIS DE BIOMARCADORES EN  
POLIMIALGIA REUMÁTICA.**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE:**

**“GRADO DE MEDICINA”**

**Presentado por:**

**Da. Irene Alonso Rodríguez.**

**Tutor:**

**PROF. DR. D. José Andrés Román Ivorra.**

**Cotutor:**

**DR. Pablo Francisco Muñoz Martínez.**

**Valencia, a 8 de mayo de 2023**

*(Página dejada en blanco deliberadamente)*

## AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutor *Dr. D. José A Román Ivorra* y a mi cotutor *Pablo* por su valiosa orientación, estímulo y comentarios constructivos durante el desarrollo de este Trabajo de Final de Grado. Su experiencia y entusiasmo han sido fundamentales para la finalización exitosa de este proyecto.

Estoy profundamente agradecida a mis padres, por su amor, apoyo y sobre todo su paciencia durante estos seis años de carrera. Sin los inviernos en la bodega, los paseos por el río, los domingos de tenis y las noches de cine este viaje no hubiera sido igual.

Álvar, gracias por hacer que todo sea un poco más divertido, ameno y fácil, y que sea donde sea, contigo todo parezca casa.

A Carol, Rafa y Blu sois la mejor terapia que una puede tener.

También quiero agradecer a mis abuelos Cati, Félix, Micaela y Jacinto, por su amor y gran inspiración. Desde pequeña me ayudasteis a elegir este camino.

Por último, quiero expresar mi cariño a todos mis amigos, agradecida por su compañía, humor y apoyo, por todos los momentos juntos, dentro, pero sobre todo fuera de la universidad.

Mencionar especialmente a dos personas que han estado a mi lado desde el principio, Blanqui, Evi, gracias por todas las risas y todos los lloros, habéis sido un pilar esencial.

Gracias a todos por ser parte de este viaje.

*(Página dejada en blanco deliberadamente)*

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN:</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Concepto de biomarcador</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. Citocinas y quimiocinas:</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2.1. Interleucina 6 (IL-6)</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2.2. Interleucina 8 (IL-8) o C-X-C motif ligando de quimiocina 8 (CXCL8)</b> .....	<b>4</b>
<b>1.2.3. C-X-C motif ligando de quimiocina 2 (CXCL2):</b> .....	<b>4</b>
<b>1.2.4. C-X-C motif ligando de quimiocina 9 y 10 (CXCL9) (CXCL10 o IP 10):</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2.5. Ligando 2 de quimiocina (CCL2):</b> .....	<b>6</b>
<b>1.3. Concepto de polimialgia reumática</b> .....	<b>7</b>
<b>1.3.1. Epidemiología</b> .....	<b>8</b>
<b>1.3.2. Etiopatogenia</b> .....	<b>9</b>
<b>1.3.2.1. Factor genético.</b> .....	<b>9</b>
<b>1.3.2.2. Factor inmunológico</b> .....	<b>10</b>
<b>1.3.2.3. Factor ambiental. Edad.</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3.2.4. Factor ambiental. Infecciones.</b> .....	<b>12</b>
<b>1.3.3. Clínica</b> .....	<b>13</b>
<b>1.3.3.1. Dolor y rigidez</b> .....	<b>13</b>
<b>1.3.3.2. Sintomatología general</b> .....	<b>14</b>
<b>1.3.3.3. Síntomas musculoesqueléticos.</b> .....	<b>14</b>
<b>1.3.3.4. RS3PE syndrome:</b> .....	<b>14</b>
<b>1.3.3.5. Vasculitis de células gigantes (VCG)</b> .....	<b>15</b>
<b>1.3.4. Diagnóstico</b> .....	<b>16</b>
<b>1.3.4.1. Criterios de clasificación provisionales para la PMR:</b> .....	<b>16</b>
<b>1.3.4.2. Parámetros de laboratorio</b> .....	<b>17</b>
<b>1.3.4.3. Imagen</b> .....	<b>18</b>
<b>1.3.4.3.1. Ecografía</b> .....	<b>18</b>
<b>1.3.4.3.2. Resonancia Magnética (RM)</b> .....	<b>19</b>
<b>1.3.4.3.3. FDG PET-TC</b> .....	<b>20</b>
<b>1.3.4.4. Diagnóstico diferencial</b> .....	<b>21</b>
<b>1.3.5. Tratamiento</b> .....	<b>25</b>

1.3.5.1.	<i>Glucocorticoides.</i>	25
1.3.5.1.1.	<i>Manejo del tratamiento crónico con glucocorticoides.</i>	26
1.3.5.2.	<i>Metotrexato (MTX).</i>	26
1.3.5.3.	<i>Azatioprina.</i>	27
1.3.5.4.	<i>Recomendaciones para el manejo de PMR: EULAR 2015.</i>	27
1.3.6.	<i>Comorbilidad.</i>	28
1.3.6.1.	<i>Enfermedad vascular y cardiovascular.</i>	28
1.3.6.2.	<i>Comorbilidad relacionada con el tratamiento</i>	29
1.3.6.3.	<i>Cáncer</i>	29
1.3.6.4.	<i>Otras enfermedades:</i>	29
1.4.	<i>Concepto de vasculitis de células gigantes.</i>	30
1.4.1.	<i>Historia.</i>	30
1.4.2.	<i>Epidemiología.</i>	30
1.4.3.	<i>Fisiopatología.</i>	31
1.4.3.1.	<i>Daño local:</i>	31
1.4.3.2.	<i>Daño sistémico:</i>	33
1.4.4.	<i>Clínica.</i>	34
1.4.5.	<i>Diagnóstico.</i>	37
1.4.5.1.	<i>Criterios diagnósticos de la ACR/EULAR para la ACG:</i>	37
1.4.5.2.	<i>Parámetros de laboratorio.</i>	39
1.4.5.3.	<i>Biopsia de la arteria temporal y diagnóstico histopatológico.</i>	39
1.4.5.1.	<i>Ecografía de la arteria temporal.</i>	40
1.4.5.1.	<i>PET/TAC.</i>	41
1.4.6.	<i>Tratamiento.</i>	42
1.5.	<i>Asociación entre la PMR y la ACG.</i>	43
2.	<i>HIPÓTESIS</i>	44
3.	<i>OBJETIVOS</i>	44
3.1.	<i>Objetivo principal del proyecto:</i>	44
3.1.	<i>Objetivo secundario del proyecto:</i>	44
4.	<i>MATERIAL Y MÉTODOS</i>	44
4.1.	<i>Tipo de diseño:</i>	44
4.2.	<i>Criterios de inclusión:</i>	45

4.3.	<i>Criterios de exclusión:</i> .....	45
4.4.	<i>Análisis estadístico:</i> .....	45
4.5.	<i>Fuentes de datos:</i> .....	45
4.6.	<i>Consideraciones éticas:</i> .....	46
5.	<b>RESULTADOS:</b> .....	47
5.1.	<i>Datos demográficos.</i> .....	47
5.1.	<i>Comparación en visita 0.</i> .....	48
5.2.	<i>Análisis de correlación.</i> .....	48
5.3.	<i>Relación entre la concentración sérica de la variable en función de la edad de individuos y de la presencia de PMR en la visita 0.</i> .....	49
5.3.1.	<i>IL-6</i> .....	49
5.3.2.	<i>IL-8.</i> .....	50
5.3.3.	<i>CXCL10 (IP10).</i> .....	50
5.3.4.	<i>CXCL9 (MIG).</i> .....	51
5.3.5.	<i>CXCL2 (GRO-alpha).</i> .....	51
5.3.6.	<i>CCL2 (MCP1).</i> .....	51
5.4.	<i>Relación entre concentración sérica de la variable con la dosis de prednisona, la concentración de PCR y la evolución temporal.</i> .....	52
5.4.1.	<i>IL-6.</i> .....	52
5.4.2.	<i>IL-8.</i> .....	52
5.4.3.	<i>CXCL10 (IP10).</i> .....	53
5.4.4.	<i>CXCL9 (MIG).</i> .....	54
5.4.5.	<i>CXCL2 (GRO-alpha)</i> .....	54
5.4.6.	<i>CCL2 (MCP1).</i> .....	55
5.5.	<i>Valores de las citocinas en las diferentes visitas.</i> .....	56
6.	<b>DISCUSIÓN</b> .....	59
7.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	64
8.	<b>ÍNDICE DE ABREVIACIONES:</b> .....	65
9.	<b>ANEXOS</b> .....	66
10.	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	71

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Incidencia de polimialgia reumática en diferentes puntos del mundo (9)..	8
Tabla 2: Resumen de la sintomatología característica de la PMR (12).	15
Tabla 3: Criterios de clasificación EULAR/ACR 2012 para la PMR (24).	17
Tabla 4: “Red flags” que aumentan la probabilidad de excluir PMR (28).	23
Tabla 5: Diagnóstico diferencial de la polimialgia reumática (12,29).	24
Tabla 6: Criterios diagnósticos de Arteritis de células gigantes (ACG) por la American College of Rheumatology (ACR) y European League Against Rheumatism (EULAR) (43).	38
Tabla 7: Síntomas y hallazgos del examen clínico claves ante la sospecha de Arteritis de Células Gigantes (36,47).	42
Tabla 8: Niveles de moléculas estudiadas en controles sanos y en pacientes con PRM en la visita 0.	48
Tabla 9: Concentración de IL-6 en función de la edad y la presencia de PMR en la visita 0.	49
Tabla 10: Concentración de IL-8 en función de la edad y la presencia de PMR en la visita 0.	50
Tabla 11: Concentración de CXCL10 en función de la edad y la presencia de PMR en la visita 0.	50
Tabla 12: CXCL9 en función de la edad y la presencia de PMR en la visita 0.	51
Tabla 13: CXCL2 en función de la edad y la presencia de PMR en visita 0.	51
Tabla 14: CCL2 en función de la edad y la presencia de PMR en visita 0.	51
Tabla 15: Concentración de IL6 en función de la dosis de prednisona administrada y los niveles de PCR en cada una de las visitas.	52
Tabla 16: Concentración de IL-8 en función de la dosis de prednisona administrada y los niveles de PCR en cada una de las visitas.	53
Tabla 17: Concentración de CXCL10 en función de la dosis de prednisona administrada y los niveles de PCR en cada una de las visitas.	53
Tabla 18: Concentración de CXCL9 en función de la dosis de prednisona administrada y los niveles de PCR en cada una de las visitas.	54

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.**

Tabla 19: Concentración de CXCL2 (Gro-alpha) en función de la dosis de prednisona administrada y los niveles de PCR en cada una de las visitas..... 54

Tabla 20: Concentración de CCL2 (MCP1) en función de la dosis de prednisona administrada y los niveles de PCR en cada una de las visitas. .... 55

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES:

Ilustración 1: Representación esquemática de la fisiopatología de la PMR, subrayando el papel de la IL-6 en la inflamación sistémica y local. (18).....	11
Ilustración 2: Tenosinovitis difusa y edema con fovea en manos a causa de la inflamación de tejidos blandos circundantes, característico del síndrome RS3PE (10). .....	15
Ilustración 3: Ecografía de hombro y cadera en PMR. Ecografía de hombro (A y B) que muestra presencia de líquido (flechas) rodeando el tendón del bíceps (BT) compatible con tenosinovitis (A: eje corto; B: eje largo). El examen de la cadera en el eje longitudinal (C) en un paciente con PMR muestra un derrame (flechas) (9). .....	19
Ilustración 4: Tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG) con hallazgos de tomografía computarizada (PETCT) en pacientes con polimialgia reumática. (a) Proyección de intensidad máxima que muestra la captación de FDG (flechas) en los hombros, las articulaciones esternoclaviculares y cadera. (b) Vista sagital de PET-TC que muestra la captación (flecha) en las apófisis espinosas en la columna lumbar (18). .....	20
Ilustración 5: Adaptado de: Modelo fisiopatológico de la ACG (40). .....	33
Ilustración 6: Biopsia de la arteria temporal en la que se demuestra estenosis arterial marcada con tinción gris de la luz arterial y lámina elástica interna rota (tinción de Verhoeff-van Gieson, (aumento de x40) (42). .....	40
Ilustración 7: (Imagen A) Signo de halo en arteria temporal común izquierda, ecografía modo Doppler (imagen B) y en modo de potencia. (Imagen C) Signo de halo en una rama de la arteria temporal izquierda en el mismo paciente en modo Doppler (46).....	41
Ilustración 8: Distribución de los pacientes estudiados por sexo. ....	47
Ilustración 9: Análisis de correlación entre las moléculas estudiadas.....	49
Ilustración 10: Análisis de niveles de CXCL2, IL-8 e IL-6 de pacientes con PMR a lo largo de las visitas en comparación con la media de los niveles de CXCL2, IL-8 e IL-6 de controles sanos. ....	57

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.**

Ilustración 11: Análisis de niveles de CXCL9, CCL2 e CXCL10 de pacientes con PMR a lo largo de las visitas en comparación con la media de los niveles de CXCL9, CCL2 e CXCL10 de controles sanos..... 58

*(Página dejada en blanco deliberadamente)*

## RESUMEN

**Introducción:** la polimialgia reumática es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida, que afecta casi siempre a mayores de 50 años causando rigidez y dolor en las cinturas pelviana y escapular.

**Objetivo:** identificar posibles biomarcadores predictores de respuesta al tratamiento con glucocorticoides y de progresión a vasculitis de gran vaso en pacientes diagnosticados de polimialgia reumática.

**Materiales y métodos:** se realizó un estudio prospectivo de 19 pacientes con polimialgia reumática y 19 controles sanos. Se realizó un análisis de correlación entre las variables estudiadas (IL-6, IL-8, CXCL2, CXCL9, CXCL10 y CCL2) mediante análisis de Pearson. Se utilizaron modelos de regresión lineal multivariante, y los datos fueron analizados con software R.

**Resultados:** en la visita 0 se observó un aumento en los niveles de citocinas en pacientes con PMR respecto a los controles sanos. No se encontraron correlaciones relevantes entre las variables estudiadas. Los niveles de CXCL2, IL-6, CXCL10, IL-8 y CXCL9 descendieron a lo largo del seguimiento, mientras que los niveles de CCL2 aumentaron.

### Conclusión:

- Los pacientes con PMR tienen niveles más altos de citocinas proinflamatorias en comparación con los controles sanos.
- No hay una correlación entre las variables estudiadas.
- Hay una asociación significativa entre IL-6, CXCL10 y CXCL9 y los niveles de PCR en pacientes con PMR.
- El tratamiento con prednisona afecta a los niveles de IL-6, CXCL10 y CXCL9.

**Palabras Clave:** Polimialgia reumática, Citocinas, Corticoides, Arteritis de Células Gigantes, Interleucina-6.

## ABSTRACT

**Background:** Polymyalgia rheumatica is an inflammatory disease of unknown etiology, which almost always affects people over 50 years of age, causing severe pain in the pelvic and shoulder girdles.

**Objective:** To identify potential biomarkers predicting response to glucocorticoid treatment and progression to large vessel vasculitis in patients diagnosed with polymyalgia rheumatica.

**Materials and methods:** A prospective study was conducted on 19 patients with polymyalgia rheumatica and 19 healthy controls. A correlation analysis was performed between the studied variables (IL-6, IL-8, CXCL2, CXCL9, CXCL10 y CCL2) using Pearson's analysis. Multivariate linear regression models were used, and data were analyzed using R software.

**Results:** At visit 0, an increase in cytokine levels was observed in patients with PMR compared to healthy controls. No relevant correlations were found between the variables studied. Levels of CXCL2, IL-6, CXCL10, IL-8 and CXCL9 decreased during the study, while levels of CCL2 increased.

### Conclusions:

- Patients with PMR have higher levels of proinflammatory cytokines compared to healthy controls.
- There is no significant correlation between the studied variables.
- There is a significant association between IL-6, CXCL10, CXCL9 and levels of CRP in patients with PMR.
- Treatment with prednisone affects levels of IL-6, CXCL10 and CXCL9.

**Keywords:** Polymyalgia rheumatica, cytokines, glucocorticoids, Giant Cell Arteritis, interleukin 6.

*(Página dejada en blanco deliberadamente)*

## 1. INTRODUCCIÓN:

### 1.1. Concepto de biomarcador.

Un biomarcador o marcador biológico se refiere a cualquier molécula, característica biológica, bioquímica, genética o antropométrica, que se pueda medir objetivamente en tejidos, sangre u otros fluidos corporales, y actúa como un indicador específico del estado de los procesos biológicos tanto fisiológicos como patológicos (1).

Existen varios tipos de biomarcadores según su objetivo:

- Biomarcadores de diagnóstico: su principal objetivo es detectar o confirmar la presencia de una patología específica; además, pueden ayudar a diferenciar varios subtipos de enfermedades dentro de una misma.
- Biomarcadores de seguimiento: aquellos cuyas variaciones a lo largo del tiempo permiten conocer la evolución de una enfermedad.
- Biomarcadores farmacodinámicos: las variaciones en sus niveles después de la exposición a una terapia médica ayudan a predecir el grado de respuesta terapéutica que presentará el paciente.
- Biomarcadores predictivos: permiten conocer si un paciente tiene mayor probabilidad de experimentar un efecto favorable o desfavorable después de iniciar un tratamiento.
- Biomarcadores de pronóstico: permiten identificar la probabilidad de que un evento clínico ocurra y de que una enfermedad progrese o vuelva a aparecer (1).

## **1.2. Citocinas y quimiocinas:**

Las citocinas son proteínas solubles de bajo peso molecular (6-70 kDa), secretadas por una gran variedad de células, incluyendo linfocitos, macrófagos, mastocitos y células NK. Estas proteínas desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmune y actúan como mediadores importantes de la comunicación del sistema inmunológico. Son las responsables de la maduración, dinámica, crecimiento y capacidad de respuesta de las células inmunitarias (2).

Las quimiocinas son proteínas pequeñas (8-15 kD), que actúan como citocinas quimioatrayentes e interactúan con receptores acoplados a proteínas G. Desempeñan funciones esenciales en la inducción de la quimiotaxis, la promoción de la diferenciación y multiplicación de los leucocitos, así como la extravasación de los tejidos (3,4).

En los mamíferos, el sistema de quimiocinas se compone de alrededor de 50 ligandos y 20 receptores con 7 dominios transmembrana, pertenecientes a la clase A de los receptores acoplados a proteína G tipo rodopsina (GPCR). Estos receptores se distribuyen en la superficie celular y actúan como sensores del entorno externo, transmitiendo señales químicas extracelulares mediante activación de vías de señalización intracelulares (4).

### **1.2.1. Interleucina 6 (IL-6)**

La IL-6 es una citocina conocida por su capacidad para regular diversos procesos biológicos, incluyendo la inflamación, la hematopoyesis y la respuesta inmunitaria (5).

En el contexto de la inflamación, la IL-6 actúa sobre los hepatocitos, estimulando la síntesis de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), el complemento C3, el amiloide sérica A (SAA), el fibrinógeno, la trombopoyetina, la

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.**

hepcidina, la haptoglobina y la alfa1-antiquimotripsina. Todo esto convierte a la IL-6 en un mediador fundamental de la respuesta de fase aguda (5).

Además, el complejo IL-6/sIL-6R (receptor de IL6 soluble) puede activar las células endoteliales, aumentando la expresión de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y promoviendo la producción de la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), lo que aumenta el reclutamiento de leucocitos y contribuye a la respuesta inflamatoria (5).

En cuanto a su papel en la hematopoyesis, la IL-6 promueve la diferenciación de células madre hematopoyéticas y la maduración de los megacariocitos, lo que resulta en un aumento de formación de plaquetas. Además, induce la presencia de factor tisular en la superficie de los monocitos, activando el sistema de coagulación extrínseco (5).

En la respuesta inmunitaria, la IL-6 tiene un efecto sobre la diferenciación de las células B activadas en células productoras de inmunoglobulinas y regula la diferenciación de las células T CD4+ vírgenes a células T colaboradoras 17 (Th17), mientras que inhibe la diferenciación a células T reguladoras (Treg) inducida por factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), lo que genera un desequilibrio en la relación Th17/Treg, favoreciendo la inflamación. Este patrón está implicado en el desarrollo de varias enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas.

También la IL-6 promueve la diferenciación de las células T colaboradoras foliculares y la producción de IL-21, que también regula la síntesis de Inmunoglobulinas (5).

Otros efectos de la IL-6 incluyen el aumento de la permeabilidad vascular, induciendo la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), aumentando la angiogénesis y la permeabilidad vascular, produciendo edema intersticial que aumenta la presión tisular, dando como resultado daño tisular (5).

También aumenta el receptor del complemento 5 activado (C5aR) en las células endoteliales que al unirse a C5a contribuye a la contracción del músculo y la liberación de histamina por mastocitos aumentando la permeabilidad vascular (5).

### **1.2.2. Interleucina 8 (IL-8) o C-X-C motif ligando de quimiocina 8 (CXCL8)**

La IL-8 es una citocina que ha sido relacionada tradicionalmente con la activación y reclutamiento de neutrófilos en los tejidos y el daño tisular dependiente de neutrófilos (4). Cabe destacar que su producción no se limita a una única célula, sino que puede ser secretada por una amplia variedad de ellas como monocitos, células endoteliales, linfocitos T, fibroblastos, células epiteliales, hepatocitos, sinoviocitos y queratinocitos (4).

Además, los receptores de la IL-8 (CXCR1 y CXCR2) se expresan en una diversidad de células, incluyendo leucocitos como neutrófilos, monocitos, linfocitos T CD8+, mastocitos, basófilos y linfocitos NK donde la activación del receptor induce la quimiotaxis y el flujo de calcio. En el caso de los neutrófilos también estimula la liberación de enzimas granulares y especies reactivas al oxígeno.

La IL-8 también contribuye en procesos de angiogénesis y crecimiento tumoral en otras células como queratinocitos, fibroblastos, neuronas, células endoteliales, epiteliales, hepatocitos, músculo liso y melanocitos (4).

### **1.2.3. C-X-C motif ligando de quimiocina 2 (CXCL2):**

El ligando 2 de quimiocina (CXCL2) también se conoce como proteína inflamatoria de macrófagos 2-alfa (MIP2- $\alpha$ ), proteína beta regulada por crecimiento (Gro- $\beta$ ) y oncogén Gro 2 (Gro-2) (6).

CXCL2 es secretada por monocitos y macrófagos, su principal efecto es inducir la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares y células madre hematopoyéticas al unirse al receptor de quimiocinas de superficie CXCR2 (6).

#### 1.2.4. C-X-C motif ligando de quimiocina 9 y 10 (CXCL9) (CXCL10 o IP 10):

CXCL9 y CXCL10 son quimiocinas secretadas principalmente por monocitos, células endoteliales, fibroblastos y células cancerosas en respuesta a niveles elevados de interferón beta (IFN- $\beta$ ) que se potencia sinérgicamente con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (3).

Estas quimiocinas son ligandos selectivos para el receptor CXCR3, presente principalmente en linfocitos T, linfocitos NK y células dendríticas (3).

CXCL9 o “monocina inducida por el interferón gamma”, presenta las siguientes funciones inmunes:

- Impulsa la infiltración linfocítica focal (quimiotaxis) (3).
- Promueve la diferenciación linfocítica de los linfocitos Th0 a Th1 a través de la unión con CXCR3. Las células Th1 producen otras citocinas como Interferón gamma, factor de necrosis tumoral e interleucina 2 (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2) intensificando el proceso inflamatorio (3).
- Mediador del proceso de extravasación linfocítica en los tejidos (3).

CXCL10 o proteína 10 inducida por el interferón gamma, es secretada por varios tipos celulares en respuesta al interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). Las principales funciones del CXCL10 son:

- La quimioatracción de monocitos/macrófagos, linfocitos T, linfocitos nK y células dendríticas hacia un foco inflamatorio.
- La promoción de la adhesión de los linfocitos T a las células endoteliales para su extravasación.
- Actividad antitumoral y de inhibición de colonias de médula ósea.
- Actividad angiogénica (3).

### 1.2.5. Ligando 2 de quimiocina (CCL2):

El ligando 2 de quimiocina (CCL2) también conocido como proteína quimioattractora de monocitos 1 (MCP1), es un ligando para el receptor de quimiocina CCR2, que juega un papel esencial en el tráfico y la migración celular al inducir una fuerte respuesta quimiotáctica, reclutando células inflamatorias efectoras como monocitos, basófilos, células T de memoria y células dendríticas, entre otras, que se activan y liberan citocinas proinflamatorias.

Además, CCL2 tiene la capacidad de mantener la respuesta inflamatoria mediante la modulación de moléculas reguladoras de la apoptosis/supervivencia que favorecen la supervivencia celular.

Otra función importante de CCL2 es su participación en la diferenciación de los linfocitos Th0 a linfocitos Th2, estimulando la producción y liberación de interleucina 4 (IL-4), lo que promueve a su vez la diferenciación Th2 (7).

CCL2 ha sido relacionada con diversas patologías inflamatorias, cardiovasculares, (ateroesclerosis y enfermedad coronaria), cáncer al promover la migración e invasión de células tumorales, autoinmunitarias y neuroinflamatorias. En general, CCL2 es un importante mediador de la inflamación y se ha convertido en un objetivo terapéutico atractivo para diversas enfermedades (7).

### **1.3. Concepto de polimialgia reumática**

La polimialgia reumática (PMR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de origen desconocido que afecta predominantemente a individuos mayores de 50 años.

Los síntomas característicos incluyen dolor y rigidez en la cintura escapular y pélvica. Este cuadro suele acompañarse de síntomas inespecíficos como pérdida de peso, anorexia, malestar general, fatiga, fiebre de bajo grado, sudores, etc. (8).

Estos síntomas aparecen de forma aguda, en torno a 2 semanas, aunque pueden presentarse de forma más progresiva de 2 semanas a 2 meses (8).

La PMR es frecuente que se asocie a arteritis de células gigantes (ACG), una vasculitis granulomatosa que compromete a vasos de mediano y gran calibre (9).

De hecho, un significativo porcentaje de pacientes con PMR (16-21) son diagnosticados de ACG, y un 35-50% de pacientes con ACG presentan de forma coexistente PMR (8).

A pesar de que hasta la fecha no existen pruebas diagnósticas específicas, el diagnóstico se basa en características clínicas, datos de laboratorio que indican la presencia de inflamación sistémica y pruebas de imagen como la ecografía, la tomografía por emisión de positrones (PET) o la resonancia magnética (RM) (8,9).

El tratamiento de la PMR se fundamenta en el uso de glucocorticoides a dosis bajas. La buena respuesta terapéutica a estos fármacos es un factor que favorece la confirmación del diagnóstico de PMR (8,9).

### 1.3.1. Epidemiología

La PMR es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a adultos mayores de 50 años, la incidencia aumenta con la edad, por lo que el envejecimiento juega un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad.

Ocurre con mayor frecuencia en mujeres, 66-75% de los casos, quienes presentan un riesgo de enfermedad del 2,43% frente al 1,66% de los hombres (10,11).

La enfermedad tiene una incidencia que varía entre 41 y 113 casos por cada 100.000 personas, con un pico en la población entre los 70 y 75 años (12). Además, la incidencia de la enfermedad también varía según la región geográfica, siendo más alta en países escandinavos y en personas con ascendencia de Europa del Norte y más baja en los países del Sur de Europa y Corea (11,13).

En contraste con la ACG, la incidencia anual de PMR es menor en los países del sur de Europa. En este mismo sentido, en Lugo (España), entre 1987-1996 la tasa de incidencia fue de 18,7/1.000.000 para la PMR global (asociada o no a ACG) y de 13,5/100.000 para PMR aislada. (14) (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia de polimialgia reumática en diferentes partes del mundo		
Localización	Años de estudio	Ratio incidencia/10 <sup>5</sup> (*)
Dinamarca, Ribe	1982-1985	68.3
Minnesota, Olmsted	1970-1991	52.5
Suecia, Göteborg	1985-1987	50.0 <sup>(2)</sup>
Dinamarca (otras áreas)	1982-1994	41.3
España, Lugo (total)	1987-1996	18.7
España, Lugo (PMR aislada)	1987-1996	13.5 <sup>2</sup>
Italia, Reggio Emilia	1980-1988	12.7

(\*) Para la población mayor de 50 años  
 (1) Incluyendo solamente pacientes con polimialgia reumática y sin evidencia histológica de ACG.  
 (2) Incluyendo solo paciente con polimialgia reumática aislada

Tabla 1: Incidencia de polimialgia reumática en diferentes puntos del mundo (9)

### 1.3.2. Etiopatogenia

En la actualidad, la patogénesis de la PMR está aún por dilucidar, si bien se conoce la existencia de una compleja interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales (15).

Muchos de los estudios se han realizado en pacientes que también presentan ACG, por lo que es difícil extrapolar los resultados a PMR de forma aislada (15).

#### 1.3.2.1. Factor genético.

Se ha demostrado que ciertos polimorfismos de genes relacionados con la regulación del sistema inmune, como las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (HLA de clase II), se relacionan con la PMR (15).

El gen HLA-DRB1 codifica la cadena beta más prevalente de HLA-DR, las proteínas que codifica están involucradas en la presentación de antígenos a las células T CD4+ (15). Algunos polimorfismos del gen HLA-DRB1 se han asociado a fenotipos de PMR más agresivos, y con una mayor tasa de recaída (16).

Además, los polimorfismos genéticos en las citocinas del sistema inmunitario innato y adaptativo, como el antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1 Ra), la IL-6, RANTES o ligando 5 de quimiocina codificada por el gen CCL5, TNFa2, TNFb, también pueden asociarse con un mayor riesgo de padecer PMR (12,17).

Otras moléculas asociadas con la patogenia de la PMR son la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) su sobreexpresión en las células endoteliales y en los tejidos sinoviales contribuyen a un mayor reclutamiento de células inflamatorias en la articulación. (12,17, 18).

### 1.3.2.2. Factor inmunológico

El dolor y la rigidez en la cintura escapular y pélvica característicos de la PMR se deben a la inflamación sinovial periarticular de los hombros y caderas (18).

Se ha demostrado que el infiltrado inflamatorio en biopsias de la sinovial de pacientes con PMR compuesto por linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, junto con un aumento de proliferación vascular.

Los niveles séricos elevados del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (18) y la producción local de péptido intestinal vasoactivo (VIP) por el infiltrado inflamatorio contribuyen en el cuadro clínico (18).

Las células T CD4<sup>+</sup> y los macrófagos son la principal fuente de IL-6 ante la presencia de DAMPs (patrones moleculares asociados a daño) o PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) que aún no se han identificado. La IL-6 promueve la diferenciación de células Th0 a Th17, generando un desequilibrio a favor de la inflamación respecto a los linfocitos T reguladores. (Figura 1) (18).

Asimismo, se ha demostrado que niveles elevados del receptor soluble de IL-6 en suero es un posible predictor de futuras recaídas en pacientes con PMR (18).

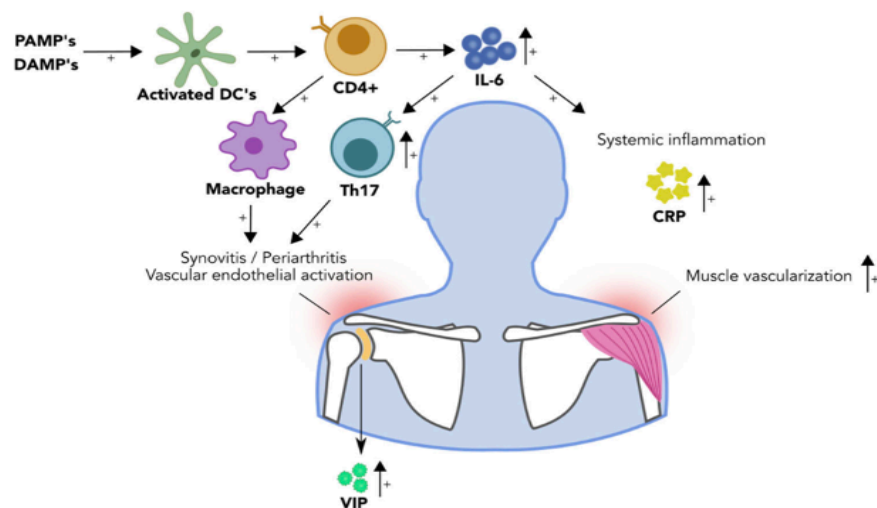
El aumento de linfocitos T efectoras y de memoria que han perdido la expresión de la molécula CD28 (linfocitos T CD4<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> y linfocitos T CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup>) están presentes en pacientes con PMR. Aunque estas células también aumentan en población sana, la tasa en pacientes con enfermedades autoinmunes es más alta. Debido a que las células T efectoras de memoria son citotóxicas y producen una gran cantidad de IFN- $\gamma$  y de TNF-alfa tras su estimulación, se puede esperar que contribuyan al medio proinflamatorio típico de la PMR (16).

A diferencia de otras enfermedades autoinmunes, en la PMR no se han asociado anticuerpos específicos de forma relevante (18).

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.**

Por lo tanto, la predisposición genética, la desregulación del sistema inmunitario y la producción de citoquinas inflamatorias, tal como se ha descrito, presenta un papel importante en la fisiopatología de la PMR (17).

- Los polimorfismos genéticos en genes codificadores del HLA de clase II se relaciona con la estimulación del sistema inmune ante la presencia de antígenos (17).
- Los polimorfismos genéticos en genes codificadores de IL6, TNF $\alpha$ , IL-1 se relacionan con la producción de citocinas (17).
- Los polimorfismos genéticos en genes codificadores de ICAM-1 y RANTES se relacionan con la adhesión y reclutamiento celular (17).



*Ilustración 1: Representación esquemática de la fisiopatología de la PMR, subrayando el papel de la IL-6 en la inflamación sistémica y local. (18).*

**1.3.2.3. Factor ambiental. Edad.**

El factor de riesgo más importante para la PMR es la edad, apenas se conocen casos en menores de 50 años. Así mismo, a mayor edad, mayor incidencia y prevalencia.

## **FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.**

Se cree que este patrón epidemiológico se debe al envejecimiento del sistema inmune (inmunosenescencia), de los tejidos y de los sistemas reguladores neurohormonales.

La inmunosenescencia es el conjunto de cambios que ocurren en el sistema inmune a causa del envejecimiento. Se trata de un fenómeno dinámico y multifactorial que afecta tanto al sistema inmune innato como al adquirido.

Propulsando un estado inflamatorio subclínico, y aumentando la capacidad de desencadenar respuestas inmunes ante DAMPs y PAMPs (19).

La endocrinosenescencia produce una disminución de los niveles de dehidroepiandrosterona y androstenediona, junto con otras alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal con insuficiencia adrenal, como consecuencia se produce la disminución de síntesis de corticoides en respuesta a un estadio inflamatorio (20).

### **1.3.2.4. Factor ambiental. Infecciones.**

Se han encontrado variaciones estacionales en la incidencia de la PMR lo que sugiere un posible factor etiológico ambiental. Los picos de incidencia parecen coincidir con epidemias de infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, parvovirus B19 y *Chlamydia pneumoniae* (9).

Aunque se han sugerido posibles desencadenantes infecciosos como parte de la patogenia, hasta el momento no se ha conseguido confirmar la relación entre las infecciones y PMR (9).

### 1.3.3. Clínica

El cuadro clínico típico se caracteriza por la presencia de dolor y rigidez en la región cervical (70%), cintura escapular (75-90%) y cintura pélvica (50%) (Tabla 2) (8,12).

#### 1.3.3.1. Dolor y rigidez

La presentación inicial de la PMR puede ser aguda (días) o subaguda (semanas) y por lo general se presenta de forma simétrica y bilateral, aunque cabe la posibilidad de iniciarse de forma unilateral y progresar aditivamente (8,12).

El dolor es uno de los síntomas más comunes y puede extenderse hacia la parte proximal de brazos (hasta los codos) y piernas (hasta las rodillas). Esto se debe a la inflamación de la articulación y de las partes extraarticulares (8,12).

El dolor es de ritmo inflamatorio, se caracteriza por ser continuo, persistente y más intenso durante la noche, afectando a la calidad del sueño. Sin embargo, mejora con la actividad física, empeorando con el reposo. Puede asociar rigidez matutina de más de 45 minutos de duración (12,21).

Con el tiempo, el grado de dolor y rigidez aumenta, pudiendo llegar a una grave impotencia funcional, lo que dificulta acciones como elevar los brazos o incorporarse desde una posición de decúbito o sedestación; lo que impide la realización de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (8,12).

En el examen clínico se puede observar una reducción en el rango de movimiento activo y pasivo de elevación de hombros y flexión de cadera (8,12). Aunque la debilidad muscular no es un síntoma característico de PMR, puede ser difícil de evaluar debido a la debilidad subjetiva causada por el dolor y la rigidez. Si el rasgo clínico característico es la debilidad muscular, se deberá ampliar el estudio diagnóstico para descartar otras entidades clínicas como la polimiositis (9,21).

### **1.3.3.2. Sintomatología general**

Un 40-50% de pacientes asocian síntomas no específicos como molestias musculoesqueléticas y síntomas constitucionales: fiebre de bajo grado, malestar, fatiga, anorexia y pérdida de peso, a causa de la inflamación sistémica. Estos síntomas son particularmente comunes en pacientes de edad más avanzada (9,12).

### **1.3.3.3. Síntomas musculoesqueléticos.**

Un 25-50% de los pacientes presentan manifestaciones musculoesqueléticas:

- Síntomas relacionados con la inflamación de estructuras articulares y extraarticulares, causando sinovitis y bursitis de hombro, cadera y cuello.
- Artritis de rodilla y muñecas en un 25-40% de pacientes con PMR y artritis de las articulaciones metacarpofalángicas en 10% de los pacientes. A diferencia de la artritis reumatoide, la artritis relacionada con la polimialgia reumática es asimétrica, no erosiva, seronegativa y clínicamente responde muy bien a bajas dosis de glucocorticoides.
- La inflamación articular y extraarticular puede producir síndromes compresivos como síndrome del túnel carpiano por afectación del nervio mediano, en un 14% de pacientes (9,12, 22).

### **1.3.3.4. RS3PE syndrome:**

El síndrome de sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema con fovea (RS3PE syndrome) es una entidad reumatológica infrecuente, caracterizada por la presencia de tenosinovitis simétrica aguda y edema con fovea en la parte dorsal de manos y pies.

Cuando el Síndrome RS3PE se asocia a PMR el 28% de los casos asocian una condición neoplásica subyacente. Sin embargo, el RS3PE no es específico de PMR, si no que se puede asociar a artritis reumatoide, espondilitis anquilosante o presentarse de forma aislada (9,12).



*Ilustración 2: Tenosinovitis difusa y edema con fóvea en manos a causa de la inflamación de tejidos blandos circundantes, característico del síndrome RS3PE (10).*

### 1.3.3.5. Vasculitis de células gigantes (VCG)

Un 20-30% de pacientes con PMR asocian VCG, por ello, es importante la búsqueda de síntomas y signos de alarma en estos pacientes como dolor de cabeza, claudicación mandibular y alteraciones visuales (21).

<b>Tabla 2. Sintomatología de la polimialgia reumática</b>
Síntomas de nueva aparición con duración > 2 semanas.
Dolor y rigidez bilateral de cuello, hombros y cadera.
Rigidez matutina de $\geq 45$ minutos.
Empeoramiento de la rigidez tras periodos de descanso.
Radiación de dolor desde los hombros a los codos y desde la cadera a las rodillas.
Síntomas sistémicos en alrededor del 40-50% de los pacientes: fatiga, malestar general, anorexia, pérdida de peso, fiebre de bajo grado.
Examen físico característico: reducción del rango de movimiento activo y pasivo, especialmente en hombros, rigidez y dolor con la elevación de hombros o flexión de caderas.
Manifestaciones musculoesqueléticas distales en 25-50% de pacientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edema con fóvea en manos y pies (síndrome RS3PE)</li> <li>- Artritis periférica no erosiva en muñecas, rodillas y articulaciones metacarpofalángicas.</li> <li>- Sinovitis de los pies por lo general ausente.</li> </ul>

*Tabla 2: Resumen de la sintomatología característica de la PMR (12).*

#### **1.3.4. Diagnóstico**

Actualmente no existen biomarcadores serológicos, de imagen u otras pruebas diagnósticas específicas para el diagnóstico de PMR (23).

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas típicas (dolor en cintura escapular y pélvica, asociado con rigidez matutina prolongada), las pruebas de laboratorio que evidencien presencia de inflamación sistémica (como el aumento de VSG y PCR), y la exclusión de otros trastornos similares. Además, las pruebas de imagen y una buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides a dosis bajas ayudan a respaldar aún más el diagnóstico de PMR (16).

##### **1.3.4.1. Criterios de clasificación provisionales para la PMR:**

En 2012 la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR) desarrollaron conjuntamente los Criterios de clasificación provisionales para la polimialgia reumática (Tabla 3). Estos son criterios de clasificación, sus objetivos están orientados, fundamentalmente, al campo de la investigación. Se reporta un 88% de especificidad para diferenciar pacientes con PMR de otras afectaciones de hombro y un 65% de especificidad para diferenciar pacientes con Artritis reumatoides de pacientes con polimialgia reumática. Al añadir criterios ecográficos que demuestren inflamación periarticular la sensibilidad aumenta a un 66% y la especificidad a un 81% (20,24).

Los criterios de clasificación para la polimialgia reumática se deben aplicar en pacientes de 50 años o más que presenten dolor de hombro bilateral de inicio reciente (< 12 semanas) y con evidencia de una respuesta de fase aguda anormal. Estos criterios sólo podrán aplicarse a aquellos pacientes en los que los síntomas no se expliquen mejor con un diagnóstico alternativo (24).

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.**

La escala de puntuación es de 0 a 6 (sin criterios ecográficos) y de 0 a 8 (con criterios ecográficos). En ausencia de diagnósticos alternativos, una puntuación de 4 o más (sin criterios ecográficos) o de 5 o más (con criterios ecográficos) es indicativa de PMR (24).

<b>Tabla 3. Criterios clasificación EULAR/ACR 2012 para PMR</b>	
<b>CRITERIOS CLÍNICOS</b>	<b>PUNTOS</b>
Rigidez matutina de más de 45 minutos	2
Dolor o limitación en cadera	1
Factor Reumatoide o anti CCP negativo	2
Ausencia de otra afección articular	1
<b>CRITERIOS ULTRASONOGRÁFICOS</b>	
Al menos un hombro con bursitis subdeltoidea, tenosinovitis bicipital o sinovitis glenohumeral y al menos una cadera con sinovitis o bursitis trocantérica	1
Ambos hombros con bursitis subdeltoidea, tenosinovitis bicipital o sinovitis glenohumeral	1

*Tabla 3: Criterios de clasificación EULAR/ACR 2012 para la PMR (24).*

#### **1.3.4.2. Parámetros de laboratorio**

No existe una prueba de laboratorio específica que permita confirmar el diagnóstico de PMR con una certeza absoluta. Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos y similares a los de un proceso de inflamación sistémica (16).

Lo más característico es la elevación de reactantes de fase aguda; una velocidad de sedimentación globular (VSG) mayor de 30 o 40 mm/h y una Proteína C reactiva (PCR) mayor de 5 mg/L. Sin embargo, un 1.5-2.2% de pacientes con PMR presentan niveles normales de reactantes de fase aguda (16).

Otros hallazgos de laboratorio de inflamación sistémica son:

- Anemia normocítica.
- Trombocitosis.
- Leucocitosis.
- Elevación de niveles de enzimas hepáticas y fosfatasa alcalina (18).

## **FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.**

Autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos (ACCP), por lo general son negativos en la PMR. En el caso de que fuesen positivos debe de considerarse como diagnóstico alternativo la artritis reumatoide de inicio tardío; teniendo en cuenta que aproximadamente el 10% de la población adulta tiene FR positivo (a títulos bajos normalmente) sin evidencia de artritis reumatoide (11).

Para el diagnóstico de PMR es necesario descartar otras entidades como diagnóstico diferencial, por ello se debe realizar una investigación de laboratorio básica incluyendo: hemograma completo, marcadores inflamatorios, electrolitos, pruebas de función hepática y renal, perfil óseo (vitamina D, calcio, fosfatasa alcalina), electroforesis proteica, creatinina quinasa, marcadores de función tiroidea e inmunoglobulinas como el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (FR, Anti-CCP). Este estudio se puede ampliar dependiendo de los signos y síntomas clínicos del paciente con recuento de otros anticuerpos como ANA y ANCA o pruebas de detección tuberculosis (10,16).

### **1.3.4.3. Imagen**

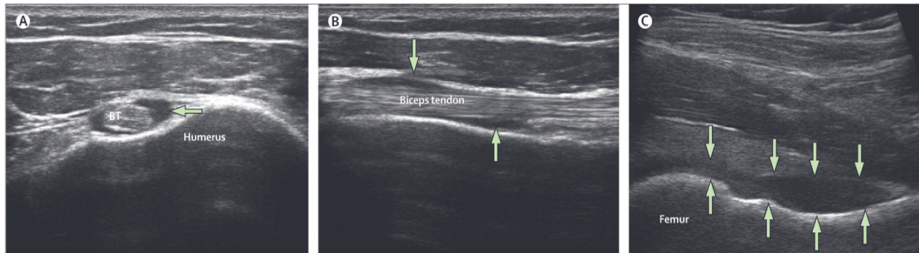
Las técnicas de imagen son una herramienta importante de apoyo diagnóstico, además ayudan a descartar otras entidades como la ACG (18).

#### **1.3.4.3.1. Ecografía**

En la mayoría de los pacientes con PMR se hayan signos ecográficos de inflamación periarticular (25):

- Sinovitis glenohumeral (hombro) y coxofemoral (cadera) (16-20%)
- Bursitis subdeltoidea y subacromial (61-92 %).
- Bursitis trocantérea.
- Tenosinovitis bicipital bilateral (34-100 %).
- En pacientes con RS3PE: tenosinovitis de dedos y dorso de manos y pies.

A pesar de que los hallazgos ecográficos no son específicos de PMR, si acompañan de la clínica típica y la elevación de marcadores de inflamación sistémica, ayudan a diferenciar la PMR de otras entidades no inflamatorias como la lesión del manguito rotador, la capsulitis adhesiva de hombro, la condrocalcinosis... (12).



*Ilustración 3: Ecografía de hombro y cadera en PMR. Ecografía de hombro (A y B) que muestra presencia de líquido (flechas) rodeando el tendón del bíceps (BT) compatible con tenosinovitis (A: eje corto; B: eje largo). El examen de la cadera en el eje longitudinal (C) en un paciente con PMR muestra un derrame (flechas) (9).*

#### **1.3.4.3.2. Resonancia Magnética (RM)**

La RM presenta una mayor sensibilidad como herramienta diagnóstica y una menor variabilidad inter observador que la ecografía; sin embargo, su disponibilidad es menor y los costes son mayores, limitándose su uso en la práctica clínica (16).

Algunos hallazgos frecuentes son:

- Inflamación de estructuras extracapsulares en la cintura pélvica.
- Realce peritendinoso de la cintura pélvica, especialmente de los isquiotibiales, glúteo medio y menor, recto femoral y de los músculos aductores a nivel de la sínfisis púbica (16).
- Inflamación simétrica en el trocánter mayor, acetábulo y en la tuberosidad isquiática, en aproximadamente 64 % de los pacientes con PMR (18).

Los pacientes que presentan esta inflamación extracapsular en los estudios de imagen y además elevación de IL-6 y PCR han mostrado una respuesta particularmente buena al tratamiento con glucocorticoides a dosis bajas (16).

### 1.3.4.3.3. FDG PET-TC

El FDG-PET es útil en el estudio de la PMR, la captación de FDG por las células inflamatorias activadas permite objetivar la presencia de inflamación (aumento de captación) en hombros y caderas, así como en las bursas interespinosas, trocantéricas e isquiáticas (18).

En el 31-60% de pacientes con PMR el FDG-PET revela vasculitis de grandes vasos subclínica (16) Al mismo tiempo permite descartar otras entidades como neoplasias, infecciones u otras enfermedades reumáticas (16).

Es una técnica diagnóstica muy costosa por lo que no se usa de rutina, se puede emplear para la valoración de pacientes con clínica atípica o síntomas refractarios y sospecha de neoplasia oculta o vasculitis (16)(20).



*Ilustración 4: Tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG) con hallazgos de tomografía computarizada (PETCT) en pacientes con polimialgia reumática. (a) Proyección de intensidad máxima que muestra la captación de FDG (flechas) en los hombros, las articulaciones esternoclaviculares y cadera. (b) Vista sagital de PET-TC que muestra la captación (flecha) en las apófisis espinosas en la columna lumbar (18).*

#### 1.3.4.4. Diagnóstico diferencial

Numerosos trastornos pueden imitar el cuadro de PMR, por lo que se deben excluir patologías que afecten a personas mayores de 50 años y que asocien dolor en la cintura escapular (18):

- 1) Artritis reumatoide seronegativa de inicio tardío: se presenta como un cuadro de dolor y rigidez de hombros junto con sintomatología constitucional. Pero la presencia de sinovitis periférica simétrica, FR y ACCP positivos, junto con artritis erosiva y manifestaciones extraarticulares típicas de la AR (nódulos reumatoideos, vasculitis cutánea, serositis) diferencian la AR de la PMR. La artritis periférica relacionada con la PMR es no erosiva, seronegativa y altamente sensible a dosis bajas de glucocorticoides. En un 30% de pacientes diagnosticados inicialmente de PMR, el diagnóstico finalmente se reclasifica como AR de inicio tardío (18)
- 2) RS3PE (Remitting seronegative symmetrical sinovitis with pitting edema): comparte muchas características con la PMR: afectación de personas de edad avanzada, inicio abrupto, manifestaciones simétricas, y la rápida respuesta a dosis bajas de glucocorticoides (22). Es fundamental recordar que RS3PE puede coexistir con PMR (26).
- 3) Espondiloartropatía periférica de inicio tardío (LOPS): Los pacientes con LOPS pueden presentar dolor de ritmo inflamatorio en hombros y cuello, síntomas constitucionales y una marcada elevación de la VSG. La diferencia con PMR es la presencia de oligoartritis asimétrica, el edema asimétrico con fovea de miembros inferiores, una historia familiar de LOPS junto con HLA B27 positivo y una mala respuesta a dosis bajas de glucocorticoides (22).

- 4) Polimiositis (PM): al igual que la PMR los grupos musculares proximales se ven afectados, sin embargo, la presencia de debilidad muscular en lugar de rigidez y dolor es una característica diferencial importante de la polimiositis. Además, la PM suele asociar niveles séricos de enzimas musculares elevados, lo que no es característico de la PMR, junto con la presencia de autoanticuerpos específicos de polimiositis y manifestaciones extramusculares afectando a los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar), piel (dermatomiositis), tracto gastrointestinal y corazón (18).
  
- 5) Condrocálcinosis: la condrocálcinosis se parece a la PMR por la presencia de dolor de extremidades proximales, artritis, y afectación de pacientes de edad avanzada. Las características que inclinan más hacia un diagnóstico de condrocálcinosis incluyen; osteoartritis femorotibial, artritis del tobillo y calcificaciones del tendón (manguito rotador y tendón cuadriceps). Los hallazgos ecográficos permiten diferenciar ambos cuadros, la presencia de bursitis (sugiriendo PMR) y calcificación con bursitis (sugiriendo condrocálcinosis). Sin embargo, no debemos de olvidar, que pacientes con PMR pueden presentar de forma coexistente condrocálcinosis (22).
  
- 6) Toxicidad muscular relacionada con estatinas: se asocia a mialgias y debilidad muscular simétrica de la musculatura proximal, en particular de las extremidades inferiores. Las enzimas musculares suelen estar elevadas y los anticuerpos contra la 3-HMG-CoA reductasa pueden ser positivos. En la mayoría de los casos, es suficiente suspender el fármaco, pero si los síntomas y la elevación de enzimas musculares persisten, está indicada una evaluación para detectar otras causas de miopatía (8).

- 7) Miopatía inducida por esteroides: se caracteriza por la aparición de un debilitamiento progresivo de los grupos musculares proximales (particularmente de la cintura pélvica); no asocia dolor, y se puede acompañar de fatiga y atrofia muscular. Es un efecto adverso del uso de corticoides, y se trata del tipo más común de miopatía secundaria al uso de fármacos. Se ha asociado con más frecuencia al uso de glucocorticoides fluorados, en los pacientes ancianos y en los pacientes que padecen algún tipo de cáncer (27).

<b>Tabla 4. “Red flags” que aumentan la probabilidad de excluir la PMR:</b>
Edad < 60 años.
Comienzo crónico (> 2 meses).
Falta de afectación de hombros.
Falta de rigidez inflamatoria.
Afectación sistémica prominente (pérdida de peso, dolor nocturno, signos
Características de otras enfermedades reumáticas presentes.
Respuesta de fase aguda normal o extremadamente alta.
Ausencia de respuesta al tratamiento con corticoesteroides o respuesta incompleta.
Incapacidad para reducir la dosis de corticoesteroides, o necesidad de corticoterapia prolongada (> 2 años)
Recaídas múltiples tras el tratamiento

*Tabla 4: “Red flags” que aumentan la probabilidad de excluir PMR (28).*

<b>Tabla 5. Diagnóstico diferencial de la PMR</b>
Artritis, miositis y vasculitis inflamatoria
Artritis reumatoide de inicio tardío
Espondiloartropatías seronegativa de inicio tardío
Síndrome RS3PE (Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema)
Vasculitis (Arteritis de células gigantes, vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, que incluye poliangeitis microscópica y poliangeitis granulomatosa)
Lupus eritematoso sistémico (LES)
Miopías inflamatorias (dermatomiositis, polimiositis)
Artritis cristalinas (gota, enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio dihidrato)
Trastornos musculoesqueléticos no inflamatorios
Enfermedad del manguito rotador
Capsulitis adhesiva bilateral
Enfermedad articular degenerativa de la articulación glenohumeral
Fibromialgia
Endocrinopatías, enfermedad del tiroides (hipotiroidismo...), trastornos de la glándula paratiroides.
Infecciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndromes virales (parvovirus B19, VIH, Hepatitis B)</li> <li>- Infecciones micobacterianas, como la tuberculosis.</li> </ul>
Neoplasias como el mieloma múltiple
Otros <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parkinsonismo y otras enfermedades neurológicas</li> <li>- Depresión</li> <li>- Deficiencia de vitamina D</li> <li>- Miopatía inducida por fármacos, como por las estatinas, glucocorticoides.</li> </ul>

*Tabla 5: Diagnóstico diferencial de la polimialgia reumática (12,29).*

### 1.3.5. Tratamiento

#### 1.3.5.1. Glucocorticoides.

Los glucocorticoides son la piedra angular del tratamiento de la PMR. La prednisona es el tratamiento de elección, con la que se logra la resolución sintomática en 24-72 horas. Esta rápida y eficaz respuesta terapéutica es un factor a favor del diagnóstico de PMR (20,30).

Existe evidencia de que las dosis iniciales de prednisona superiores a 10 mg diarios se asocian con menos recaídas y requerimientos de glucocorticoides durante menor tiempo, pero dosis iniciales superiores a 15 mg/día se han relacionado con eventos adversos más frecuentes y dosis acumulativas más altas. (31)

En la práctica clínica, la mayoría de los pacientes con PMR responden a dosis de prednisona de 15 mg/día, algunos pueden requerir hasta 20 mg/día. La falta de respuesta a tales dosis debe hacer sospechar de un diagnóstico diferente al de PMR y se ha de ampliar la búsqueda de otros diagnósticos alternativos (30)

Las recomendaciones EULAR (European League Against Rheumatism) para el manejo de la PMR actualizadas en el año 2015 sugieren que la dosis inicial de glucocorticoides es de 12,5-25 mg/día de prednisona o equivalente y que la duración del tratamiento es de 12-24 meses. Se recomienda reducir gradualmente la dosis de glucocorticoides una vez que se alcanza la dosis mínima efectiva (32).

La mayoría de los pacientes pueden suspender el tratamiento con glucocorticoides entre los seis meses y dos años tras el inicio de los síntomas clínicos, otros pacientes, en particular aquellos que presentan PMR y ACG, requieren una pauta terapéutica de mayor duración (30).

#### **1.3.5.1.1. Manejo del tratamiento crónico con glucocorticoides.**

Los efectos adversos del uso crónico de glucocorticoides incluyen cambios en la piel, en la composición corporal, trastornos oculares, cardiovasculares (como aterosclerosis, hipertensión arterial y arritmias), trastornos gastrointestinales, renales y cambios en el estado de ánimo (8).

Además, el tratamiento prolongado con corticoides aumenta el riesgo de fracturas por debilidad, por lo que se recomienda optimizar la ingesta de vitamina D y calcio en la dieta, en caso de que no fuese suficiente, se ha de administrar suplementos de calcio y vitamina D (20,30).

La terapia con bifosfonatos (como el alendronato o ácido zolendrónico) debe iniciarse como medida preventiva en pacientes con alto riesgo de fracturas por fragilidad (8).

#### **1.3.5.2. Metotrexato (MTX).**

Los efectos secundarios relacionados con los glucocorticoides son una gran preocupación, por lo tanto, el empleo de agentes ahorradores de esteroides es de suma importancia. Las recomendaciones EULAR de 2015 consideran el uso de MTX especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad refractaria, recaída o terapia prolongada, por ejemplo, mujeres con VSG inicial alta, artritis periférica o con presencia de comorbilidades que puedan exacerbarse con el uso de glucocorticoides (16,18, 32).

El MTX reduce el número total de recaídas y la dosis acumulada de glucocorticoides. Sin embargo, la evidencia que respalda el uso de MTX en la PMR es controvertida (16).

### 1.3.5.3. Azatioprina.

Una posible alternativa al MTX, aunque menos estudiada es la azatioprina. Se puede emplear en pacientes que no toleren o hayan presentado efectos adversos secundarios al MTX (8).

### 1.3.5.4. Recomendaciones para el manejo de PMR: EULAR 2015.

Las recomendaciones EULAR (European League Against Rheumatism) para el manejo de polimialgia reumática (32):

- La dosis inicial de prednisona recomendada es de 12,5 – 25 mg/día.
- La duración del tratamiento es de 12-24 meses. Se recomienda reducir gradualmente la dosis de glucocorticoides una vez que se alcanza la dosis mínima efectiva.
- Se recomienda el uso de AINE (antiinflamatorios no esteroideos) en pacientes con síntomas musculoesqueléticos persistentes a pesar de los glucocorticoides o para el control del dolor periarticular.
- Se recomienda el uso de bifosfonatos en pacientes con osteoporosis y alto riesgo de fracturas.
- Se recomienda la monitorización regular de los pacientes durante el tratamiento con glucocorticoides para detectar efectos secundarios y reducir el riesgo de complicaciones.
- Se sugiere el uso de corticoides intraarticulares en pacientes con síntomas localizados y articulaciones inflamadas.
- Se sugiere el uso de metotrexato en pacientes con enfermedad activa o dependencia prolongada de glucocorticoides.
- En pacientes con PMR y síntomas inflamatorios persistentes, se debe considerar la posibilidad de una vasculitis de gran vaso y se debe realizar una evaluación adicional para descartar esta condición.
- Se recomienda una evaluación regular de la respuesta al tratamiento durante los primeros 4-8 semanas de terapia con glucocorticoides. Si los síntomas no mejoran significativamente, se debe considerar una evaluación adicional y/o la posibilidad de otras enfermedades (32).

### **1.3.6. Comorbilidad.**

La comorbilidad en pacientes con PMR constituye un importante problema en su manejo clínico, es relevante para comprender la carga global de esta enfermedad (33). Pueden diferenciarse tres grupos: enfermedad vascular (la más frecuente), cáncer y otras entidades (18).

#### **1.3.6.1. Enfermedad vascular y cardiovascular.**

La asociación de PMR con la enfermedad vascular puede explicarse por la elevación de los niveles de PCR a causa de la inflamación sistémica. Además, la PCR es uno de los biomarcadores independientes asociados a enfermedad cardiovascular (34).

La inflamación vascular en pacientes con PMR se demuestra mediante un aumento de la captación de 18F-FDG en imágenes PET/TC con 18F-FDG, principalmente en la aorta y sus ramas principales. Este hallazgo puede hallarse incluso en pacientes sin signos clínicos de vasculitis, lo que implica la presencia de lesiones inflamatorias subclínicas en las arterias (34).

La comorbilidad vascular en pacientes con PMR consiste en:

- Accidentes cerebrovasculares.
- Infarto de miocardio.
- Enfermedad vascular periférica (18).

El riesgo relativo de enfermedad vascular en pacientes con PMR aumenta a 1.23 en relación con la población general (18).

### **1.3.6.2. Comorbilidad relacionada con el tratamiento**

Los pacientes con PMR presentan un alto riesgo de comorbilidad asociada al tratamiento con corticoides:

- Osteoporosis.
- Fracturas vertebrales, y otro tipo de fracturas.
- Infecciones.
- Cataratas y glaucoma.
- Diabetes.
- Miopatía (18, 33).

### **1.3.6.3. Cáncer**

Se ha relacionado la PMR con un mayor riesgo de padecer neoplasias, entre ellas, destacan: leucemia, linfoma, enfermedades mieloproliferativas y varios tumores sólidos (aparato reproductivo femenino, genitourinario y del sistema nervioso central) (10,35).

### **1.3.6.4. Otras enfermedades:**

Otras posibles patologías asociadas a la PMR son: enfermedad tiroidea (hipotiroidismo) y enfermedad diverticular (35).

#### **1.4. Concepto de vasculitis de células gigantes**

La vasculitis de células gigantes, arteritis de la temporal o arteritis de Horton es una vasculitis granulomatosa que afecta a las arterias de mediano y gran calibre, especialmente a las ramas de la carótida.

Las arterias craneales más comúnmente afectadas son las arterias temporal, oftálmica, ciliar posterior y la vertebral. No obstante, es un proceso sistémico, por lo que puede afectar a arterias en múltiples localizaciones (36). La ACG es la vasculitis sistémica primaria más común del mundo occidental en personas mayores de 50 años (37).

##### **1.4.1. Historia**

La historia de la ACG se remonta a 1350 a.C. gracias a la obra de arte “arpa ciega” presente en la tumba egipcia de Pa-Aton-Em-Heb, en la que podemos visualizar un arpista, al que se le marca una elevación lineal en la región de la Arteria temporal, y se presenta con ojos cerrados e hinchados. (38).

La primera definición clínica de la Arteritis de Células Gigantes fue realizada en 1890 por Jonathan Hutchinson que la describió como “hombre mayor con arterias temporales bilaterales inflamadas” (38).

##### **1.4.2. Epidemiología**

Durante los últimos 25-30 años, se ha descubierto que la ACG es el tipo de vasculitis sistémica más frecuente, sobre todo en Europa y América del norte, con una incidencia de entre 15 y 25 casos por cada 100.000 personas mayores de 50 años (14,36). La incidencia de la ACG aumenta exponencialmente con la edad, alcanzando su punto máximo en el grupo de personas entre 70 y 79 años, así la incidencia se eleva a 29,6 por cada 100.000 personas (38).

## **FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.**

Las mujeres representan el 65-75% de los pacientes de ACG; el riesgo de por vida de ACG en mujeres es del 1% en comparación con el 0,5% en los hombres (36). En los países del norte de Europa, se observó una relación de 3:1 entre mujeres y hombres (14)

La ACG afecta principalmente a personas caucásicas, con una mayor incidencia en los países escandinavos y poblaciones de ascendencia del norte de Europa, sin embargo, es una enfermedad rara en poblaciones asiáticas y negras caribeñas o africanas. En este sentido, en el noroeste de España, la incidencia de ACG aumenta de forma espectacular en personas de 80 años (36).

### **1.4.3. Fisiopatología**

La ACG afecta principalmente a arterias de mediano y gran calibre de las ramas extracraneales de la Aorta. El proceso fisiopatológico se resume a continuación.

#### **1.4.3.1. Daño local:**

En las arterias sanas, el acceso de las células a la túnica adventicia, la media y a la íntima está restringido, esto sirve como mecanismo de defensa contra la inflamación vascular. La vasa vasorum suministra oxígeno y nutrientes exclusivamente a la capa adventicia, el resto de las capas se nutren a través de la luz vascular (39).

Existen células dendríticas en la adventicia de los grandes vasos, cercanas a la lámina elástica externa, formando una red de vigilancia y proporcionando protección inmune. Las células dendríticas en la ACG se activan y maduran al captar antígenos lipopolisacáridos (PAMP: patrón molecular asociado a patógenos) a través de sus receptores TLR 2, TLR 4 y TLR 8 (36).

## FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.

Las células dendríticas activadas liberan citocinas (IL-8, IL-18, IL-6, IL-1 $\beta$ ) para reclutar linfocitos Th0 (CD4 +), activando su diferenciación a linfocitos Th1 y Th17 a través de la síntesis de IL12 e IL23 respectivamente (36).

- Los **linfocitos Th1** liberan interferón gamma, facilitando el reclutamiento de macrófagos.
- Los **linfocitos Th17** liberan IL17 y TNF  $\alpha$ , que favorecen el fenómeno inflamatorio in situ, generan radicales libres de oxígeno, óxido nítrico... (36).

Los macrófagos en la adventicia producen IL-6 e IL-1 $\beta$  (la IL-6 junto con los radicales libres de oxígeno contribuyen a la inflamación y daño vascular tanto local como sistémico). Además, los macrófagos, en la túnica media secretan metaloproteinasas que degradan la lámina elástica interna y dañan a los tejidos adyacentes abriendo una puerta de entrada para las células inflamatorias (36,39).

La concentración de factores de crecimiento como el VEGF y el PDGF se eleva:

- VEGF: genera neoangiogénesis, aumenta la vascularización formando neovasos defectuosos en la adventicia, atraviesan la pared arterial generando una mayor fragilidad de la pared.
- PDGF producido por los miofibroblastos: genera una hiperplasia de la capa íntima y promueve la formación de cicatrices con la consiguiente estenosis y oclusión de la luz vascular.

El interferón gamma además promueve la diferenciación y fusión de macrófagos altamente activados para formar células gigantes multinucleadas que forman parte de los granulomas en la pared vascular.

Finalmente, las células arteriales lesionadas responden al daño a través de una reparación disfuncional que conduce al engrosamiento de la túnica media, oclusión luminal, isquemia y finalmente daño orgánico (36).

**1.4.3.2. Daño sistémico:**

En esta enfermedad también se activan los monocitos circulantes, que se convierten en auténticas “fábricas” productoras de IL-6, la culpable de los síntomas a nivel sistémico típicos de la arteritis de células gigantes (36).

La inflamación sistémica por lo tanto es debida a los altos niveles de IL-1 e IL-6 producidas por monocitos circulantes y macrófagos vasculares, con el consecuente aumento de reactantes de fase aguda (PCR y VSG) (36).

Por tanto, la Arteritis de células gigantes es una enfermedad inflamatoria sistémica con Vasculitis de arterias elásticas (36).

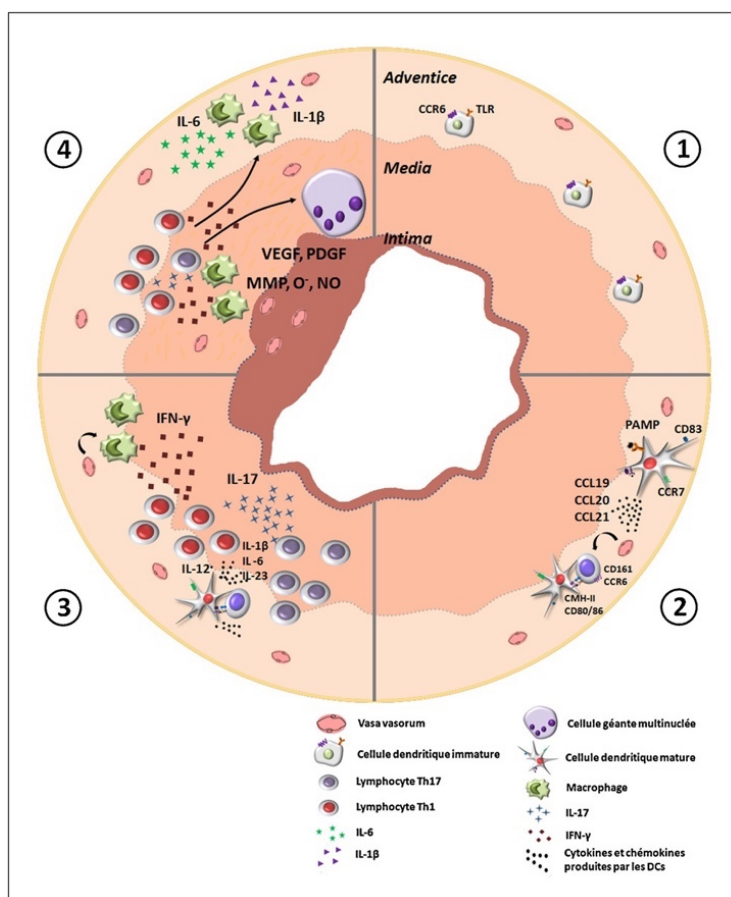


Ilustración 5: Adaptado de: Modelo fisiopatológico de la ACG (40).

## **FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.**

**1. Arteria normal:** las células dendríticas residentes (CD) de la adventicia son inmaduras, y expresan CCR6 y TLRs.

**2. Activación de células dendríticas:** una señal de “Peligro” (PAMP) activa a las células dendríticas, que cambian de morfología, expresan CCR7 y CD83 y producen quimiocinas (CCL19, CCL20 y CCL21) para reclutar y activar células T CD4 a través de la vasavasorum.

**3. Infiltración de linfocitos T oligoclonales y polarización Th1 y Th17.** Las células dendríticas promueven la polarización de linfocitos T en Th1 (en presencia de IL-12) que producen IFN gamma y Th17 (en presencia de IL-1b, IL-6 e IL-23) que producen IL-17. Los macrófagos se infiltran en la adventicia y se activan por las citocinas de los linfocitos, en particular el IFN gamma.

**4. Los macrófagos de la adventicia producen IL-1b e IL-6** responsables de la sintomatología sistémica general de la ACG. En la túnica media, los macrófagos y células gigantes producen factores de crecimiento: VEGF (neoangiogénesis), PDGF responsable de la migración y proliferación de las células del músculo liso (hiperplasia de la íntima), metaloproteasas (MMP), óxido nítrico (NO) y radicales libres de oxígeno que destruyen la túnica media y la lámina elástica interna, provocando finalmente las manifestaciones isquémicas de la ACG (40).

### **1.4.4. Clínica**

Los síntomas en la ACG suelen presentarse de forma progresiva, insidiosa y gradual; aunque en un 20% de los casos aparecen de forma aguda (37).

Las características clínicas típicas de la arteritis de células gigantes, se puede explicar según la localización de la inflamación vascular:

- ACG craneal:
  - o Carótida externa: especialmente la arteria temporal superficial. Arteria occipital y sus ramas.
  - o Carótida interna: las ramas de la arteria oftálmica, como las arterias ciliares posteriores (38,41).

## FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.

- ACG de grandes vasos:
  - Aorta: su afectación también es frecuente, la aorta torácica en el 61 % de casos y la abdominal en el 42 %.
  - Arterias axilares: se afectan en el 39-44 % de casos.
  - Arteria subclavia se afecta en el 39-61 % de casos.
  - La arteria mesentérica y las arterias de las extremidades inferiores se afectan con menor frecuencia, aun así, presentan inflamación en el 10-20% de los casos (38,41).

Los síntomas de la arteritis de células gigantes son muy variados e incluyen:

- Cefalea de inicio agudo o subagudo, constante y generalmente bilateral. Aparece en el 72% de pacientes, pero sólo el 33% de los casos lo hace como síntoma inicial. La cefalea puede variar en intensidad y localización (región ocular, mandibular, en la cara, oído, cuello o generalizada) según progresa la enfermedad. Es característico que los pacientes refieran que el dolor de cabeza difiere de cualquier otra cefalea experimentada previamente. Debe de realizarse un diagnóstico diferencial con: migraña, cefalea en racimos, cefalea punzante y cefalea tensional (37,38).
- Arteria temporal anormal a la exploración física: endurecimiento de la arteria temporal junto con una disminución o ausencia de pulso. Se asocia a sensibilidad en el cuero cabelludo en la región temporal seguido de la occipital, por lo que los pacientes refieren molestias al cepillarse el cabello, colocarse las gafas o al apoyar la cabeza en la almohada (37,38).
- Claudicación mandibular, ocurre hasta en el 50% de los pacientes con ACG, se trata de la aparición de dolor y fatiga del músculo masetero al masticar de forma prolongada o vigorosa. Debe descartarse el trastorno temporomandibular, que, a diferencia de la claudicación, el dolor es mecánico, aparece con cualquier movimiento y no alivia con el reposo, mientras que la claudicación es isquémica y alivia con el reposo (36,42).

## FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.

- La claudicación de la lengua es menos frecuente, pero si está presente, aumenta la probabilidad de ACG (36).
  
- Afectación ocular: se estima que el 15% de pacientes con arteritis de células gigantes experimentan complicaciones oftalmológicas, entre ellas se encuentran:
  - La neuropatía isquémica anterior (NOIA), por la afectación de arterias ciliares posteriores encargadas de irrigar la cabeza del nervio óptico.
  - Ceguera, causada por la inflamación de la arteria central de la retina. La pérdida visual ocurre de forma brusca e indolora, puede ser parcial o completa y unilateral o bilateral. Una vez establecida, es irreversible. En algunos casos se precede de síntomas premonitorios como la amaurosis fugax (perdida transitoria de la visión), visión borrosa, escotomas o diplopía, aunque lo más frecuente es la pérdida de visión sin previo aviso.
  - Oftalmoplejía, debida a la parálisis parcial o completa del nervio oculomotor (III par craneal) o el nervio abducens (VI par craneal) (37).
  
- Inflamación de grandes arterias y sus ramas: en aproximadamente el 20% de los casos aparecen síntomas a causa de la arteritis de arterias de gran calibre:
  - Arteria subclavia y arteria iliaca: claudicación isquémica de brazos y piernas.
  - Arteria renal: hipertensión arterial.
  - Arterias coronarias: angina de pecho.
  - Arteria basilar, arteria vertebral: mareos.
  - Arteria mesentérica: dolor abdominal (29)

## FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.

- Se ha demostrado inflamación de grandes vasos por técnicas de imagen como el PET-TC en aproximadamente un 50 -80% de pacientes asintomáticos. Esto puede derivar en estenosis, disección y aneurismas de las arterias afectadas, con su clínica específica acompañante (29).
  
- Clínica sistémica: otra forma de presentación es únicamente a través de un cuadro de síntomas constitucionales inespecíficos: fiebre, anorexia, pérdida de peso, malestar general, fatiga, sudoración nocturna.
  - o La fiebre suele ser de bajo grado, está presente en el 50% de casos ACG, por lo que ante un cuadro de fiebre de origen desconocido en pacientes mayores de 50 años se ha de descartar la ACG (29,37).

### **1.4.5. Diagnóstico.**

#### **1.4.5.1. Criterios diagnósticos de la ACR/EULAR para la ACG:**

Los criterios diagnósticos de la American College of Rheumatology (ACR) y European League Against Rheumatism (EULAR) para la Arteritis de células gigantes de 2022 (tabla 6) (43).

Estos criterios de clasificación deben aplicarse para clasificar al paciente con arteritis de células gigantes cuando se ha realizado un diagnóstico de vasculitis de mediano o gran vaso. Además, los diagnósticos alternativos que simulan vasculitis deben excluirse antes de aplicar los criterios (43).

<b>Tabla 6. Criterios de clasificación 2022 del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism para la arteritis de células gigantes.</b>	
<b>Requerimiento absoluto:</b>	
Edad $\geq$ 50 años en el momento diagnóstico.	
<b>Criterios clínicos adicionales:</b>	
Rigidez de cuello y hombros por la mañana.	+2
Pérdida visual súbita.	+3
Claudicación mandibular o claudicación de lengua.	+2
Nuevo dolor de cabeza en región temporal.	+2
Sensibilidad del cuero cabelludo.	+2
Examinación anormal de la arteria temporal <sup>1</sup> .	+2
<b>Criterios de laboratorio, imagen y biopsia</b>	
Valor máximo VSG $\geq$ 50 mm/hora o valor máximo PCR $\geq$ 10 mg/litro <sup>2</sup> .	+3
Biopsia de arteria temporal positiva o signo del halo en ecografía de arteria temporal <sup>3</sup> .	+5
Compromiso axilar bilateral <sup>4</sup> .	+2
Actividad en FDG-PET en la aorta <sup>5</sup> .	+2
<ol style="list-style-type: none"> <li>Examen de la arteria temporal que muestra un pulso ausente o disminuido, dolor a la palpación o una apariencia similar a un cordón duro.</li> <li>Valores máximos de la velocidad de sedimentación globular (VSG) o proteína C reactiva (PCR) antes del inicio del tratamiento de vasculitis.</li> <li>Presencia de vasculitis definitiva en la biopsia de la arteria temporal o un signo de halo en la ecografía de la arteria temporal. No existen criterios histopatológicos específicos para definir la vasculitis definitiva en la biopsia de la arteria temporal. La presencia de células gigantes, infiltración de leucocitos mononucleares y fragmentación de la lámina elástica interna se asociaron de forma independiente con la interpretación histopatológica de vasculitis definitiva en la cohorte DCVAS. El signo de halo se define por la presencia de un engrosamiento homogéneo e hipoeoico en la pared en la ecografía.</li> <li>El compromiso axilar bilateral se define como daño luminal (estenosis, oclusión o aneurisma) en la angiografía (tomografía computarizada, resonancia magnética o catéter) o ecografía, signo de halo en la ecografía, o captación de fluorodesoxiglucosa en la tomografía por emisión de positrones (PET).</li> <li>Captación anormal de fluorodesoxiglucosa (FDG) en la pared arterial (por ejemplo, mayor que la captación hepática por inspección visual) en todo el tórax descendente y aorta anormal en la tomografía por emisión de positrones (PET).</li> </ol>	

*Tabla 6: Criterios diagnósticos de Arteritis de células gigantes (ACG) por la American College of Rheumatology (ACR) y European League Against Rheumatism (EULAR) (43).*

Se han de sumar las puntuaciones de 10 ítems, si están presentes. Se necesita una puntuación de  $\geq$  6 puntos para la clasificación de Arteritis de Células Gigantes (43).

#### **1.4.5.2. Parámetros de laboratorio**

El diagnóstico de sospecha es clínico (punto 3.3.4.). En todo paciente con sospecha de ACG se debe realizar una serie de pruebas de laboratorio en las que podemos encontrarnos con:

- Elevación de la VSG y la PCR, como marcadores de inflamación sistémica. Aunque niveles de VSG y PCR dentro de la normalidad no excluyen la ACG, puede ocurrir en un 4-15% de los casos.
- Niveles elevados de interleucina 6 (IL-6).
- Hemograma: anemia normocítica, normocrómica, trombocitosis (como factor de riesgo de eventos isquémicos).
- Otros hallazgos: hipoalbuminemia y fosfatasa alcalina elevada (41,42).

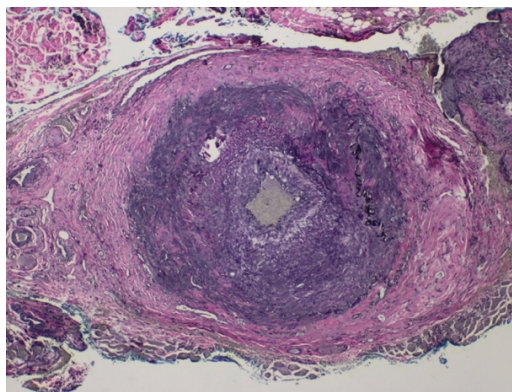
Hasta el momento no se han encontrado biomarcadores sanguíneos específicos para diagnosticar la ACG (44).

#### **1.4.5.3. Biopsia de la arteria temporal y diagnóstico histopatológico.**

El análisis histopatológico de la arteria temporal es el método diagnóstico de referencia de la ACG, gracias a su alta sensibilidad y especificidad (42). Debido al carácter segmentario de la arteritis, la negatividad de la biopsia no excluye el diagnóstico de ACR (41).

Los hallazgos histopatológicos que sugieren ACG en la biopsia:

- Infiltrado inflamatorio transmural de linfocitos T CD4+, macrófagos y presencia de granulomas con células gigantes multinucleadas en la pared vascular. También puede haber polimorfonucleares eosinófilos y neutrófilos.
- Fragmentación de la lámina elástica interna. Hiperplasia intimal.
- Otros hallazgos: trombosis, calcificaciones y necrosis laminar.
- La necrosis fibrinoide no es un hallazgo frecuente (41).



*Ilustración 6: Biopsia de la arteria temporal en la que se demuestra estenosis arterial marcada con tinción gris de la luz arterial y lámina elástica interna rota (tinción de Verhoeff-van Gieson, (aumento de  $\times 40$ ) (42).*

#### **1.4.5.1. Ecografía de la arteria temporal.**

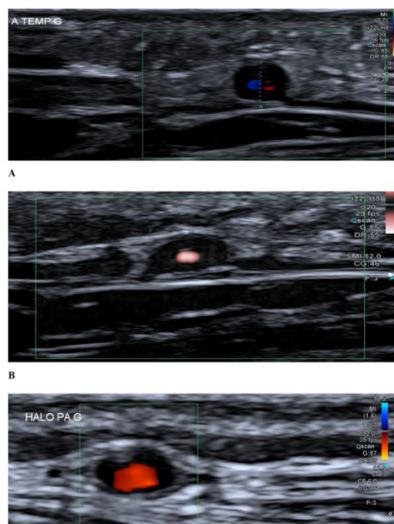
Las recomendaciones de la Liga Europea contra el reumatismo (EULAR) para la obtención de imágenes en la ACG consideran la ecografía de la arteria temporal como el estudio de imagen de primera línea ante la sospecha de ACG (45).

##### **Signo del halo:**

Es la presencia de una banda hipoecogénica y regular en un plano transversal. Este signo representa el infiltrado inflamatorio de la pared vascular. En pacientes con una alta sospecha de ACG, el signo del halo tiene una sensibilidad del 77% y una especificidad del 96% alcanzando el 100% si se presenta bilateralmente (excluye la necesidad de realizar la biopsia de la arteria temporal).

##### **Signo de compresibilidad de la arteria temporal:**

Se trata de la persistencia del signo del halo a pesar de la compresión extrínseca sobre la arteria con el transductor de ultrasonido. Es una variante del signo del halo, con una sensibilidad del 77-79% y una especificidad del 100%.



*Ilustración 7: (Imagen A) Signo de halo en arteria temporal común izquierda, ecografía modo Doppler (imagen B) y en modo de potencia. (Imagen C) Signo de halo en una rama de la arteria temporal izquierda en el mismo paciente en modo Doppler (46).*

#### Otras alteraciones ecográficas:

- Estenosis: mediante análisis con modo Doppler pulsado y Doppler color. En la ACG suelen ser largas, regulares, filiformes y simétricas, a diferencia de las ateromatosas que son cortas, irregulares, calcificadas y asimétricas.
- Oclusiones: ausencia completa del flujo sanguíneo a través de la luz arterial.
- Aneurismas. (46)

#### 1.4.5.1. PET/TAC

El PET/TAC no se considera como técnica de imagen de primera línea para el diagnóstico de la ACG, sin embargo, es útil para evaluar la afectación asintomática de algunas arterias como la aorta ascendente (45), ya que la aortitis está presente en casi la mitad de los pacientes con biopsia de la arteria temporal positiva (45).

El PET/TAC también permite evaluar la extensión de la inflamación sobre los vasos intracraneales, y en las arterias temporales (45).

#### 1.4.6. Tratamiento.

Los objetivos del tratamiento de la ACG son lograr la remisión, mantenerla y prevenir las complicaciones isquémicas agudas (pérdida de visión, ACV...) y los daños a largo plazo a causa de la enfermedad (47).

La ACG es una emergencia médica, por lo que la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) propone que ante una clínica sugestiva de ACG (tabla 7) junto con un aumento en los niveles de PCR o VSG ha de iniciarse un tratamiento de inducción inmediato con glucocorticoides (36,47).

En cuanto al mantenimiento la guía BSR recomienda una reducción gradual de los glucocorticoides durante aproximadamente 1 o 2 años, e ir descendiendo las dosis paulatinamente (36,47).

<b>Tabla 7. Síntomas y hallazgos en el examen clínico claves ante sospecha de ACG.</b>
<b>SÍNTOMAS CLAVE</b>
Cefalea de nueva aparición, persistente localizada a menudo en el área temporal.
Síntomas constitucionales (pérdida de peso > 2 Kg, febrícula, fatiga, sudoración nocturna...)
Claudicación de mandíbula y/o lengua
Síntomas visuales agudos como amaurosis fugaz, pérdida visual aguda, diplopía
Síntomas de la polimialgia reumática
Claudicación de las extremidades
<b>HALLAZGOS DEL EXAMEN CLÍNICO CLAVES</b>
Sensibilidad y/o engrosamiento de las arterias temporales superficiales con o sin pulsación reducida
Sensibilidad del cuero cabelludo
Soplos (particularmente en la axila)
Pulsos reducidos/presión arterial de las extremidades superiores

*Tabla 7: Síntomas y hallazgos del examen clínico claves ante la sospecha de Arteritis de Células Gigantes (36,47).*

### **1.5. Asociación entre la PMR y la ACG.**

La relación entre la PMR y la ACG está firmemente establecida. Existen varios argumentos que sugieren que estas dos entidades pueden pertenecer al mismo espectro de enfermedades, o ser condiciones superpuestas (22).

Ambas enfermedades afectan principalmente a mayores de 50 años y son más comunes en poblaciones de raza blanca.

La etiología de ambas patologías es, pero se han descubierto factores de riesgo genéticos comunes, como la susceptibilidad a los genotipos HLA-DRB1\*01 y HLA-DRB1\*04. También se ha sugerido que la presencia de ciertas infecciones o el uso prolongado de algunos medicamentos pueden aumentar el riesgo de desarrollar estas enfermedades.

En la patogenia de estas enfermedades se ven involucrados tanto el sistema inmunitario innato como al adaptativo (48).

Se estima que alrededor del 16-21% de pacientes con PMR desarrollan ACG; por mientras que entre el 40-60% de los pacientes con ACG desarrollan PMR. La PMR puede aparecer antes, al mismo tiempo o después de la aparición de ACG (30). La PMR es de 3 a 10 veces más frecuente que la ACG (48).

En la práctica clínica, ante la sospecha de PMR, se debe realizar una búsqueda minuciosa de síntomas y signos atribuibles a la ACG, como dolores de cabeza, claudicación intermitente de la mandíbula, hiperestesia del cuero cabelludo y palpación anormal de la arteria temporal. Si se sospecha ACG, es necesaria la obtención de una biopsia de la arteria temporal. Esta prueba también es necesaria en pacientes con PMR que no responden a la terapia de glucocorticoides a dosis bajas (30).

## **2. HIPÓTESIS**

Se espera que la medición de ciertos biomarcadores en pacientes con polimialgia reumática (PMR) (IL-6, IL-8, CXCL2, CXCL9, CXCL10 y CCL2) permitan identificar aquellos con peor evolución de la enfermedad que presenten una resistencia al tratamiento clásico, y permitan identificar a pacientes con mayor probabilidad de progresar a ACG o presentar una ACG subclínica.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. Objetivo principal del proyecto:**

El objetivo principal del presente trabajo es analizar posibles biomarcadores al inicio de la enfermedad en una cohorte de polimialgia reumática y durante el seguimiento tras la introducción de corticoterapia.

### **3.1. Objetivo secundario del proyecto:**

El objetivo secundario del presente trabajo es identificar posibles biomarcadores en aquellos pacientes que tuvieran mala respuesta a glucocorticoides o evolucionaran a arteritis de células gigantes (ACG).

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. Tipo de diseño:**

Para la confección el presente Trabajo de Fin de Grado se realizó un análisis prospectivo de 19 pacientes con PMR (criterios de clasificación 2012 ACR/EULAR) y 19 controles sanos en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitari i Politècnic la Fe de València.

**4.2. Criterios de inclusión:**

- PMR que no haya iniciado tratamiento con glucocorticoides.

**4.3. Criterios de exclusión:**

- PMR que sean manifestaciones de otras enfermedades (Artritis reumatoide...).
- PMR que haya iniciado tratamiento con FAME sintético ni biológicos.

**4.4. Análisis estadístico:**

Para comprobar las asociaciones entre las distintas variables continuas, se llevó a cabo un análisis de correlación de Pearson.

Para analizar la relación de una variable respuesta frente a diferentes variables predictoras, se utilizaron modelos de regresión lineal multivariante dado que trabajamos con variables cuantitativas.

Todos los análisis fueron realizados mediante el software R.

**4.5. Fuentes de datos:**

Los datos clínicos y de tratamiento fueron recogidos a través de la historia clínica electrónica de ORION CLINIC.

Las variables de las diferentes citoquinas (IL-6, IL-8, CXCL2, CXCL9, CXCL10 y CCL2) fueron recogidas a través de técnicas de enzimoimmunoensayo con las muestra biológicas, tanto de las obtenidas de forma prospectiva como de las depositadas en la colección de Reumatología del Biobanco La Fe.

**4.6. Consideraciones éticas:**

Se ha preservado el anonimato y la intimidad de los pacientes que componen este estudio a lo largo de los procesos de recogida y registro de datos, de acuerdo con las condiciones estipuladas en la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

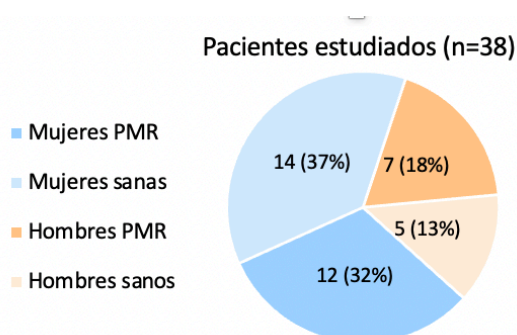
Este estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital, y se ha efectuado siguiendo los principios y recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

## 5. RESULTADOS:

### 5.1. Datos demográficos.

Se analizaron de forma prospectiva, durante 6 meses (tres visitas) las variables de interés de 19 pacientes con PMR y se analizaron de forma transversal en la visita 0 las variables de interés de 19 controles sanos en el Hospital Universitari i Politècnic la Fe de València.

La distribución de los sujetos por sexo fue de una clara predominancia femenina, siendo estudiadas 26 mujeres (12 con PMR y 14 controles sanos) y 12 hombres (7 con PMR y 5 controles sanos). Existiendo por lo tanto una proporción relativamente similar de hombres y mujeres entre el grupo de controles sanos y de pacientes con PMR (Ilustración 8).



*Ilustración 8: Distribución de los pacientes estudiados por sexo.*

- La edad media de los pacientes con PMR fue de 78.89 años +/- 9.6, y la de los controles sanos de 48.68 +/- 8.29 años. Es importante destacar que la PMR es más frecuentes a edades avanzadas, siendo una entidad escasamente diagnosticada por debajo de los 50 años. El hecho de que exista una diferencia consistente con respecto a la edad reduce la homogeneidad de ambos grupos, reduciendo su potencial comparabilidad.

### 5.1. Comparación en visita 0.

En la visita 0 se analizaron los niveles de las variables a estudiar tanto en los controles sanos como en los pacientes con PMR antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides.

Los niveles de citocinas fueron mayores en los sujetos con diagnóstico de PMR en comparación con los controles sanos.

	IL-6	IL-8	CXCL2	CXCL9	CXCL10	CCL2
<b>Controles sanos</b>	0,86 (DS 1,09)	6,38 (DS 4)	20,64 (DS 12,54)	1929,7 (DS 3146,34)	168,31 (DS 298,21)	513,03 (DS 178,2)
<b>PMR visita 0</b>	18,42 (DS 33,25)	10,86 (DS 7,66)	26,58 (DS 13,15)	5492,05 (DS 4862,47)	276,61 (DS 321,53)	463,26 (DS 122,55)

*Tabla 8: Niveles de moléculas estudiadas en controles sanos y en pacientes con PRM en la visita 0.*

### 5.2. Análisis de correlación.

Se realizó un análisis de correlación de Pearson entre las variables estudiadas, observándose una ausencia de correlación relevante entre las mismas (valor absoluto < 0.7) (Ilustración 9).

La quimiocina CXCL 10 (IP 10) es la que presentó una mayor correlación positiva con la quimiocina CXCL9 (MIG) con un valor absoluto de 0,67. Por otra parte, también destacamos una correlación positiva entre IL-8 y CXCL2 (gro alpha) con un valor absoluto de 0,36.

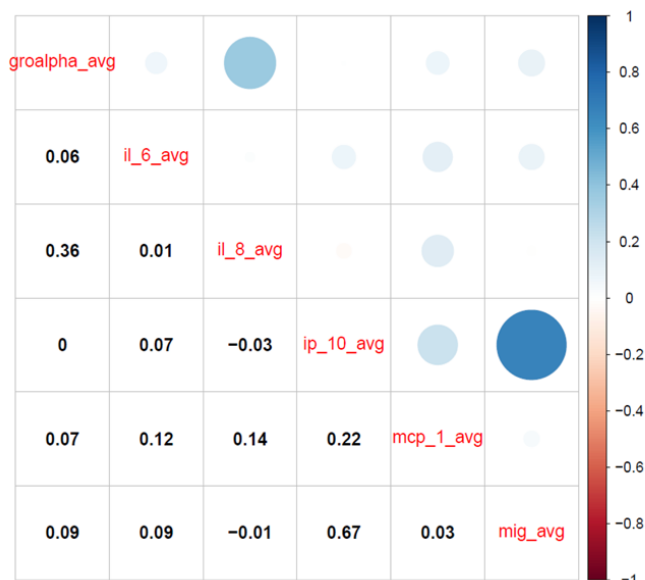


Ilustración 9: Análisis de correlación entre las moléculas estudiadas.

### 5.3. Relación entre la concentración sérica de la variable en función de la edad de individuos y de la presencia de PMR en la visita 0.

Se realizó un modelo multivariante de regresión lineal para cada una de las moléculas con el objetivo de analizar si existen diferencias en cuanto a su concentración sérica en función de la edad de los individuos y la presencia o no de PMR, en la visita 0 de ambos grupos.

#### 5.3.1. IL-6

Se observó un aumento de los niveles de IL-6 estadísticamente significativo (P.valor 0,009) en los pacientes con PMR respecto a los controles sanos (Anexo 1). No se observó diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IL-6 en función de la edad de los individuos.

Variables	Estimado	Error estándar	Límite inferior 95	Límite superior 95	P Valor
Grupo casos	2,004	0,72	0,54	3,467	0,009
Edad	0,016	0,024	-0,034	0,065	0,526

Tabla 9: Concentración de IL-6 en función de la edad y la presencia de PMR en la visita 0.

### 5.3.2. IL-8.

No se observó una relación estadísticamente significativa de los niveles de IL-8 en los pacientes con PMR respecto a la población control. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de IL-8 y la edad de los individuos.

Sin embargo, sí se observó cierta tendencia en los pacientes con PMR de tener niveles de IL-8 más elevados respecto a los controles sanos (Anexo 2).

Variables	Estimado	Error estándar	Límite inferior 95	Límite superior 95	P Valor
Grupo casos	0,839	0,425	-0,025	1,703	0,057
Edad	-0,012	0,014	-0,041	0,017	0,409

Tabla 10: Concentración de IL-8 en función de la edad y la presencia de PMR en la visita 0.

### 5.3.3. CXCL10 (IP10).

No se observó una relación estadísticamente significativa de los niveles de CXCL10 en los pacientes con PMR respecto a la población control. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de CXCL10 y la edad de los individuos.

Variables	Estimado	Error estándar	Límite inferior 95	Límite superior 95	P Valor
Grupo casos	0,726	0,51	-0,31	1,762	0,164
Edad	-0,006	0,017	-0,041	0,029	0,732

Tabla 11: Concentración de CXCL10 en función de la edad y la presencia de PMR en la visita 0.

#### 5.3.4. CXCL9 (MIG).

Se observó un incremento de los niveles de CXCL9 (MIG) estadísticamente significativo en la población de pacientes con PMR respecto a la población control (Anexo 3). Sin embargo, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre la concentración sérica de CXCL9 y la edad de los individuos analizados.

Variables	Estimado	Error estándar	Límite inferior 95	Límite superior 95	P Valor
Grupo casos	1,106	0,502	0,086	2,126	0,034
Edad	0,013	0,017	-0,002	0,047	0,468

Tabla 12: CXCL9 en función de la edad y la presencia de PMR en la visita 0.

#### 5.3.5. CXCL2 (GRO-alpha).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de CXCL2 (GRO-alpha) entre la población de pacientes con PMR y la población control.

Variables	Estimado	Error estándar	Límite inferior 95	Límite superior 95	P Valor
Grupo casos	0,657	0,416	-0,188	1,503	0,123
Edad	-0,013	0,014	-0,041	0,014	0,333

Tabla 13: CXCL2 en función de la edad y la presencia de PMR en visita 0.

#### 5.3.6. CCL2 (MCP1).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de CCL2 (MCP1) entre la población de pacientes con PMR y la población control.

Variables	Estimado	Error estándar	Límite inferior 95	Límite superior 95	P Valor
Grupo casos	-0,185	0,211	-0,613	0,242	0,385
Edad	0,005	0,007	-0,009	0,019	0,472

Tabla 14: CCL2 en función de la edad y la presencia de PMR en visita 0.

#### 5.4. Relación entre concentración sérica de la variable con la dosis de prednisona, la concentración de PCR y la evolución temporal.

Tomando sólo los individuos diagnosticados de PMR (N=19), se analizó si existía alguna relación entre la concentración sérica de la variable de interés con la dosis de prednisona administrada en cada visita, los niveles de PCR en cada visita y la evolución temporal.

##### 5.4.1. IL-6.

Se observó una asociación estadísticamente significativa (P valor <0,001) entre la concentración sérica de IL-6 y los niveles de PCR. A mayores concentraciones de PCR en sangre, encontramos mayores concentraciones de IL-6 (Anexo 4).

Sin embargo, no se observaron diferencias entre los niveles de IL-6 y la dosis de prednisona.

Variables	Estimado	Error estándar	Límite inferior 95	Límite superior 95	P Valor
Visitas seguimiento	-0,079	0,086	-0,248	0,085	0,364
Dosis prednisona (mg/día)	-0,036	0,034	-0,101	0,028	0,291
<b>Log PCR (pg/mL)</b>	<b>0,599</b>	<b>0,118</b>	<b>0,363</b>	<b>0,815</b>	<b>&lt; 0,001</b>

Tabla 15: Concentración de IL6 en función de la dosis de prednisona administrada y los niveles de PCR en cada una de las visitas.

##### 5.4.2. IL-8.

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de PCR y la concentración sérica de IL-8, pero sí una tendencia a elevarse la concentración de IL-8 a medida que se incrementan los niveles de PCR.

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de IL-8 y la dosis de prednisona administrada.

Variables	Estimado	Error estándar	Límite inferior 95	Límite superior 95	P Valor
Visitas seguimiento	0,013	0,042	-0,073	0,095	0,757
Dosis prednisona (mg/día)	-0,011	0,02	-0,051	0,027	0,565
Log PCR (pg/mL)	0,099	0,061	-0,022	0,216	0,111

Tabla 16: Concentración de IL-8 en función de la dosis de prednisona administrada y los niveles de PCR en cada una de las visitas.

#### 5.4.3. CXCL10 (IP10).

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de PCR y la concentración sérica de CXCL10 (IP10), a mayor concentración de PCR mayor concentración de CXCL10 (Anexo 5).

Además, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de CXCL10 en función de la dosis de prednisona administrada, ya que los valores de CXCL10 descienden con el tratamiento (Anexo 6).

Variables	Estimado	Error estándar	Límite inferior 95	Límite superior 95	P Valor
Visitas seguimiento	-0,014	0,04	-0,09	0,065	0,733
Dosis prednisona (mg/día)	-0,04	0,019	-0,076	-0,003	0,037
Log PCR (pg/mL)	0,277	0,057	0,166	0,388	< 0,001

Tabla 17: Concentración de CXCL10 en función de la dosis de prednisona administrada y los niveles de PCR en cada una de las visitas.

#### 5.4.4. CXCL9 (MIG).

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de CXCL9 (MIG) y la concentración sérica de PCR (Anexo 7).

No se observaron diferencias en los niveles de CXCL9 en función de la dosis de prednisona administrada, a pesar de que parece haber una tendencia similar a la observada con CXCL10, donde a mayores dosis de prednisona administrada más descienden los niveles de CXCL9 (Anexo 8).

Variables	Estimado	Error estándar	Límite inferior 95	Límite superior 95	P Valor
Visitas seguimiento	-0,016	0,043	-0,1	0,068	0,708
Dosis prednisona (mg/día)	-0,033	0,02	-0,073	-0,007	0,097
<b>Log PCR (pg/mL)</b>	<b>0,275</b>	<b>0,062</b>	<b>0,143</b>	<b>0,399</b>	<b>&lt; 0,001</b>

Tabla 18: Concentración de CXCL9 en función de la dosis de prednisona administrada y los niveles de PCR en cada una de las visitas.

#### 5.4.5. CXCL2 (GRO-alpha)

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de CXCL2 y la concentración sérica de PCR (Anexo 9).

Sin embargo, no se observaron diferencias significativas estadísticamente en los niveles de CXCL2 y las dosis de prednisona administrada.

Variables	Estimado	Error estándar	Límite inferior 95	Límite superior 95	P Valor
Visitas seguimiento	-0,027	0,029	-0,084	0,029	0,352
Dosis prednisona (mg/día)	-0,004	0,014	-0,03	0,023	0,798
<b>Log PCR (pg/mL)</b>	<b>0,122</b>	<b>0,042</b>	<b>0,041</b>	<b>0,203</b>	<b>0,006</b>

Tabla 19: Concentración de CXCL2 (Gro-alpha) en función de la dosis de prednisona administrada y los niveles de PCR en cada una de las visitas.

#### 5.4.6. CCL2 (MCP1).

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de CCL2 y los de PCR o la dosis administrada de prednisona.

Sin embargo, sí que se observó una asociación estadísticamente significativa entre el aumento de los niveles séricos de CCL2 (MCP1) y las visitas de seguimiento, a mayor tiempo de evolución, a pesar del tratamiento con prednisona, los niveles de CCL2 aumentaron (Anexo 10).

Variables	Estimado	Error estándar	Límite inferior 95	Límite superior 95	P Valor
Visitas seguimiento	0,055	0,022	0,012	0,1	0,017
Dosis prednisona (mg/día)	-0,012	0,01	-0,031	0,008	0,249
Log PCR (pg/mL)	0,024	0,032	-0,038	0,088	0,463

*Tabla 20: Concentración de CCL2 (MCP1) en función de la dosis de prednisona administrada y los niveles de PCR en cada una de las visitas.*

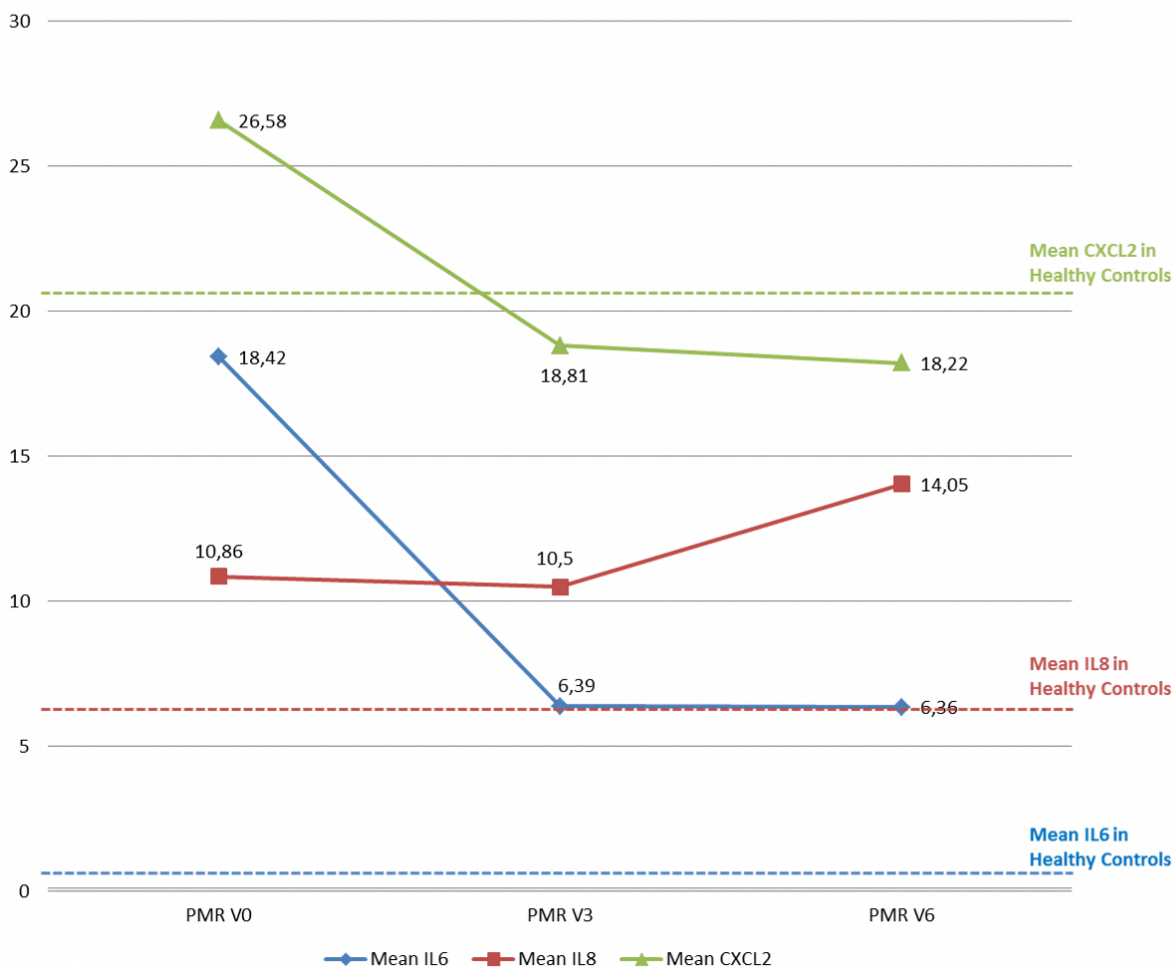
### 5.5. Valores de las citocinas en las diferentes visitas.

Se realizó un seguimiento de los valores de las variables a largo de tres visitas de seguimiento (V0, V2 (3 meses) y V3 (6 meses)) de los pacientes con PMR y se compararon con la media de cada variable en los controles sanos en la visita 0.

Todas las citocinas a excepción de CCL2 presentaron niveles superiores en los pacientes con PMR en contraste con los controles sanos.

También se observó el patrón de los niveles séricos de cada molécula a lo largo de las visitas de control bajo la influencia del tratamiento con prednisona (Ilustración 10 e Ilustración 11).

- Los niveles de CXCL2, IL-6, CXCL10 presentaron una tendencia a disminuir a lo largo de las visitas de seguimiento.
- Los niveles de IL-8 y CXCL9 primero disminuyeron (desde V0 a V1) y luego presentaron un leve ascenso (desde V1 a V2).
- Los niveles de CCL2 sin embargo presentaron una tendencia a aumentar a lo largo de las visitas de seguimiento.



*Ilustración 10: Análisis de niveles de CXCL2, IL-8 e IL-6 de pacientes con PMR a lo largo de las visitas en comparación con la media de los niveles de CXCL2, IL-8 e IL-6 de controles sanos.*

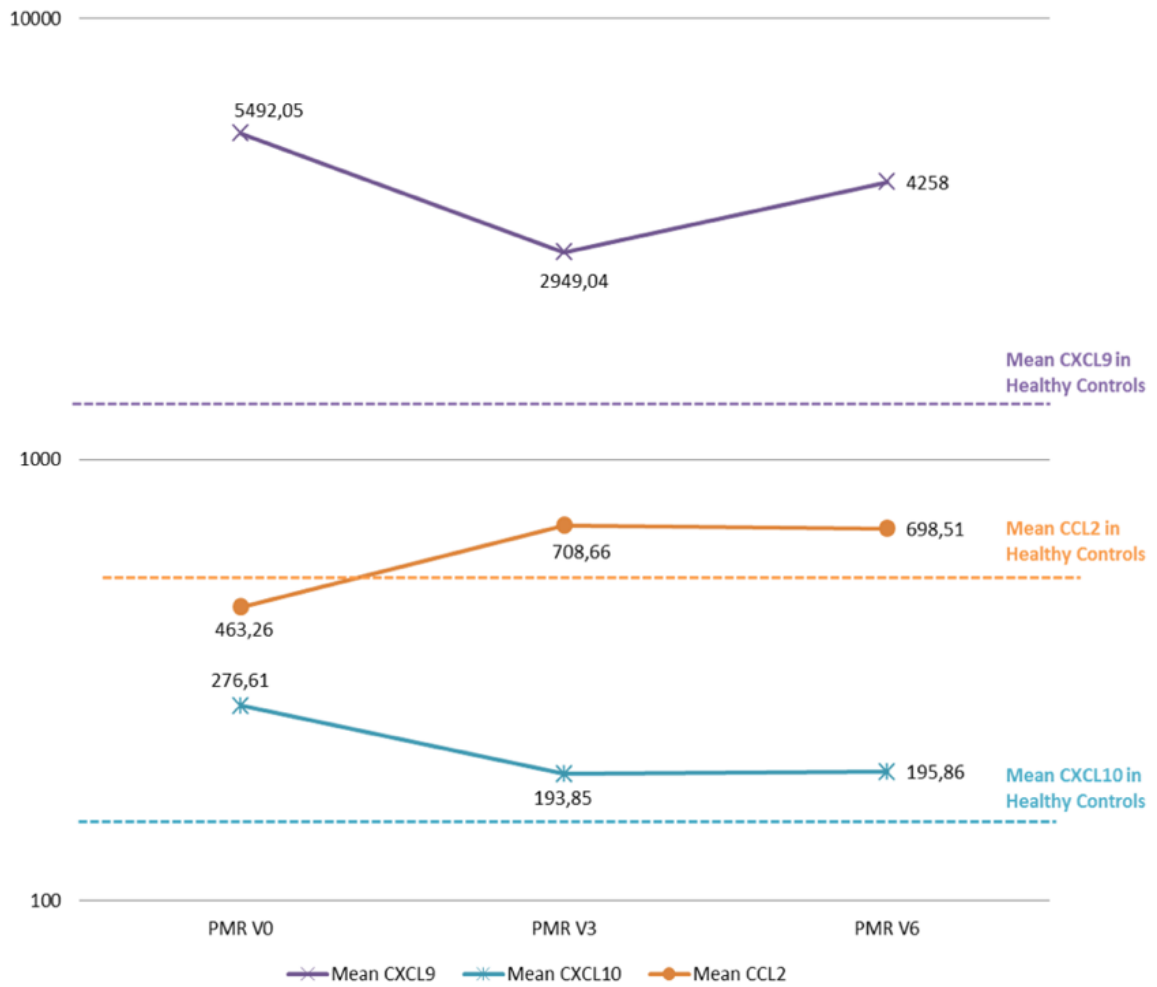


Ilustración 11: Análisis de niveles de CXCL9, CCL2 e CXCL10 de pacientes con PMR a lo largo de las visitas en comparación con la media de los niveles de CXCL9, CCL2 e CXCL10 de controles sanos.

## 6. DISCUSIÓN

La Polimialgia Reumática es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica común en personas mayores de 50 años.

Es frecuente que los pacientes con PMR presenten elevación de reactantes de fase aguda y cambios en pruebas de imagen como la presencia de bursitis subacromiosubdeltoidea evidenciada por ecografía, por lo que su diagnóstico se basa en criterios clínicos, analíticos y de imagen, ya que no existe una prueba específica para confirmarla.

Múltiples hipótesis han sido formuladas sobre la etiología de la PMR, desde su posible relación con diferentes microorganismos dado su marcado carácter estacional, hasta las variaciones genéticas como el HLA-DR4.

El tratamiento de la PMR generalmente se basa en el uso de glucocorticoides a dosis bajas (10-20 mg/día de prednisona), mientras que algunos pacientes responden rápidamente al tratamiento, otros presentan pueden presentar resistencias o dependencia a ellos.

En este estudio prospectivo se evaluaron los niveles séricos de 6 biomarcadores en 19 pacientes con PMR comparándolos con los de 19 controles sanos, así como la evolución de las variables en el grupo PMR durante tres visitas (visita 0, visita 1 a los 3 meses y visita 2 a los 6 meses) ante la influencia del tratamiento con prednisona. Las variables que se estudiaron fueron los niveles séricos de las siguientes citocinas: IL-6, IL-8, CXCL2, CXCL9, CXCL10 y CCL2.

Pese a que la fisiopatología de la PMR sigue siendo en gran parte desconocida, se sabe que hay una activación fundamental de dos ejes inmunológicos: el eje de la IL-6 e IL-17 y el eje de la IL-12 y el IFN gamma, los cuales están implicados en el desarrollo y mantenimiento de la actividad inflamatoria a través de la promoción de

## **FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.**

la diferenciación de los linfocitos Th17 y Th1 y la consiguiente producción de citoquinas proinflamatoria.

Por lo tanto, se espera que los niveles de biomarcadores séricos sean más elevados en los pacientes con PMR en comparación con los controles sanos. En nuestro estudio, se observó que todas las variables estudiadas expresan niveles séricos significativamente mayores en los pacientes con PMR, tal y como se muestra en la Ilustración 10 e Ilustración 11.

La posibilidad de disponer de biomarcadores específicos para el diagnóstico de la PMR, así como de biomarcadores pronósticos que evalúen la respuesta al tratamiento y progresión de la enfermedad permitiría cambiar el paradigma de la práctica clínica y tratar a los pacientes de una forma más individualizada.

Por ejemplo, en el estudio de Yuji Hirano (49) se demostró que la normalización de los niveles de PCR en el primer mes tras el inicio del tratamiento con corticoides en pacientes con PMR predice una futura remisión de la enfermedad sin necesidad de terapia glucocorticóide. Además, estudios previos enfocados en la búsqueda de factores pronósticos de recaída y remisión en pacientes con PMR tratados con glucocorticoides demostraron que niveles iniciales elevados de PCR se asocian con una duración de tratamiento más prolongada y mayores tasas de recaídas (50).

Uno de los objetivos secundarios de nuestro estudio fue identificar nuevos biomarcadores de respuesta al tratamiento con corticoides. Para ello, llevamos a cabo un seguimiento prospectivo de las variables analizadas con la intención de definir el papel de las citocinas en el caso de que algún paciente hubiese sido definido como corticorefractario o corticodependiente. Sin embargo, todos los pacientes mostraron una excelente respuesta al tratamiento clásico a lo largo del seguimiento.

## **FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.**

En nuestro estudio, encontramos una correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles séricos de PCR y los de IL-6, CXCL2, CXCL9, y CXCL10.

Además, esperamos observar un descenso de los niveles séricos de las variables estudiadas a lo largo de las visitas como respuesta al tratamiento con prednisona. En este sentido, se observó una reducción de los niveles de IL-6, CXCL10 y CXCL2, IL-8 a lo largo del seguimiento.

En cuanto a las posibles implicaciones clínicas de estos hallazgos, pese a que ninguno de los pacientes evolucionó de forma desfavorable, podría establecer un marcador pronóstico de respuesta al tratamiento en pacientes con PMR. Este hecho, podría permitir una estratificación de los pacientes en función de su pronóstico y adaptar la terapia de forma personalizada, mejorando la eficacia y reduciendo el riesgo de efectos secundarios asociados a un tratamiento prolongado con corticoides.

Paradójicamente, a pesar del tratamiento con prednisona, observamos un aumento progresivo de los niveles de CCL2 en nuestro estudio. Este efecto puede explicarse como una respuesta al tratamiento con corticoides, ya que al inhibir este reclutamiento celular que produce CCL2, el propio organismo sintetiza más CCL2 para intentar fomentar la inflamación celular.

La quimiocina CCL2 es conocida por su capacidad de quimioatracción en monocitos y macrófagos. Se ha visto implicada en otras enfermedades reumatológicas, como en la artritis reumatoide, la psoriasis, la aterosclerosis, o en el cáncer (7).

Dado que todos los pacientes con PMR en nuestro estudio respondieron adecuadamente al tratamiento, sin recaídas, dependencia de corticoides ni progreso a ACG, cabe preguntarse si la elevación progresiva de los niveles de CCL2 podrían monitorizarse como un posible marcador de pronóstico favorable en

## **FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.**

pacientes con PMR. No obstante, se requieren estudios más específicos para determinar el papel exacto de esta citocina en PMR, ya que en nuestro estudio no podemos comparar estos resultados con pacientes que no hayan respondido de forma adecuada al tratamiento.

La ACG es una vasculitis de gran vaso que puede presentarse con una amplia gama de síntomas, cefalea, claudicación mandibular, sintomatología visual o clínica puramente sistémica como fiebre y pérdida de peso.

Al igual que la PMR, no dispone de un marcador específico de enfermedad, pero técnicas más avanzadas, como la ecografía vascular o la tomografía por emisión de positrones, han mejorado su diagnóstico. La ACG es una entidad relacionada con la PMR, de hecho, se estima que una cuarta parte de los pacientes con diagnóstico reciente de PMR también presentan una ACG subclínica.

En nuestro estudio, uno de los objetivos secundarios fue identificar a aquellos pacientes con PMR que evolucionaron a ACG o que tenían una ACG subclínica. De nuevo, pretendíamos definir el papel de las distintas citoquinas analizadas como posibles biomarcadores de ACG subclínica. Sin embargo, durante el seguimiento, todos los pacientes presentaron una buena evolución clínica y ninguno fue finalmente diagnosticado de ACG.

En general, aunque este estudio proporciona información útil sobre las citoquinas en pacientes con PMR, hay limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados y considerar su aplicación clínica:

- El tamaño de la muestra: el estudio incluyó a solo 19 pacientes con PMR y 19 controles sanos, lo que puede limitar la generalización de los resultados a una población más amplia.
- Selección de pacientes: el estudio incluyó solo pacientes con PMR que no habían iniciado tratamiento con glucocorticoides FAMES sintético o

## FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.

biológicos y que no tenían enfermedades reumatológicas, por lo tanto, los resultados pueden no ser generalizables a pacientes con PMR que hayan recibido tratamiento previo o que tengan otras enfermedades reumatológicas. Además, los controles tuvieron una media de edad de 48.69 años, inferior a la edad en la que suele diagnosticarse la PMR y la ACG.

- Diseño del estudio: el estudio prospectivo solamente se ha centrado en el análisis de citoquinas en suero y plasma. Otros factores, como la evaluación clínica y las imágenes radiológicas pueden ser importantes para la evolución de la actividad de la enfermedad y su evolución.
- Análisis estadístico: aunque el análisis de correlación de Pearson y los modelos de regresión lineal multivariante pueden ser útiles para explorar las relaciones entre las variables, no proporcionan información sobre la causalidad.
- Fuentes de datos: los datos se obtuvieron a través de la historia clínica electrónica y de muestras biológicas. Puede haber limitaciones en la calidad de los datos o la variabilidad en la forma en que se recopilaron.

A pesar de estos hallazgos prometedores, se necesitan nuevos estudios más amplios y específicos para confirmar estos resultados y obtener más información sobre la fisiopatología de la PMR. Se espera que futuros estudios puedan proporcionar biomarcadores más precisos para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la enfermedad, así como mejorar el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes.

## 7. CONCLUSIONES

Después de analizar los resultados obtenidos en el estudio, se pueden establecer las siguientes conclusiones:

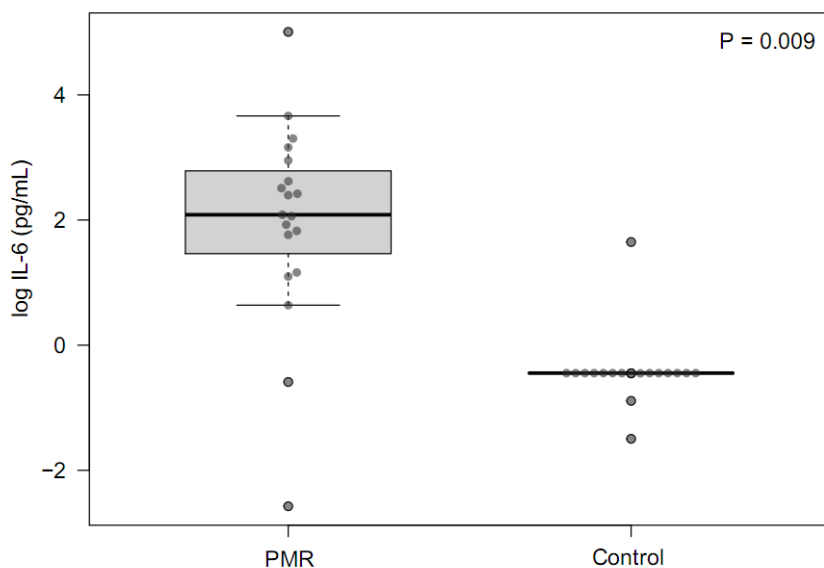
1. Los niveles de citocinas proinflamatorias son más elevados en los pacientes con PMR en comparación con los controles sanos.
2. No existe una correlación relevante entre las variables estudiadas.
3. La quimiocina CXCL10 presenta una mayor correlación positiva con la quimiocina CXCL9 y la IL-8 con CXCL2.
4. Los pacientes con PMR tienden a tener niveles más elevados de IL-8 en comparación con los controles sanos, aunque no se observen diferencias estadísticamente significativas.
5. Existe una asociación estadísticamente significativa entre IL-6, CXCL10 y CXCL9 y los niveles de PCR en pacientes con PMR.
6. Dada la buena evolución de los pacientes con el tratamiento clásico, no fue posible identificar biomarcadores predictores de fallo al tratamiento.
7. Ninguno de los pacientes se diagnosticó de arteritis de células gigantes, por lo que no fue posible identificar biomarcadores diagnósticos de la misma.

Estas conclusiones pueden ser útiles para futuros estudios y tratamientos de la PMR.

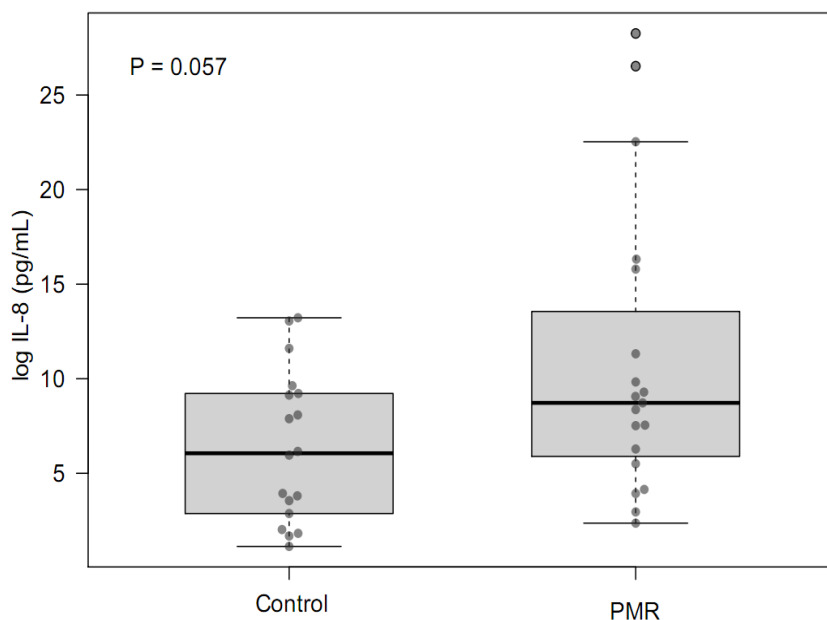
## 8. ÍNDICE DE ABREVIACIONES:

- **PMR:** Polimialgia reumática.
- **ACG:** Arteritis de células gigantes.
- **PET:** Tomografía por emisión de positrones.
- **RM:** Resonancia Magnética.
- **IL:** Interleucina.
- **TNF:** Factor de necrosis tumoral.
- **VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular.
- **DAMPs:** Patrones moleculares asociados a daño.
- **PAMPs:** Patrones moleculares asociados a patógenos.
- **IFN:** Interferón.
- **VSG:** Velocidad de sedimentación globular.
- **PCR:** Proteína C reactiva.
- **FR:** Factor Reumatoide.
- **ACCP:** Anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos.
- **AR:** Artritis reumatoide
- **LOPS:** Espondiloartropatía periférica de inicio tardío.
- **MTX:** Metotrexato.
- **PM:** Polimiositis
- **ANA:** Anticuerpos antinucleares.
- **HLA:** Antígeno leucocitario humano.
- **EULAR:** European League Against Rheumatism.
- **SAA:** Amiloide sérico A.
- **TGF- $\beta$ :** Factor de crecimiento transformante beta
- **Th17:** Células T colaboradoras 17.
- **Treg:** Células T reguladoras.
- **RANKL:** receptor activador del ligando del factor nuclear kB.
- **VEGF:** factor de crecimiento endotelial vascular.

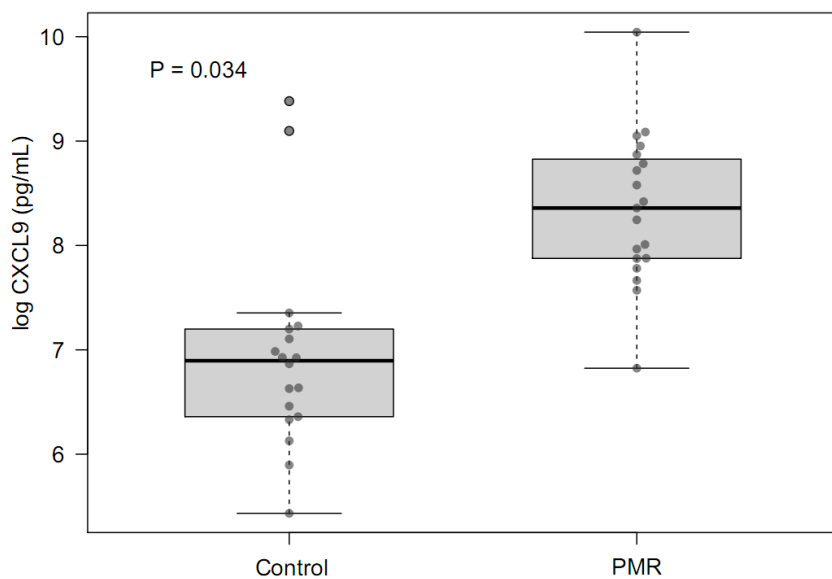
## 9. ANEXOS



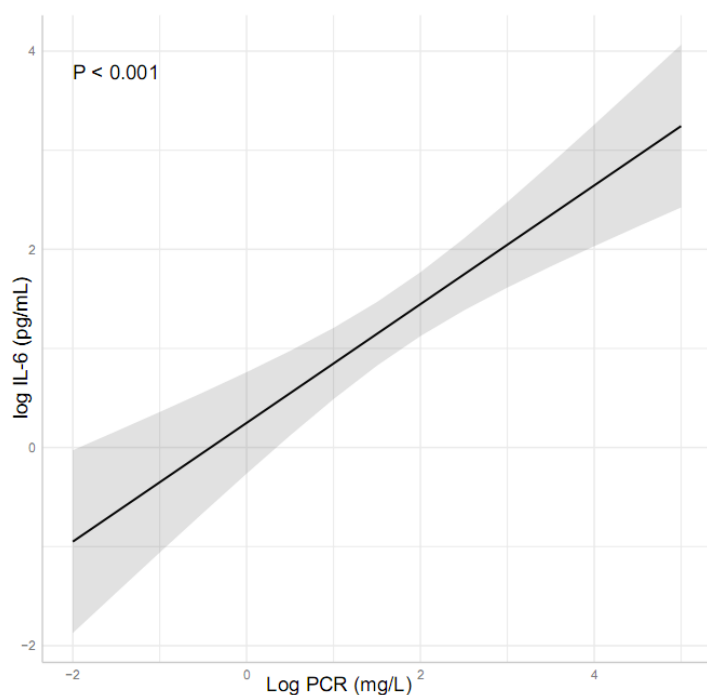
**ANEXO 1.** Diagrama de caja y bigotes que muestra niveles de IL-6 más elevados en pacientes con PMR en comparación con los del grupo control sano.



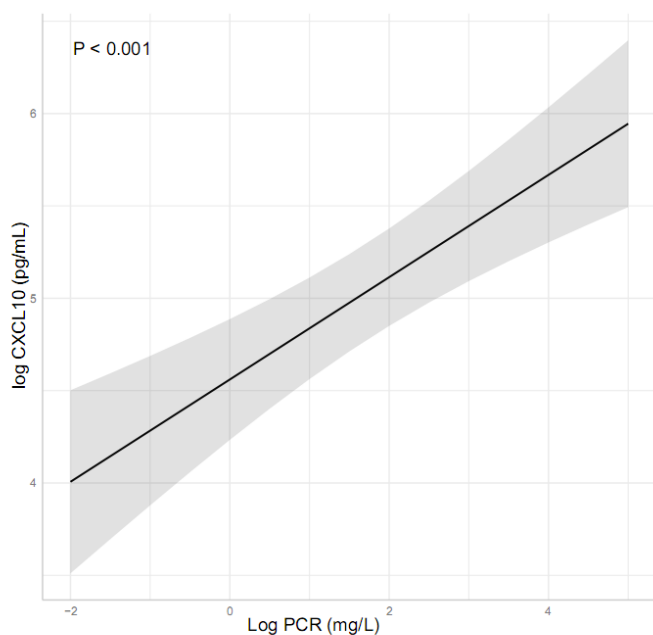
**ANEXO 2.** Diagrama de caja y bigotes que muestra niveles de IL-8 más elevados en pacientes con PMR en comparación con los del grupo control sano.



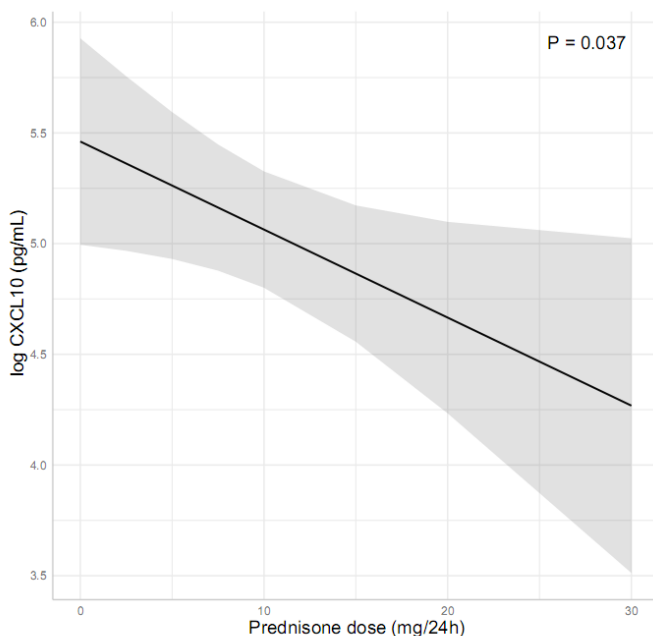
**ANEXO 3.** Diagrama de caja y bigotes que muestra niveles de CXCL9 más elevados en pacientes con PMR en comparación con los del grupo control sano.



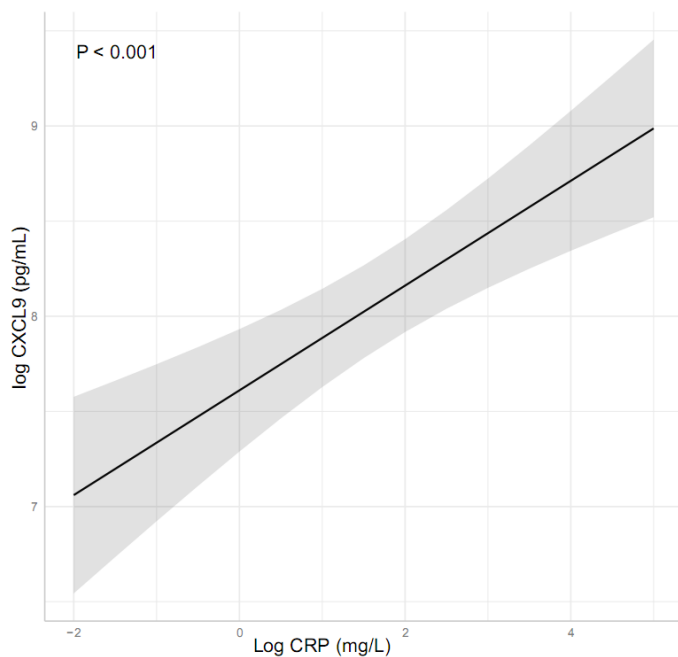
**ANEXO 4.** Gráfica en la que se muestra una relación directa entre niveles de PCR y de IL-6.



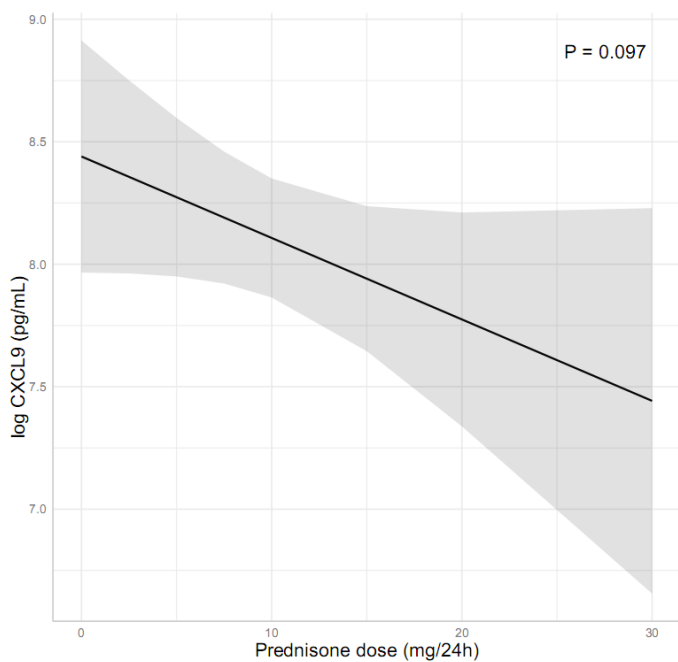
**Anexo 5.** Gráfica que muestra una relación directamente proporcional entre niveles de CXCL 10 (IP10) y los niveles de PCR.



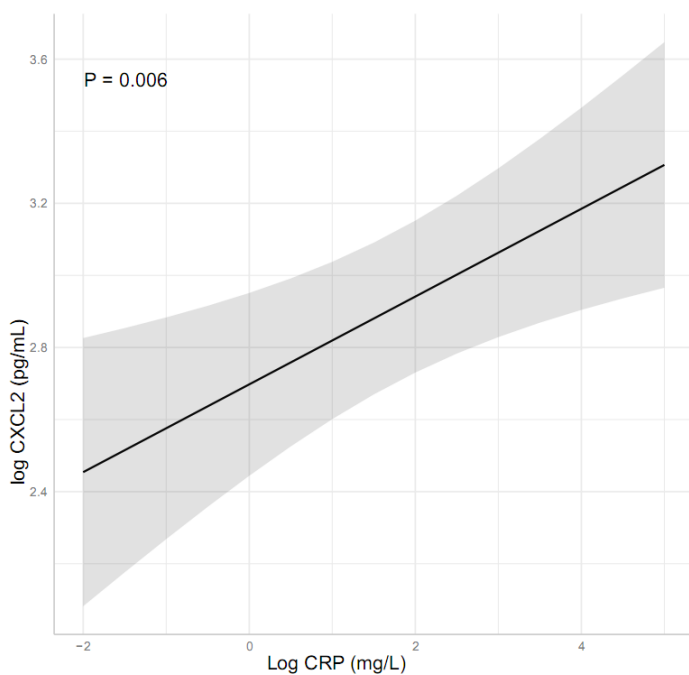
**ANEXO 6.** Gráfica que muestra una relación inversamente proporcional entre niveles de CXCL 10 (IP10) y dosis de prednisona (mg/24 h).



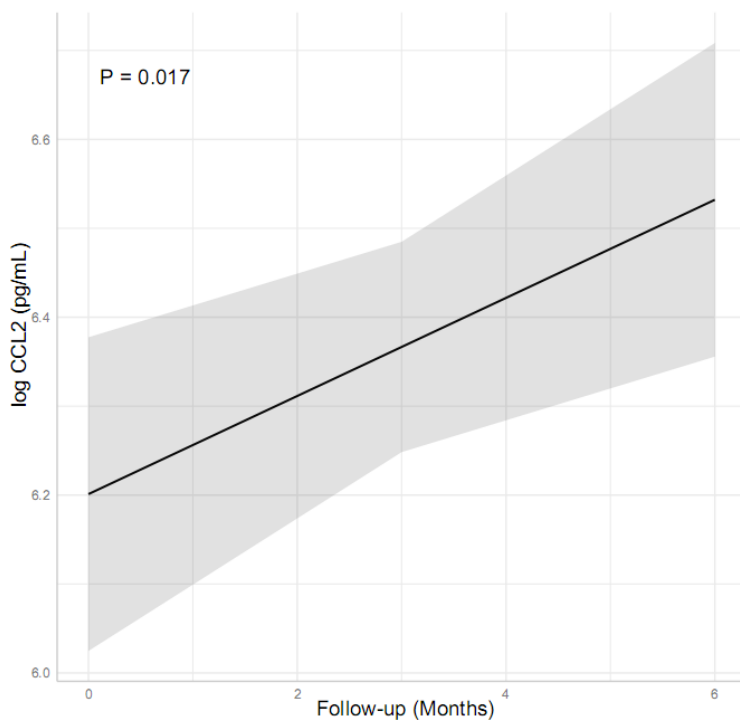
**Anexo 7.** Gráfica que muestra una relación directamente proporcional entre niveles de CXCL 9 y los niveles de PCR.



**Anexo 8.** Gráfica que muestra una relación inversamente proporcional entre niveles de CXCL 9 y la dosis de prednisona (mg/24 h).



**Anexo 9.** Gráfica que muestra una relación directamente proporcional entre niveles de CXCL2 y los niveles de PCR.



**Anexo 10.** Gráfica que muestra una relación directamente proporcional entre niveles de CCL2 y el tiempo de evolución de los pacientes (meses).

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med.* 2018 Feb 1;243(3):213–21.
2. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. Vol. 8, *Advanced Science*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
3. Tokunaga R, Zhang W, Naseem M, Puccini A, Berger MD, Soni S, et al. Anti-tumor Treatment Immune pathway CXCL9, CXCL10, CXCL11/CXCR3 axis for immune activation-a target for novel cancer therapy CXCL9, CXCL10, CXCL11/CXCR3 axis for immune activation-a target for novel cancer therapy.
4. Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, Amaral FA. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. Vol. 10, *Expert Review of Clinical Immunology*. Expert Reviews Ltd.; 2014. p. 593–619.
5. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018 Aug 1;10(8).
6. Sawant K v., Sepuru KM, Lowry E, Penaranda B, Frevert CW, Garofalo RP, et al. Neutrophil recruitment by chemokines Cxcl1/KC and Cxcl2/MIP2: Role of Cxcr2 activation and glycosaminoglycan interactions. *J Leukoc Biol.* 2021 Apr 1;109(4):777–91.
7. Moadab F, Khorramdelazad H, Abbasifard M. Role of CCL2/CCR2 axis in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: Latest evidence and therapeutic approaches. Vol. 269, *Life Sciences*. Elsevier Inc.; 2021.
8. Mahmood S bin, Nelson E, Padniewski J, Nasr R. Polymyalgia rheumatica: An updated review. *Cleve Clin J Med.* 2020 Sep 1;87(9):549–56.
9. Kermani TA, Warrington KJ. Polymyalgia rheumatica. In: *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2013. p. 63–72.
10. Gazitt T, Zisman D, Gardner G. Polymyalgia Rheumatica: a Common Disease in Seniors. Vol. 22, *Current Rheumatology Reports*. Springer; 2020.
11. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other

- inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):633–9.
12. Matteson EL, Dejaco C. Polymyalgia Rheumatica. Vol. 166, *Annals of internal medicine.* 2017. p. ITC65–80.
  13. Sharma A, Mohammad A, Turesson C. Incidence and prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. Vol. 50, *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* W.B. Saunders; 2020. p. 1040–8.
  14. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Filloo JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Vol. 61, *Arthritis Care and Research.* 2009. p. 1454–61.
  15. Guggino G, Ferrante A, Macaluso F, Triolo G, Ciccia F. Pathogenesis of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo.* 2018 Mar 27;70(1):10–7.
  16. Camellino D, Giusti A, Girasole G, Bianchi G, Dejaco C. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Polymyalgia Rheumatica. Vol. 36, *Drugs and Aging.* Springer International Publishing; 2019. p. 1015–26.
  17. Carvajal Alegria G, Boukhlal S, Cornec D, Devauchelle-Pensec V. The pathophysiology of polymyalgia rheumatica, small pieces of a big puzzle. Vol. 19, *Autoimmunity Reviews.* Elsevier B.V.; 2020.
  18. Lundberg IE, Sharma A, Turesson C, Mohammad AJ. An update on polymyalgia rheumatica. *Journal of Internal Medicine.* John Wiley and Sons Inc; 2022.
  19. Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? Vol. 71, *Ageing Research Reviews.* Elsevier Ireland Ltd; 2021.
  20. García Arias RL, Gutiérrez JM, Díaz MC, Fernández-Ávila DG. Polymyalgia rheumatica. Vol. 22, *Revista Colombiana de Reumatología.* Asociacion Colombiana de Reumatología; 2015. p. 104–9.
  21. Michet CJ, Matteson EL. Polymyalgia rheumatica. Vol. 336, *BMJ.* 2008. p. 765–9.
  22. Soubrier M, Dubost JJ, Ristori JM. Polymyalgia rheumatica: diagnosis and treatment. Vol. 73, *Joint Bone Spine.* 2006. p. 599–605.

23. Kobayashi K, Nakagomi D, Kobayashi Y, Ajima C, Hanai S, Koyama K, et al. Ultrasound of shoulder and knee improves the accuracy of the 2012 EULAR/ACR provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2022 Mar 1;61(3):1185–94.
24. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71(4):484–92.
25. Possemato N, Salvarani C, Pipitone N. Imaging in polymyalgia rheumatica. *Reumatismo*. 2018;70(1):51–8.
26. Tarasiuk-Stanislawek K, Dumusc A, Favrat B, Kokkinakis I. Idiopathic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome mimicking symptoms of polymyalgia rheumatica: a case report. *J Med Case Rep*. 2022 Dec 1;16(1).
27. Pereira RMR, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. Vol. 78, *Joint Bone Spine*. 2011. p. 41–4.
28. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Barraclough K, Bourke B, Fulcher J, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):186–90.
29. Piro MH. Primary Care Vasculitis: Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. Vol. 45, *Primary Care - Clinics in Office Practice*. W.B. Saunders; 2018. p. 305–23.
30. Pipitone N, Salvarani C. Update on polymyalgia rheumatica. Vol. 24, *European Journal of Internal Medicine*. 2013. p. 583–9.
31. Herná Ndez-Rodríguez J, Cid MC, Alfons López-Soto ;, Espigol-Frigolé G, Bosch ; Xavier. Treatment of Polymyalgia Rheumatica A Systematic Review [Internet]. Available from: [www.jamaarchivescme.com](http://www.jamaarchivescme.com)
32. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct 1;74(10):1799–807.

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.**

33. Chatzigeorgious C, Mackie S L. Comorbidity in polymyalgia rheumatica. *Reumatismo*. 2018;70(1):35–43.
34. Scrivo Rossana, Silvestri Valeria, Ciciarello Francesco, Sessa Paola, Rutigliano Iolanda, Sestili Cristina, et al. An exploratory cross-sectional study of subclinical vascular damage in patients with polymyalgia rheumatica. *Scientific Reports Nature Research*. 2020.
35. Partington R, Helliwell T, Muller S, Abdul Sultan A, Mallen C. Comorbidities in polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arthritis Res Ther*. 2018 Nov 20;20(1).
36. Lyons HS, Quick V, Sinclair AJ, Nagaraju S, Mollan SP. A new era for giant cell arteritis. Vol. 34, *Eye (Basingstoke)*. Springer Nature; 2020. p. 1013–26.
37. Younger DS. Giant Cell Arteritis. Vol. 37, *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2019. p. 335–44.
38. Smith JH, Swanson JW. Giant cell arteritis. Vol. 54, *Headache*. 2014. p. 1273–89.
39. Watanabe R, Berry GJ, Liang DH, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogenesis of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis—Similarities and Differences. Vol. 22, *Current Rheumatology Reports*. Springer; 2020.
40. Samson M, Bonnotte B. Pathogénie de l'artérite à cellules géantes. Vol. 41, *Presse Medicale*. 2012. p. 937–47.
41. Guevara M, Kollipara CS. Recent Advances in Giant Cell Arteritis. Vol. 20, *Current Rheumatology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
42. Ling MLH, Yosar J, Lee BWH, Shah SA, Jiang IW, Finniss A, et al. The diagnosis and management of temporal arteritis. Vol. 103, *Clinical and Experimental Optometry*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 572–82.
43. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Nov 9;81(12):1647–53.
44. Cho HJ, Bloomberg J, Nichols J. Giant cell arteritis. Vol. 63, *Disease-a-Month*. Mosby Inc.; 2017. p. 88–91.

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.**

45. Serling-Boyd N, Stone JH. Recent advances in the diagnosis and management of giant cell arteritis. Vol. 32, *Current Opinion in Rheumatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 201–7.
46. Noumegni SR, Hoffmann C, Cornec D, Gestin S, Bressollette L, Jousse-Joulin S. Temporal Artery Ultrasound to Diagnose Giant Cell Arteritis: A Practical Guide. Vol. 47, *Ultrasound in Medicine and Biology*. Elsevier Inc.; 2021. p. 201–13.
47. Hellmich B, Águeda AF, Monti S, Luqmani R. Treatment of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis—Current and Future. Vol. 22, *Current Rheumatology Reports*. Springer; 2020.
48. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis a systematic review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016 Jun 14;315(22):2442–58.
49. Hattori K, Hirano Y, Kojima T. Predictors of glucocorticoid-free remission in patients with polymyalgia rheumatica treated with prednisolone. *Int J Rheum Dis*. 2020 Nov 1;23(11):1581–6.
50. Barraclough K, Liddell WG, du Toit J, Foy C, Dasgupta B, Thomas M, et al. Polymyalgia rheumatica in primary care: A cohort study of the diagnostic criteria and outcome. *Fam Pract*. 2008;25(5):328–33.

# ANÁLISIS DE BIOMARCADORES EN POLIMIALGIA REUMÁTICA.



Universidad  
Católica de  
Valencia  
San Vicente Mártir

**Autora:** Irene Alonso Rodríguez.

**Tutor:** Dr. D. José Andrés Román Ivorra.

**Cotutor:** Dr. Pablo Francisco Muñoz Martínez.

## INTRODUCCIÓN

La **polimialgia reumática (PMR)** es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de origen desconocido. Se caracteriza por la presencia de dolor y rigidez en la cintura escapular y pélvica.

No existe una prueba diagnóstica específica para la PMR, el diagnóstico se basa en datos clínicos, analíticos y pruebas de imagen.

Los **glucocorticoides** son la piedra angular del tratamiento de la PMR.

## HIPÓTESIS

Se espera que la medición de ciertos biomarcadores en pacientes con PMR (**IL-6, IL-8, CXCL2, CXCL9, CXCL10 y CCL2**) permitan identificar aquellos con peor evolución de la enfermedad que presenten una resistencia al tratamiento clásico, y permitan identificar a pacientes con mayor probabilidad de progresar a **Arteritis de células gigantes (ACG)**.

## OBJETIVOS

### Objetivo principal

Analizar posibles **biomarcadores** al inicio de la enfermedad en una cohorte de polimialgia reumática y durante el seguimiento tras la introducción de corticoterapia.

### Objetivo secundario

Identificar posibles **biomarcadores** en aquellos pacientes que tuvieron una mala respuesta a glucocorticoides o evolucionaron a arteritis de células gigantes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

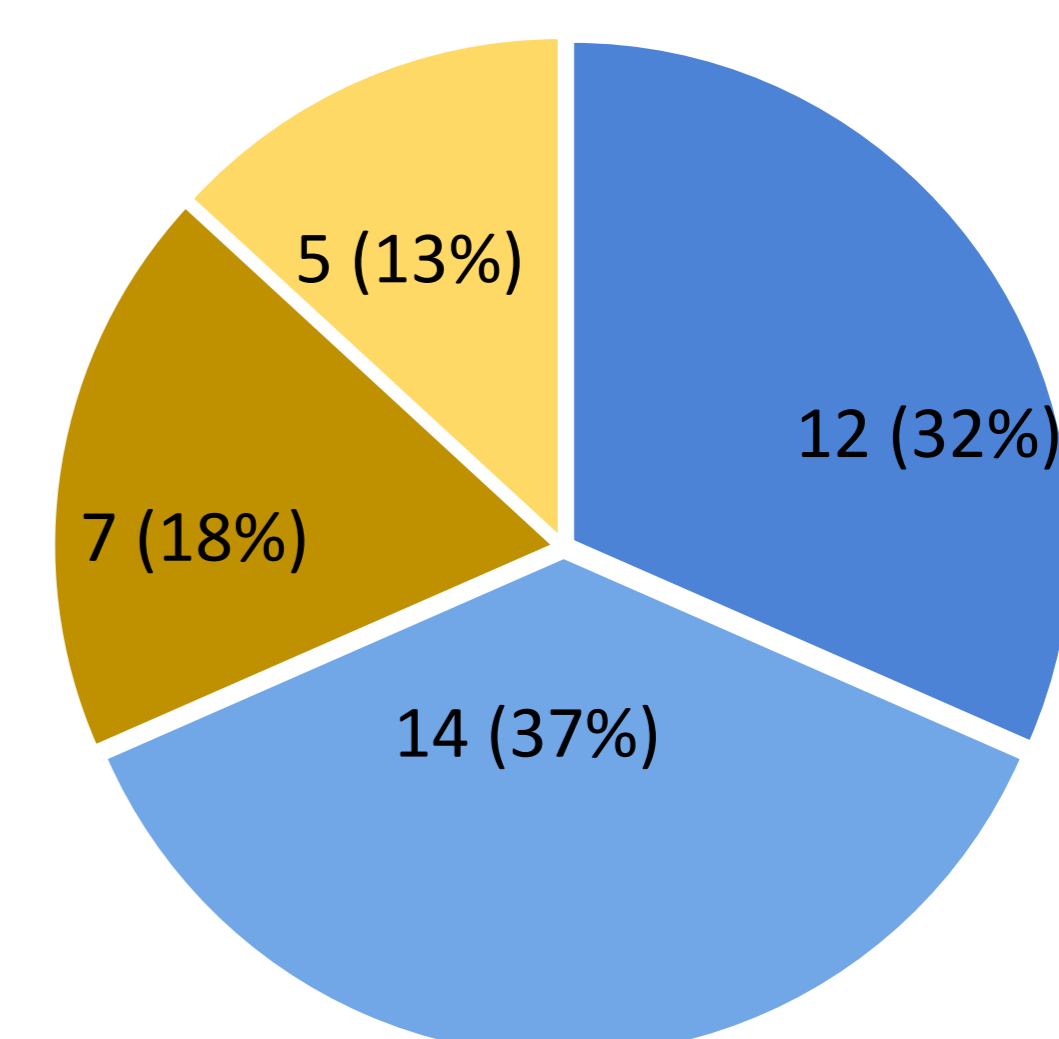
Se realizó un análisis prospectivo de 19 pacientes con PMR y 19 controles sanos en el Servicio de Reumatología del **Hospital Universitari i Politècnic la Fe de València**.

Se **pautó** tratamiento con **glucocorticoides** y se realizó un seguimiento de 6 biomarcadores en tres visitas (una cada 3 meses).

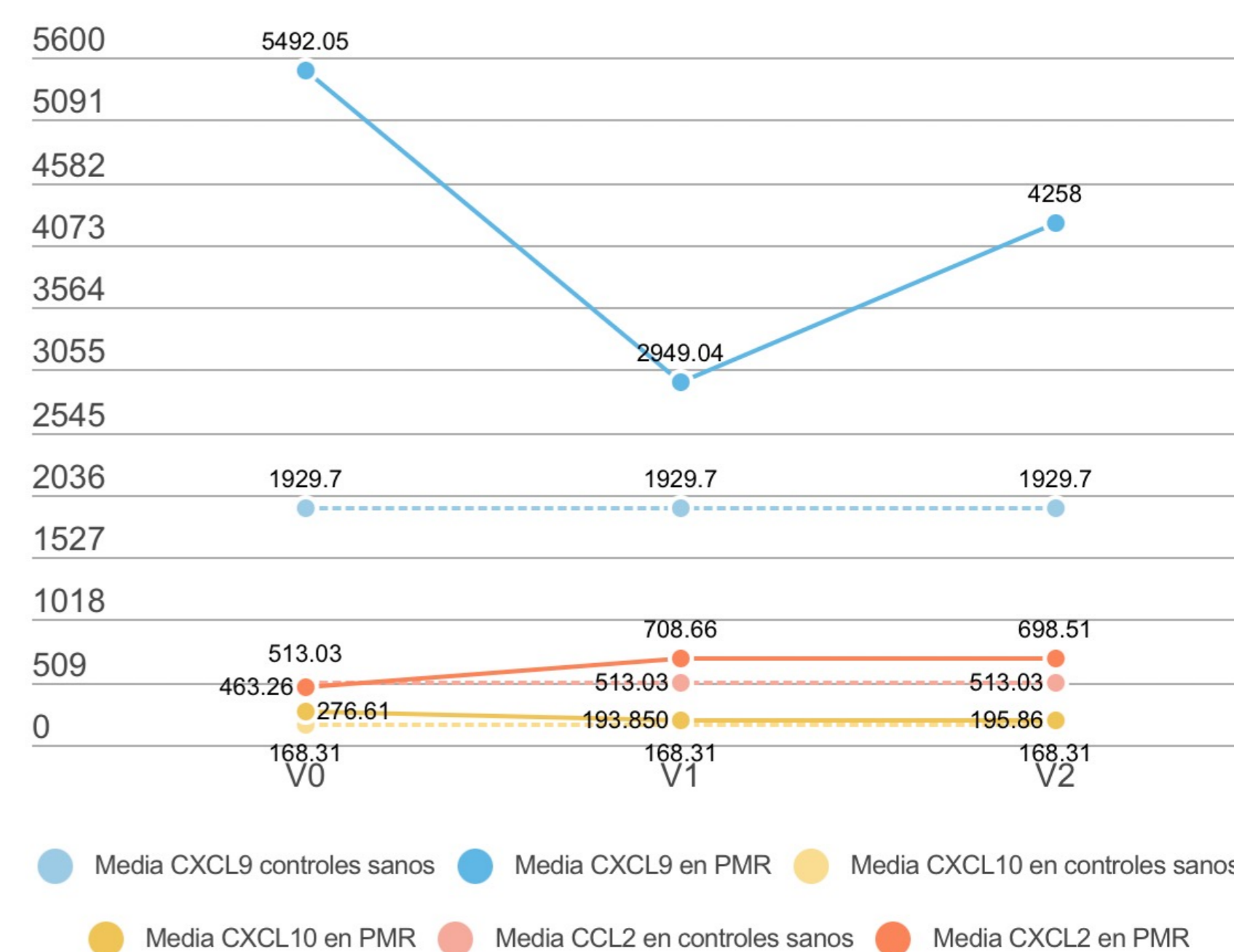
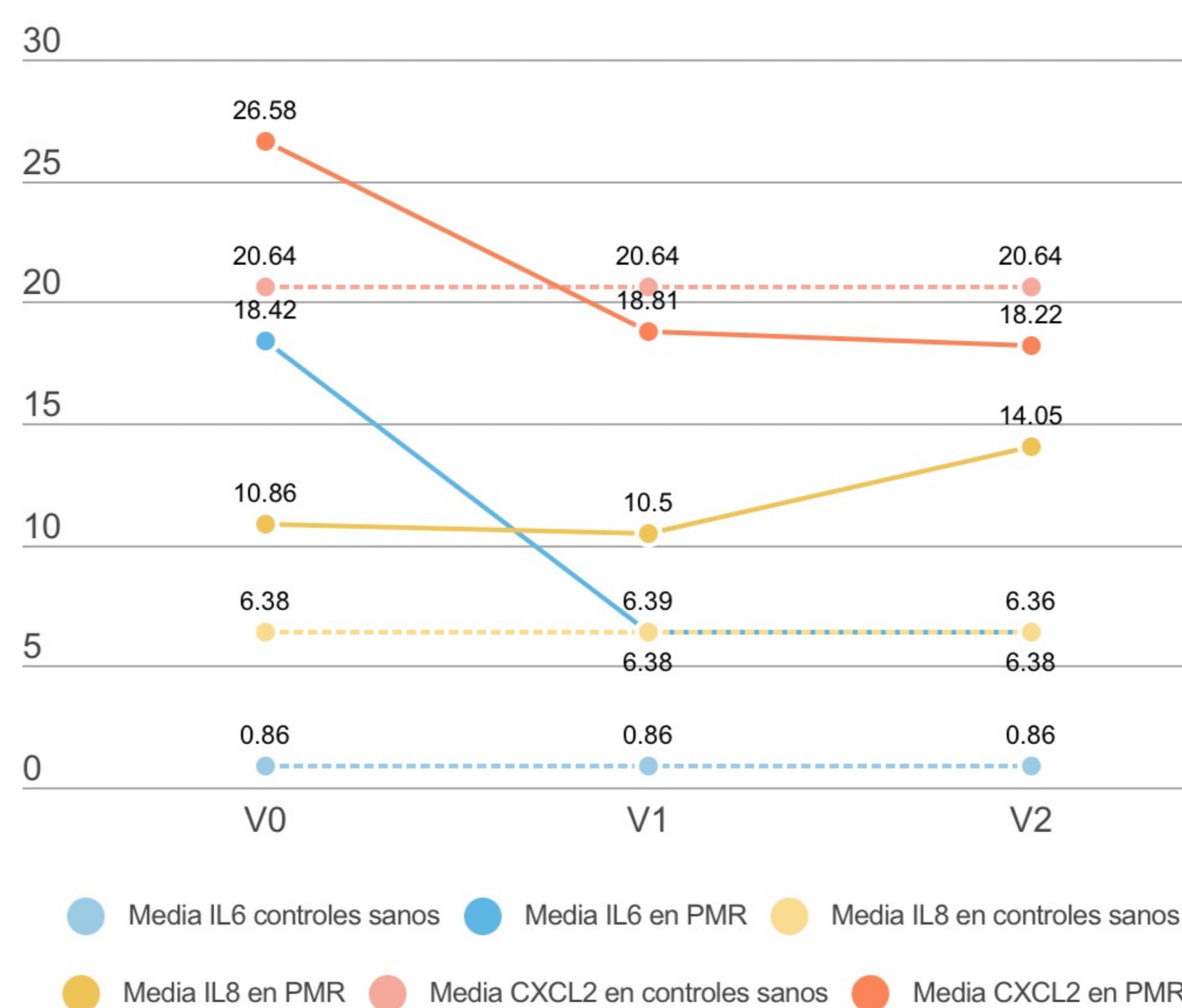
Se realizó un **análisis de correlación de Pearson** entre las variables estudiadas. Se utilizaron modelos de regresión lineal multivariante y los datos fueron analizados con **software R**.

### Pacientes estudiados (n=38)

■ Mujeres PMR      ■ Mujeres sanas  
■ Hombres PMR      ■ Hombres sanos



## RESULTADOS



## CONCLUSIONES

Las citocinas proinflamatorias son más elevadas en pacientes con **PMR**.

**CXCL10** presenta una mayor correlación positiva con la **CXCL9** y la **IL-8** con **CXCL2**.

**CCL2** presenta un aumento de sus niveles a lo largo del estudio a pesar del tratamiento con corticoides.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre **IL-6, CXCL10 y CXCL9** y los niveles de PCR en pacientes con PMR.

Dada la buena evolución de los pacientes con el tratamiento clásico, y la ausencia de evolución a ACG no fue posible identificar biomarcadores predictores de fallo al tratamiento o diagnóstico de ACG.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mahmood S bin, Nelson E, Padniewski J, Nasr R. Polymyalgia rheumatica: An updated review. Cleve Clin J Med. 2020 Sep 1;87(9):549–56.
2. Gazitt T, Zisman D, Gardner G. Polymyalgia Rheumatica: a Common Disease in Seniors. Vol. 22, Current Rheumatology Reports. Springer; 2020.
3. Camellino D, Giusti A, Girasole G, Bianchi G, Dejaco C. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Polymyalgia Rheumatica. Vol. 36, Drugs and Aging. Springer International Publishing; 2019. p. 1015–26.