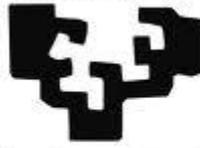


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Fiabilidad de los predictores clínicos y de la biopsia de arteria temporal en el diagnóstico de la arteritis de células gigantes

Joan Brunsó i Casellas

Directores de tesis doctoral

Dr. Luis Barbier Herrero

Dr. Julio Álvarez Amézaga

Universidad del País Vasco/ Euskal Herriko Unibertsitatea

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Estomatología

2010

A mi madre, en su recuerdo.

A mi padre.

A Ainhoa, quien más la ha sufrido.

ÍNDICE

1.- AGRADECIMIENTOS	7
2.- INTRODUCCIÓN	9
3.- JUSTIFICACIONES DEL ESTUDIO	11
4.- OBJETIVOS	15
5.- HIPÓTESIS DE TRABAJO	17
6.- REVISIÓN DOCTRINAL	19
• 6.1.- Evolución histórica	19
• 6.2.- Estado actual	21
• 6.3.- Etiopatogenia	28
• 6.4.- Diagnóstico de la enfermedad	31
6.4.1.- Diagnóstico diferencial	32
6.4.2.- Criterios clínicos / Sospecha pre-biopsia.....	33
6.4.3.- Criterios Anatomopatológicos.....	37
• 6.5.- Biopsia de arteria temporal	41
6.5.1.- Procedimiento quirúrgico.....	44
6.5.2.- Costes	47
6.5.3.- Alternativas a la biopsia.....	48
• 6.6.- Tratamiento	50
• 6.7.- Pronóstico	53
7.- MATERIAL Y MÉTODOS	57
• 7.1.- Datos epidemiológicos	59

• 7.2.- Criterios de inclusión y recogida de datos	59
• 7.3.- Asignación diagnóstica de la enfermedad	61
• 7.4.- Metodología estadística	61
• 7.5.- Búsqueda bibliográfica	62
8.- RESULTADOS	63
9.- DISCUSIÓN	127
10.- CONCLUSIONES	143
11.- BIBLIOGRAFÍA	147
12.- ANEXO	169
• 12.1.- Protocolo	171
• 12.2.- Relación de tablas y figuras	175

1.- AGRADECIMIENTOS

Mi sincero agradecimiento al Dr. Luis Barbier y al Dr. Julio Álvarez, directores de mi tesis y amigos, por todo su apoyo y consejo durante el proceso de realización de esta tesis y en toda mi carrera profesional.

Al Profesor Joseba Santamaría por su constante estímulo, orientación y por sus interesantes consideraciones en la estructuración de este trabajo. A quien le debo mi formación científica, no solo mediante su aporte personal directo, sino también por su preocupación en permitir mi desarrollo formativo y llevar a cabo nuevos proyectos.

Gracias al Dr. José Ignacio Pijoan, jefe de la unidad de investigación del Hospital de Cruces. Su ayuda ha sido imprescindible para finalizar esta tesis. Buscó soluciones a los problemas estadísticos y de metodología que surgieron y me animó a continuar a pesar de las dificultades. Por tantas horas dedicadas, su sabio consejo y su paciencia. Mi reconocimiento por la extraordinaria labor que ejerce desde el departamento que dirige.

Mi gratitud a todos mis compañeros del Servicio de cirugía maxilofacial del Hospital de Cruces que por su paciencia y generosidad, me han permitido la realización de esta tesis doctoral.

Querría dar las gracias al Dr. Iñaki López (Anatomía patológica) y a la Dra. Ainhoa Unzurrunzaga (Medicina interna) por su contribución en el presente trabajo.

Gracias en definitiva a todos los que me habéis ayudado a realizar este estudio, cuyo planteamiento inicial ha cambiado progresivamente mostrando una complejidad y dificultad creciente.

2.- INTRODUCCIÓN

La arteritis de células gigantes (ACG) es la vasculopatía inflamatoria primaria más frecuente, afectando aproximadamente a entre 15-25 pacientes por cada 100.000 habitantes mayores de 50 años.^{1,2} Es conocida también como arteritis temporal, arteritis craneal, y arteritis de Horton, en honor al doctor que la describió en 1932.³

Para esta tesis doctoral hemos aceptado el término de arteritis de células gigantes (ACG) ya que estudios recientes, presentan a esta entidad como consecuencia de una alteración inmunológica compleja, presentando un gran polimorfismo en sus presentaciones clínicas, y donde la afectación craneal típica, sería un subtipo más de un cuadro inflamatorio sistémico agudo. Recientes estudios con pruebas de imagen sugieren que la afectación de los grandes vasos podría ser generalizada en estos pacientes, mucho más de lo que se sospechaba anteriormente donde ésta era localizada principalmente a nivel craneal. Por tanto es de suponer que la prevalencia global del cuadro podría ser mayor.

La ACG es una enfermedad de origen desconocido que al igual que la arteritis de Takayasu está caracterizada por la afectación de arterias de mediano y gran calibre, y por la formación de acúmulos de células inflamatorias en los vasos lesionados conocidos como granulomas. La diferencia entre ambas hay que buscarla en el contexto clínico en el que se manifiestan.⁴ La arteritis de células gigantes acontece selectivamente en pacientes mayores de 55 años afectando muy especialmente a las ramas terminales de la arteria carótida, y produciendo un cuadro clínico más o menos típico a nivel craneal, con o sin clínica sistémica añadida. La arteritis de Takayasu, en cambio, afecta a pacientes más jóvenes y ha sido históricamente relacionado con cuadros de alteraciones del pulso y con dilataciones de la aorta y sus ramas superiores.⁶ La ACG suele producir estenosis, provocando incluso oclusión de la luz del vaso. Si esto ocurre y afecta al territorio craneal, sería el responsable de la clínica de isquemia tisular típica de la ACG, y del principal problema de esta enfermedad: el riesgo de amaurosis que presentan estos pacientes si no son tratados adecuadamente.⁷⁻⁹

Las últimas teorías que intentan explicar su etiopatogenia consideran que el cuadro sería consecuencia de una activación inapropiada del sistema inmune adaptativo que produciría una lesión del vaso por una mala adaptación de éste al daño inflamatorio;¹⁰⁻¹⁴ consideran que otras enfermedades también típicas de edades geriátricas como la Polimialgia Reumática serían variedades de una misma entidad más compleja, de probable origen sistémico y carácter inflamatorio, que se producirían en un contexto degenerativo. De hecho está probada que la incidencia de la enfermedad aumenta con la edad de los pacientes. Este hecho hace sospechar que el envejecimiento de la población en las sociedades occidentales producirá un aumento de su incidencia.¹⁵

Clínicamente la ACG se presenta con un gran polimorfismo pudiendo tener afectación clínica a nivel local (arterítica), clásicamente a nivel craneal y también como enfermedad inflamatoria sistémica.^{16-19,20}

Ejemplos del primero son las siguientes: cefalea de nueva instauración en una persona de edad avanzada (es el signo clínico más común²¹), claudicación mandibular, alteraciones visuales, hiperestesias del cuero cabelludo, alteraciones en la exploración de la arteria temporal. No obstante también puede presentarse como un síndrome tóxico-constitucional,²²⁻²⁴ como polimialgia reumática, como una arteritis de grandes vasos o como ninguna de las anteriores.^{22,25-30}

El diagnóstico de la ACG se fundamenta sobre dos pilares básicos: el juicio clínico y el estudio anatomopatológico. La única certeza diagnóstica (*gold standard*) es la demostración histológica de la arteritis, generalmente estudiando una biopsia de la arteria temporal. La importancia de la biopsia de la arteria temporal en la ACG radica en su predilección por esta arteria, además de ser fácil de obtener y presentar pocas complicaciones.^{31,32} Sin embargo es bien conocido el carácter segmentario de la enfermedad y la afectación en otros territorios vasculares diferentes a los vasos temporales; esto condiciona que esta prueba presente un número variable de falsos negativos y que un resultado negativo no permita descartar la enfermedad.

Recientemente han aparecido diferentes trabajos que han analizado el uso de pruebas de imagen tales como la ecografía doppler, la angiografía por tomografía computerizada, la resonancia magnética nuclear (RM), la tomografía de emisión de positrones (PET) como herramientas diagnósticas de la ACG. Es probable que en un futuro jueguen un papel importante en el diagnóstico de esta entidad, aunque en la actualidad los estudios aun son insuficientes.

Los glucocorticoides constituyen el tratamiento de elección en esta enfermedad.^{33,34} Estos son capaces de inducir una rápida y notable mejoría clínica además de disminuir el riesgo de complicaciones vasculares.³⁵ No obstante, el tratamiento a dosis altas y durante períodos prolongados no está exento de efectos secundarios.

A pesar de todo lo que se sabe sobre esta enfermedad y todo lo que se ha escrito durante los últimos 90 años, se puede afirmar que el diagnóstico de presunción depende de la sospecha clínica y la respuesta al tratamiento.³⁶ En muchos casos, será necesario iniciar un tratamiento empírico antes de obtener la confirmación histológica para evitar posibles lesiones en el territorio oftalmológico.³⁷

3.- JUSTIFICACIONES DEL ESTUDIO

El Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital de Cruces es la unidad que realiza las biopsias de arteria temporal que se solicitan desde los diferentes servicios del Hospital, para diagnosticar la arteritis de células gigantes (ACG). Las biopsias son solicitadas generalmente por los servicios de Medicina Interna, Reumatología, Neurología y Oftalmología.

La biopsia de arteria temporal es un procedimiento sencillo y con baja tasa de complicaciones, si se realiza en unas condiciones adecuadas. Las complicaciones más habituales suelen ser la infección de la herida quirúrgica y el sangrado postoperatorio. En nuestro caso, ésta se realiza en un quirófano general con unas medidas adecuadas de esterilidad y con el concurso de 2 cirujanos y una instrumentista. El tiempo total requerido para la preparación del quirófano, cirugía y limpieza corresponde a unos 30 minutos aproximadamente.

Las complicaciones mayores descritas de este procedimiento son poco frecuentes: disestesias y parestesias nerviosas, riesgo de isquemia cerebral u orbitaria y ACV³⁸, así como necrosis del cuero cabelludo y de la lengua por interrupción del flujo colateral.³⁹

La biopsia de la arteria temporal (BAT) está considerada como el *gold standard* en el diagnóstico de esta enfermedad. Sin embargo estudios *postmortem* de pacientes con biopsia negativa demuestran la existencia de enfermedad.³⁶ Ello se explica por dos motivos: por un lado, la enfermedad afecta a las arterias de manera típicamente segmentaria. Por otro lado, diferentes estudios realizados con pruebas de imagen demuestran la posible afectación de vasos diferentes a las arterias temporales, pudiendo éstas estar respetadas.⁴⁰⁻⁴⁵ Estos dos hechos condicionan que la prueba presente un número no despreciable de falsos negativos, y que su negatividad no permita descartar la enfermedad.^{20,46}

Se han propuesto diferentes formas de aumentar el rendimiento diagnóstico de la biopsia de la arteria temporal, tales como aumentar la longitud de la muestra,^{47,48} realizar biopsia contralateral,⁴⁹ así como utilizar pruebas de imagen como la ecografía doppler⁵⁰⁻⁵² y la resonancia magnética para seleccionar el segmento a biopsiar. Es importante también su procesamiento en el laboratorio de anatomía patológica y especialmente el número de secciones a que se somete la muestra obtenida.⁵³

Los falsos negativos son diagnosticados por la clínica inicial, la evolución y la respuesta al tratamiento. Diferentes algoritmos diagnósticos basados en aspectos clínicos y analíticos han sido propuestos para el diagnóstico de la enfermedad con o sin confirmación histológica (Criterios de Ellis y Ralston⁵⁴, Criterios de la Sociedad Americana de Reumatología).⁵⁵

La excelente respuesta de la ACG al tratamiento con esteroides, utilizada incluso como criterio diagnóstico⁵⁴, y el importante porcentaje de BAT negativas justifican la duda sobre la realización de la biopsia en todos los pacientes con sospecha de la enfermedad e incluso algunos autores, llegan a no considerar imprescindible la realización de ésta para lograr el diagnóstico.^{46,56} Otros artículos han destacado en sus conclusiones la pobre influencia del resultado de la BAT en el manejo final de estos pacientes: pacientes con resultado negativo continuaban con el tratamiento esteroideo y muchos pacientes con biopsia positiva ya recibían, previamente a ésta, un tratamiento por presentar una alta prevalencia preprueba.^{57,58}

Las graves consecuencias que una ACG no tratada puede tener a nivel oftalmológico, hace que muchos clínicos, ante una sospecha de ACG, acaben tratando a estos pacientes con altas dosis de esteroides a pesar del resultado de la biopsia, especialmente si el paciente presenta una respuesta favorable en las primeras 48 horas del inicio del tratamiento.

Si bien la presencia de falsos negativos hacen que la BAT no pueda considerarse una prueba perfecta, (se estima una sensibilidad de entre un 50% y un 91%)^{46, 59,60-62} la especificidad es del 100%. Sin embargo, es más que probable que un porcentaje importante de estos pacientes, con resultado positivo de la biopsia, hubiesen recibido un tratamiento equivalente independientemente del resultado de la biopsia por presentar una clínica muy sugestiva de la enfermedad, y para evitar las posibles consecuencias negativas de una ACG no tratada.

En un sistema sanitario con una gran presión asistencial como es el nuestro, los profesionales tienen tendencia a solicitar un número importante de pruebas diagnósticas que en otras condiciones podrían ser evitadas. Aparece la percepción de someter a los pacientes a un número creciente de pruebas complementarias, y a un afán por lograr el diagnóstico por encima de la medicina basada en la evidencia, que en el caso de pruebas invasivas y especialmente en pacientes de avanzada edad, puede llegar a ser controvertido.

La motivación inicial para la realización del presente trabajo se debe a la percepción subjetiva del aumento del número de biopsias que se solicitan, así como al llamativo número de biopsias con resultado negativo, que según diferentes series está entre el 63 y el 92%. Comprobamos que muchos pacientes con una BAT negativa recibían un tratamiento esteroideo agresivo al alta, al presentar una buena respuesta al mismo y, sobretodo, por las limitaciones que un resultado negativo de la BAT ofrece para poder descartar la enfermedad. Por todo esto, en el presente trabajo se intenta analizar la eficacia diagnóstica de la biopsia y la de los predictores clínicos más utilizados en el diagnóstico de esta entidad (Algoritmo diagnóstico del Colegio Americano de Reumatología/ algoritmo de Ellis y Ralston). Dado que en ninguno de ellos se exige como criterio obligatorio la positividad de la BAT, y que un resultado positivo de la misma tiene un valor diagnóstico absoluto, nos disponemos a aplicarlos a nuestros pacientes sin tener en cuenta el resultado de biopsia. Esto nos permitirá comprobar cómo clasifican estos algoritmos exclusivamente con criterios clínicos y analíticos, y poder calcular la aportación de la BAT.

Nos proponemos evaluar el valor potencial de la biopsia en el manejo final de estos pacientes, y nos proponemos hallar algún mecanismo que permita mejorar la eficiencia de la prueba, reduciendo el número de procedimientos, y el porcentaje de resultados negativos, ayudando, simultáneamente, a determinar la prevalencia preprueba.

Teniendo en cuenta que el resultado negativo de la BAT no permite descartar el diagnóstico, y que un porcentaje importante de pacientes reciben un tratamiento intenso con esteroides a pesar de este, las preguntas que hemos intentado responder han sido : ¿Estamos realizando demasiadas biopsias de arteria temporal? y ¿Qué hubiera pasado si no hubiéramos realizado ninguna BAT y el diagnóstico se hubiera realizado solamente con criterios clínico/analíticos?

4.- OBJETIVOS DEL TRABAJO:

- **– Objetivo 1**

- Estudio descriptivo de la biopsia de arteria temporal y de la arteritis de células gigantes en el ámbito del Hospital de Cruces.
- Estudio analítico de los diferentes criterios clínicos y de laboratorio.
- Conocer el diagnóstico final de los pacientes que han sido sometidos a una BAT en la que por criterios clínicos e histológicos se ha descartado la enfermedad.
- Analizar el tratamiento con esteroides al alta de los pacientes, que han sido sometidos a una biopsia de la arteria temporal por la sospecha de una arteritis de células gigantes.

- **Objetivo 2**

- Desarrollar un modelo matemático que prediga el resultado de la BAT a partir de los criterios clínicos y de laboratorio que se asocian con un resultado positivo de la misma con el objetivo de reducir el alto porcentaje de biopsias negativas y/o biopsias totales realizadas.
- Calcular la probabilidad pre-biopsia que presentaban los pacientes según este algoritmo.

- **Objetivo 3**

- Evaluar la fiabilidad de los predictores clínicos (algoritmos diagnósticos sin considerar el resultado de la biopsia) para el diagnóstico de la ACG para de esta manera calcular el valor potencial que ofrece la realización de la biopsia de arteria temporal :

- 1) Analizar el rendimiento diagnóstico obtenido por los algoritmos clásicos (Ellis y Ralston / Colegio Americano de Reumatología) sin considerar el resultado de la BAT.
- 2) Analizar el rendimiento obtenido por un algoritmo diagnóstico propio elaborado a partir de los datos de nuestra serie.

.

5.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

Teniendo en cuenta el diagnóstico final de los pacientes sometidos a una biopsia de arteria temporal y al tratamiento recibido:

- 1) Nuestra **hipótesis nula** es que los algoritmos diagnósticos que consideran únicamente criterios clínicos/analíticos clasifican correctamente los pacientes con sospecha de una ACG siendo la realización de la biopsia prescindible.

- 2) En caso de no confirmarse, la **hipótesis alternativa** es que: Los algoritmos diagnósticos que consideran únicamente criterios clínicos/analíticos **no** clasifican correctamente los pacientes con sospecha de una ACG siendo la realización de la biopsia imprescindible .

6.- REVISIÓN DOCTRINAL DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

6.1.- EVOLUCIÓN HISTÓRICA

Una de las primeras referencias observacionales de la arteritis de células gigantes data del siglo X cuando el oculista Ali Ibn Isa de Bagdad citó, en su libro Tadhkirat, la relación entre la inflamación de arterias y músculos y la aparición de síntomas visuales (fig.1). El tratamiento que él proponía era la escisión de las arterias temporales.²²



Figura 1: Representación del ojo humano del libro Tadhkirat de Ali Ibn Isa.

La primera descripción en la literatura inglesa es atribuida a Hutchinson (1890), que fue consultado por un paciente octogenario que presentaba unas estrías rojas dolorosas en su cuero cabelludo que le impedían llevar sombrero. Las estrías rojas eran la inflamación de las arterias temporales. No obstante, no menciona ningún otro síntoma ni signo clínico y el curso natural del estado del paciente probó su benignidad.

La primera evidencia histopatológica de la vasculitis granulomatosa en las arterias temporales fue reportada por Horton et al.³ en 1932 en dos pacientes que presentaban astenia, fiebre, anemia, hiperestusias del cuero cabelludo y arterias temporales dolorosas e inflamadas. A partir de ese momento Horton define una nueva enfermedad que en aquel entonces se circunscribe a la zona temporal y que él

llama arteritis de la arteria temporal; posteriormente se conocerá, en su honor, como enfermedad de Horton.

En una posterior publicación del año 1937, los mismos autores ampliaron la caracterización clínica de esta enfermedad incluyendo dolor a la masticación, cefalea, visión doble y pérdida de visión.⁶³

Jennings , un año después, destaca la posible relación de esta entidad con la presencia de síntomas musculares que a menudo precedían al desarrollo de esta enfermedad.⁶⁴

Gilmour en 1941 estudió desde el punto de vista anatomopatológico la lesión de la aorta y sus ramas, destacando la falta de uniformidad de las lesiones arteriales entre diferentes pacientes e incluso en un mismo enfermo. Acabó denominando a este cuadro como arteritis crónica de células gigantes.⁶⁵

Andersen detecta clínica ocular en más del 50%, de una serie de 57 pacientes diagnosticados de esta vasculopatía.⁶⁶

A partir de los años cincuenta aparecen publicaciones con descripciones de las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas⁶⁷, revisiones de la literatura y publicaciones de series con un número importante de pacientes.⁶⁸ Estos estudios constatan el carácter sistémico de la enfermedad, así como la afectación vascular de grandes arterias. Esta afectación de grandes vasos puede comportar complicaciones graves como aneurismas disecantes, ruptura vascular o claudicación en algunas extremidades.⁶⁹

Harrison y Bevan en 1967 describen los síntomas de comienzo, en una serie de 50 pacientes. Se observó cefalea como primera manifestación en 18 pacientes, dolores generalizados en 15, disminución de la agudeza visual e isquemia mandibular en 3 y dolor en la región cervical e hiperestésias del cuero cabelludo en un paciente cada uno. En esta serie, 9 pacientes presentaban polimialgia, y es la primera vez que se relacionan ambos cuadros.⁷⁰

El término de polimialgia reumática (PMR) fue introducido por Barber en 1954.⁷¹ La describió como un cuadro clínico caracterizado por dolor y rigidez de dos o más grupos musculares, con una duración de los síntomas de más de dos semanas, que aparece en personas mayores y se acompaña de una velocidad de sedimentación elevada.

Paulley en 1956 describió varios casos en los que tras un largo tiempo de enfermedad reumática aparecían signos de ACG, sugiriendo que estas manifestaciones clínicas eran idénticas que las prodrómicas de la ACG.⁷²

El solapamiento de los dos cuadros se confirmó con la demostración histológica de ACG en enfermos con PMR.^{22,73,74}

Desde entonces, diversas publicaciones manifiestan la controversia existente^{22,75,76} entre los que defienden la similitud de ambas entidades con variaciones sintomáticas^{22,77-79} y los que consideran a la PMR como una manifestación inespecífica de una patología más amplia.^{22,80,81} Las publicaciones sobre ACG y PMR aumentan de

manera considerable, y sin variar los conceptos sustanciales, contribuyen al mejor conocimiento y manejo de esta entidad. Dos grupos son los que capitalizan las publicaciones más significativas: el encabezado por Hunder en la Clínica Mayo-USA y el otro por Malmvall y Bengtson en Goteburg-Suecia.²²

6.2.- ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Los estudios recientes van encaminados a estudiar la etiopatogenia de esta enfermedad, el proceso remodelador vascular en respuesta al daño inflamatorio y al estudio mediante pruebas de imagen de la extensión y efectos más allá del territorio craneal. También son de destacar los esfuerzos para lograr un tratamiento alternativo a los esteroides, con menores efectos secundarios.^{10,82}

En la literatura, hay un consenso más o menos generalizado, que considera la ACG y la PMR como diferentes manifestaciones de una misma entidad producto de una alteración inmunológica a nivel sistémico. Además, el marcado polimorfismo clínico de la ACG hace que la mayoría de autores clasifiquen esta enfermedad en diferentes subtipos :¹²

- Arteritis de células gigantes con compromiso isquémico en el territorio craneal.
- Arteritis de células gigantes con afectación de los grandes vasos.
- Arteritis de células gigantes no estenosante con importante clínica sistémica (síndrome tóxico).
- Polimialgia reumática aislada.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES CON CLÍNICA DE ISQUEMIA A NIVEL CRANEAL (ARTERITIS TEMPORAL)

Actualmente existen en la literatura suficientes estudios como para afirmar que es el grupo con más riesgo para desarrollar amaurosis y con más posibilidades de tener una biopsia positiva. En estos pacientes, el tratamiento con corticosteroides es una urgencia médica y no se debe esperar ni a la realización, ni al resultado de la biopsia vascular.^{5,83} Incluye los síntomas que son expresión clínica de la afectación de la arteria carótida y de sus ramas terminales, normalmente coincidiendo con una alteración de los reactantes de fase aguda (fig. 2).

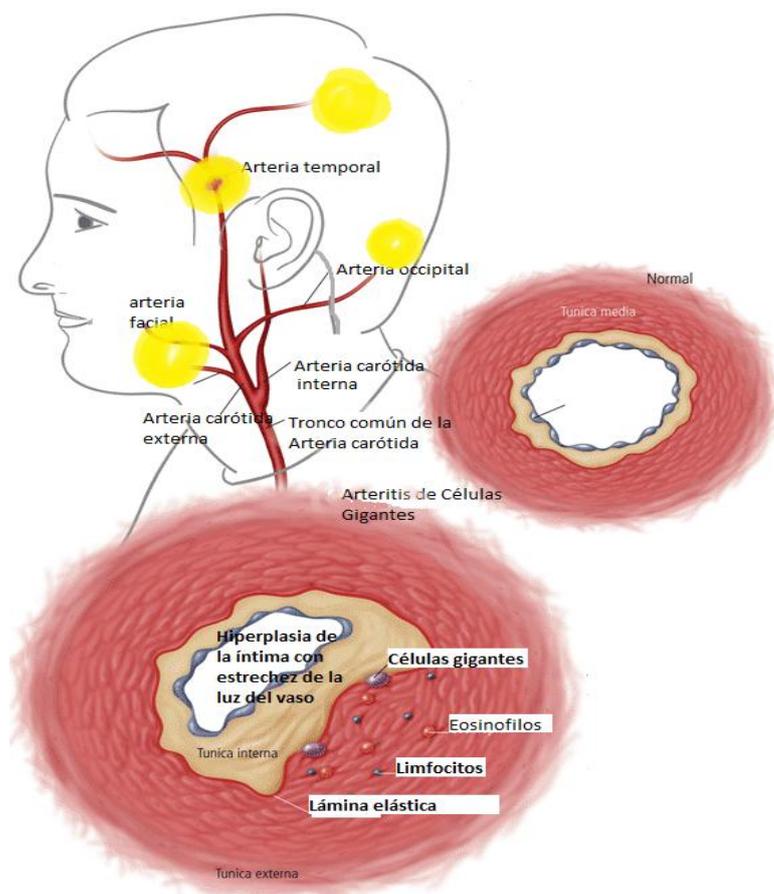


Figura 2: La oclusión de la luz de las ramas terminales de la arteria carótida son las responsables de la clínica isquémica craneal típica de la ACG.

La cefalea es el síntoma de comienzo más frecuente. Típicamente se describe como de forma lancinante, localizada en la región temporal, unilateral y exacerbada por el roce. Suele empeorar por la noche o con el frío, e irradiarse al cuello, mandíbula y regiones retroauriculares y ocular.³⁸ A veces se puede confundir con una clínica de hipersensibilidad del cuero cabelludo también típica de esta vasculopatía.

La claudicación mandibular, secundaria a la progresiva oclusión de la arteria facial, que en ocasiones se manifiesta como debilidad para la masticación⁸⁴, y otras como dolor a nivel del músculo masticatorio, se ha descrito como patognomónico de esta entidad; sin embargo existen comunicaciones de este dato en otras entidades como la amiloidosis⁸⁵ y la enfermedad de Wegener.⁸⁶

Otra consecuencia de la isquemia producida por la alteración de arterias craneales son las complicaciones oculares. Estas suponen la mayor amenaza de esta enfermedad, ya que el establecimiento de una amaurosis suele ser irreversible.^{87-89,90}

Los episodios de isquemia a nivel oftalmológico suelen aparecer de forma temprana en el curso de la enfermedad, y tienden a agruparse en ciertos individuos, hecho que sugiere que estos podrían ser propensos a desarrollar enfermedad oclusiva a nivel vascular.⁹¹

Muchos estudios han indicado que las complicaciones por isquemia a nivel de los vasos craneales son más frecuentes entre pacientes que no presentan mucha sintomatología a nivel sistémico, ni con elevaciones importantes de los reactantes de fase aguda. Este hecho, complica el diagnóstico precoz y la prevención de los accidentes isquémicos.⁹²⁻⁹⁴

Sin embargo, en el proceso diagnóstico, generalmente la sintomatología ocular en pacientes de edad avanzada, conduce hacia la sospecha de la enfermedad.²² La aparición de visión borrosa, amaurosis fugaz, diplopia y ptosis palpebral pueden ser los pródromos de la ceguera. El substrato anatómico es la existencia de una neuritis isquémica, siendo rara la ceguera cortical secundaria a un infarto del lóbulo occipital.⁹⁵

De forma más anecdótica se han descrito también casos de necrosis lingual⁹⁶⁻⁹⁸ (fig.3) de la mucosa oral⁹⁹ y del cuero cabelludo (fig. 4).¹⁰⁰⁻¹⁰²



Figura 3: Necrosis lingual. Imagen extraída del artículo de Kusanale A et al.⁹⁷



Figura 4: Ulceración del cuero cabelludo en un paciente con arteritis de células gigantes. Imagen extraída de Adams WB et al.¹⁰²

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES CON AFECTACIÓN DE GRANDES VASOS Y DE OTROS ÓRGANOS

El estudio de la afectación de los grandes vasos es actualmente uno de los apartados más activos en la investigación de la ACG. El hecho de que este subtipo de la ACG no se manifieste hasta que no aparecen daños significativos en la estructura vascular, y el hecho de que presente una clínica mucho menos agresiva que la arteritis de Takayasu son dos posibles razones que justificarían las pocas publicaciones hasta el momento. No obstante, ya en el año 1972, Ostberg observó, en necropsias de pacientes con ACG, afectación de la aorta en 12 de 13 casos estudiados.¹⁰³

El desarrollo de nuevas tecnologías en pruebas de imagen está permitiendo interesantes hallazgos que hasta ahora no eran posibles. Diferentes investigadores han demostrado que el PET es capaz de detectar ¹⁸fluorine-deoxyglucose (FDG) en el tejido aórtico de pacientes con ACG indicando un incremento de la actividad metabólica sugestiva de un proceso inflamatorio. Blockmans et al. realizaron un estudio con PET a 35 pacientes en tratamiento por una ACG demostrada histológicamente; observaron FDG en la aorta abdominal en 19 (54%) y en la aorta torácica en 18 (51%).¹⁰⁴ Otro estudio con 26 pacientes (20 con ACG y 6 con arteritis de Takayasu) detectó FDG en la aorta torácica en 15 (58%) y en la aorta abdominal en 9 casos (35%).⁸² En otro reciente trabajo prospectivo se valoró la utilidad de la angiografía por tomografía computerizada, que detectó aortitis (Definido como un aumento de la densidad concéntrica en la pared del vaso > 2 mm)⁸² en 16 de 20 pacientes recién diagnosticados de ACG con BAT positiva. Todos estos estudios vienen a sugerir que la afectación de los grandes vasos podría ser común en la ACG y que los estudios con angiografía por tomografía computerizada pueden ser más sensibles que la PET para su detección.

A falta de nuevas evidencias, el consenso actual estima que la afectación de los grandes vasos afecta aproximadamente a un 15% de los pacientes. Esta afectación es preferente en las ramas del arco aórtico, especialmente las subclavias y las axilares, manifestándose como una claudicación de las extremidades superiores. Entre un 15 -20% estos pacientes también presentan afectación exclusiva o combinada en arterias de las extremidades inferiores,^{105,106} a pesar de que la ACG no suele considerarse como diagnóstico diferencial de la claudicación intermitente. En términos generales, estos pacientes presentan un mayor riesgo de aneurismas y disecciones de aorta¹⁰⁷ y parecen corresponder a unas formas clínicas diferentes a las clásicas, aunque esto último empieza a ser controvertido. Evans et. al. observó en un estudio retrospectivo que los pacientes con ACG presentaban un riesgo 17.3 veces mayor de desarrollar aneurisma abdominal que la población general.¹⁰⁸ García-Martínez et. al. encontraron en un estudio con 54 pacientes que un 22.2% de éstos, desarrollaban una dilatación aortica significativa a los 5 años.¹⁰⁹

La arteriografía ha sido el instrumento básico para su diagnóstico, aunque en la actualidad la PET y la angioresonancia juegan un papel importante. Futuros estudios con angiografía por tomografía computerizada pueden aportar nuevos conocimientos acerca de esta patología. En cuanto al diagnóstico histológico, la BAT suele presentar unos rangos de positividad menores que los del subtipo de afectación propiamente craneal. También son menos destacadas las manifestaciones sistémicas y la elevación de los reactantes de fase aguda en estos pacientes..^{22,110-116}

Es interesante destacar que también se han publicado cuadros clínicos más concretos como son el síndrome del arco aórtico^{40,117} y la rotura de un aneurisma disecante.¹¹⁸

La afectación arterial a nivel intracraneal en los pacientes con ACG es controvertida. Así como inicialmente se pensaba que la ACG respetaba las arterias intracraneales, cada vez más estudios sugieren una posible afectación en este nivel.^{44,119} Recientes estudios con angioresonancia han puesto de manifiesto una afectación del territorio vertebrobasilar más frecuente a lo anteriormente documentado. Se han descrito casos

de oclusión de los vasos vertebrales con infarto en el territorio vertebrobasilar con una BAT compatible con una ACG.¹²⁰ En un trabajo reciente sobre una muestra de 287 pacientes con ACG con biopsia positiva, se observó que el 2.3% de los pacientes había padecido algún episodio de infarto cerebral. El territorio más afectado fue el vertebrobasilar en el 87% de los casos. El accidente isquémico apareció en todos los casos en el momento del diagnóstico.¹²¹ Se ha demostrado que pacientes con ACG tienen un riesgo 2.5 veces superior de sufrir un accidente isquémico transitorio que los pacientes que sufren enfermedad arteriosclerosa.¹²²

En términos generales, se estima que la clínica neurológica puede llegar a aparecer hasta en un tercio de los pacientes con ACG¹²³, siendo descritos casos de accidentes vasculares^{41,43,124}, neuralgias y parálisis faciales, mono y polineuritis.¹²⁵⁻¹²⁸

Existen otras localizaciones de afectación arterial de la ACG, en otros territorios más allá del craneal o propiamente vascular. La prevalencia de éstas se desconoce. La clínica dependerá en función del órgano o sistema afectado.

Se ha publicado la afectación cardíaca a nivel de las arterias coronarias,^{129,130} dando lugar a isquemia miocárdica y también a nivel del pericardio; afectación mesentérica en forma de isquemia^{131,132}; afectación a nivel ginecológico en forma de anexitis.^{133,134} Se han descrito también lesiones vasculares en otros órganos como el hígado¹³⁵, el pulmón¹³⁶⁻¹³⁸, el intestino delgado^{139,140} el riñón^{141,142}, la mama^{143,144} y en piel.¹⁴⁵

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES NO ESTENOSANTE CON IMPORTANTE CLÍNICA INFLAMATORIA SISTÉMICA

Las formas de presentación exclusivamente sistémicas (fiebre de origen desconocido, incremento de los reactantes de fase aguda, anemia normocrómica normocítica, aumento del número de plaquetas, astenia, pérdida de peso) son raras en la mayoría de series.^{12,146} En estos casos la biopsia suele ser el punto final de un amplio proceso diagnóstico.

En estos pacientes la sospecha diagnóstica inicial es de neoplasia, infección o de una conectivopatía, con el consiguiente retraso en el diagnóstico.

La presencia de fiebre puede ser la única manifestación. A pesar de que algunos trabajos nos dicen que hasta en un 51% de los cuadros de fiebre de origen desconocido no se halla la etiología¹⁴⁷ incluso después de la realización de diferentes pruebas diagnósticas, entre ellas la BAT, otros autores preconizan la realización de la BAT en todos aquellos pacientes mayores de 50 años, con fiebre y síntomas inespecíficos.¹⁴⁸

Puede aparecer anemia normocítica normocrómica, sola ó asociada a un aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) como primera manifestación de la enfermedad.¹⁴⁹ La manifestación más evidente la constituye la elevación de

reactantes de fase aguda especialmente la VSG, utilizada como criterio diagnóstico⁵⁵ y de valoración terapéutica. Unos valores normales de la VSG hacen altamente improbable la presencia de la enfermedad^{20,150} constituyendo uno de los indicadores más destacados para descartarla. No obstante otros autores han descrito casos de ACG donde la VSG presentaba valores discretamente elevados.^{151,152}

POLIMIALGIA REUMÁTICA

La presencia de polimialgia reumática (PMR) merece una consideración especial dada su llamativa asociación con la ACG. Hasta un 40% de los pacientes con ACG tienen PMR concomitante y un 15% de los pacientes con una PMR pura, sin clínica vascular, presentan una biopsia positiva (del 5% al 40%, dependiendo de la serie).^{153,154} La PMR está íntimamente relacionada con la ACG, afectando a la misma población y con idéntica susceptibilidad genética. Esto, unido al hecho que compartan similares secuencias en su etiopatogenia ha hecho que algunos autores las consideren diferentes manifestaciones de una misma enfermedad.

La PMR se caracteriza por dolor, rigidez e impotencia funcional a nivel de la musculatura proximal de hombros, brazos, pelvis y piernas. El dolor muscular y la rigidez, de carácter simétrico y proximal, se localiza en hombros, brazos y cuello y, aproximadamente en un tercio de los pacientes en cintura pelviana. El dolor se exagera con la presión y la movilización, y la rigidez es progresiva e incapacitante. La demostración, mediante estudios complementarios de inflamación articular proximal pretende justificar la etiopatogenia del dolor en estos pacientes.^{155,156}

Los enzimas musculares, el electromiograma y la biopsia muscular son de forma característica normales en esta entidad.

Aunque el diagnóstico y el consecuente tratamiento de la arteritis de células gigantes trate también con eficacia la PMR, la opción inversa no es así: la dosis de corticoides para tratar una PMR generalmente es menor que la que sería conveniente para una ACG. Por esta razón, el diagnóstico de la ACG debería ser considerado ante cualquier paciente con PMR y éstos deberían ser interrogados específicamente sobre los síntomas que sugieren ACG. La presencia de clínica craneal en un paciente con PMR debería hacer sospechar una ACG como causante de la PMR; esto obligaría a un abordaje terapéutico diferente, y la BAT podría estar indicada.^{157,158} Por otra parte, en ausencia de características clínicas sugestivas, la mayoría de los expertos no recomiendan la biopsia de la arteria temporal para cada paciente con PMR; las complicaciones relacionadas por la presencia de una ACG en un paciente con PMR pura son excepcionales si éste es tratado adecuadamente.^{153,159,160}

A pesar de todo, el clínico debe considerar que un 25% de los diagnósticos iniciales de PMR se modifican en el seguimiento, y que una persona puede tener una forma «pura», es decir, sin cefalea, claudicación mandibular, alteraciones visuales, claudicación de extremidades superiores, isquemia cerebral, etc., y desarrollar una

amaurosis. Son formas muy poco frecuentes, pero reales, y según la literatura científica, éstos enfermos deberían ser seguidos cuidadosamente.¹⁶¹

6.3.- ETIOPATOGENIA

A pesar que se ha avanzado mucho en el conocimiento de esta enfermedad, persisten importantes lagunas que dificultan la comprensión de su etiopatogenia, y su relación con otras enfermedades con las que comparte características clínicas.^{156,162} Los mediadores específicos de la inflamación vascular y sus mecanismos de acción se están conociendo mejor,^{163,164} pero los desencadenantes de los acontecimientos permanecen desconocidos. A pesar de los estudios que han detectado el DNA de agentes infecciosos (virus del herpes simplex, varicela zoster, parvovirus B19, *clamidia pneumoniae*) en biopsias de arteria temporal con arteritis, estudio con PCR no soportan esta relación, por lo que, hoy por hoy podemos afirmar que no hay suficientes evidencias para concluir que la ACG es causada por agentes infecciosos.¹⁶⁵⁻¹⁶⁸

De todas formas, aunque se desconoce el antígeno desencadenante del proceso inflamatorio y su origen (origen infeccioso o una toxina-relacionada, o incluso componentes de la propia arteria del paciente), parece que las células dendríticas especializadas en la presentación de antígenos que se encuentran en la capa muscular de las arterias de tamaño mediano, podrían desempeñar un papel dominante en la etiopatogenia del proceso inflamatorio que se presenta en la ACG.^{156,162} Precisamente, en la ACG, estas células se encuentran intensamente activadas, quizás como resultado de la presencia de antígenos o por una infiltrado de monocitos activados que atraviesan el vasa vasorum de la adventicia arterial. Las células dendríticas producen las citocinas (interleucinas) dirigidas hacia el objetivo que reclutan las células T y los macrófagos en el desarrollo del infiltrado inflamatorio. La Interleucina 18 (IL-18) liberada por las células dendríticas regula la liberación del interferón gamma por parte de las células T, un mediador de los procesos inflamatorios crónicos, de la formación de granulomas y de la diferenciación y activación de los macrófagos. Las células T atrapadas en el infiltrado inflamatorio arterial activan una cascada de célula-célula, y las interacciones de célula-citocina que reclutan más células inflamatorias y ejercen un efecto llamada que promueve inflamación vascular, proliferación endotelial, daños en el endotelio vascular, y en muchos casos trombosis (fig. 5). Si la capacidad vascular se termina comprometiendo suficientemente a consecuencia de la hiperplasia intimal o por trombosis, pueden aparecer complicaciones de origen isquémico tales como pérdida de visión, necrosis del cuero cabelludo o de la lengua.

Mientras tanto, las citocinas derivadas de macrófagos, como las IL-1 e IL-6, 18 pueden contribuir a la aparición de los principales síntomas sistémicos de la ACG, como son fiebre, anorexia y, quizás también la PMR .

Todo modelo etiopatogénico de la arteritis de células gigantes debería explicar dos de sus características principales: su presencia exclusiva en pacientes de edad avanzada y la tendencia de esta enfermedad a afectar más frecuentemente a ciertas arterias (ramas de arteria carótida externa y de la aorta) respetando habitualmente a otras (como arterias intracerebrales).²¹

Está demostrado que la incidencia de la enfermedad aumenta destacadamente con la edad de la población. A una incidencia calculada de 1.54 casos nuevos por cada 100.000 habitantes menores de 60 años, se pasa a una de 20.7 cuando ésta se calcula en una población mayor de 80.¹⁶⁹

La distribución y la función alterada de las células dendríticas envejecidas (o de las células T que activan) podrían explicar estas observaciones: una respuesta aberrante de estas células (células dendríticas, células T) ante un todavía hoy desconocido estímulo desencadenante, haría que la enfermedad inflamatoria se limitara a vasos con alta concentración de células dendríticas y en pacientes de edad avanzada.¹⁵⁶

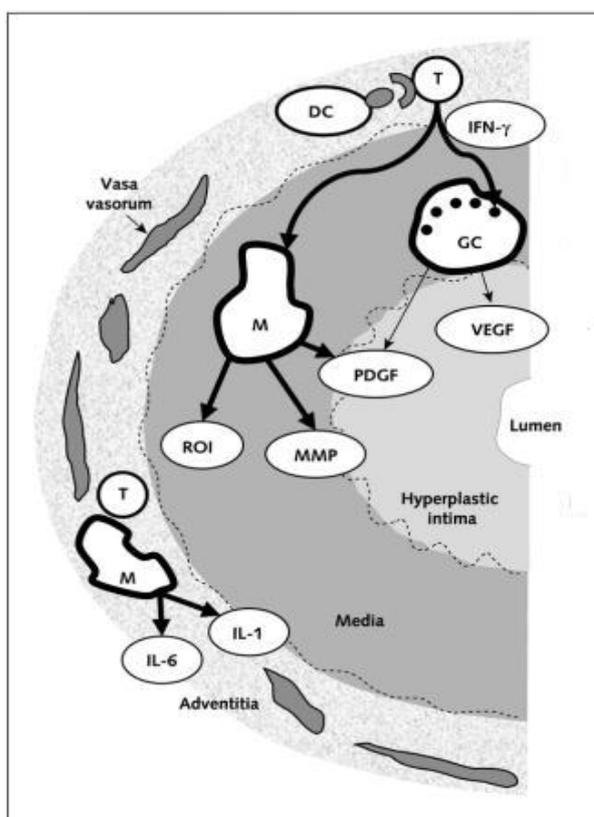


Figura 5: Los linfocitos T activados y los macrófagos producen una reacción granulomatosa en la pared arterial. A nivel de la adventicia, se produce la activación de células T, y los vasa vasorum proporcionan una puerta de entrada para las células inflamatorias (IFN- γ (gamma): una citoquina que regula las funciones de los macrófagos reclutados en el infiltrado inflamatorio). Estos macrófagos reclutados, se diferencian en distintos subgrupos de células efectoras perjudiciales para los tejidos; producen metaloproteinasas de la matriz e intermediarios reactivos del oxígeno. Los macrófagos y células gigantes multinucleadas también proporcionan factores de crecimiento y factores angiogénicos que intensifican la respuesta inflamatoria a nivel arterial. La reacción de la arteria es desadaptativa, y conduce a la oclusión de la luz vascular por hiperplasia intimal.

DC: células dendríticas; GC: células gigantes multinucleadas; IL: interleuquinas; M: macrófagos; MMP: metaloproteinasas de la matriz; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; ROI: Intermediarios reactivos del oxígeno; VEGF: factor de crecimiento endotelial.¹⁵⁶

Algunos estudios sugieren la posibilidad de la existencia de un componente genético en la patogénesis de esta enfermedad; éstos se basan en la preferencia de la ACG por el sexo femenino, con una afectación doble en comparación con los varones (aunque esto podría estar favorecido por la mayor esperanza de vida de ellas), su tendencia a afectar a ciertos grupos étnicos más que a otros (los descendientes del norte de Europa están más afectados que los asiáticos por ejemplo) ¹⁷⁰, y su asociación con ciertos tipos del antígeno 8 de HLA. Como se postula para muchas otras enfermedades autoinmunes, la arteritis de células gigantes podría presentarse en personas genéticamente predispuestas tras la interacción con algún determinado estímulo ambiental. ¹⁷¹

6.4. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

El paso más importante en el manejo y diagnóstico de la ACG consiste en determinar su grado de sospecha clínica a partir de los datos clínicos y analíticos del paciente. Esta probabilidad de enfermedad se puede ajustar hacia arriba o hacia abajo dependiendo de indicadores indirectos que apoyen o no el diagnóstico. Tres son los más significativos: el valor de la VSG, la respuesta al tratamiento esteroideo y la falta de una alternativa diagnóstica.

A pesar de estos detalles, el diagnóstico definitivo solamente se puede lograr mediante la confirmación histológica de la enfermedad tras la realización de una biopsia de un vaso arterial afecto.²¹ El vaso seleccionado suele ser la arteria temporal del lado más sintomático, ya que es fácil de obtener y ofrece pocas complicaciones.^{31,32} Sin embargo, es bien conocido que la BAT no se trata de una prueba perfecta, al presentar un número variable de falsos negativos. Todo esto ha obligado a elaborar algoritmos diagnósticos que permiten el diagnóstico de la ACG con o sin confirmación histológica. Estos algoritmos se utilizan para elaborar la sospecha prebiopsia. Si la sospecha es suficientemente alta se suele solicitar la realización de una BAT. Si esta sospecha es muy alta, a falta de un diagnóstico alternativo, el clínico suele iniciar el tratamiento incluso con una BAT con resultado negativo, especialmente si responde favorablemente al tratamiento.

Esto último es debido a las consecuencias que puede comportar una ACG sin una terapia apropiada, especialmente en el territorio oftalmológico, con un riesgo elevado de pérdida de visión. De hecho, la pérdida visual monocular debida a la arteritis de células gigantes, suele ocurrir en el periodo inicial del curso clínico y observamos que es generalmente permanente; además, si nos basamos en la bibliografía, si el paciente no recibe un tratamiento adecuado es probable que se acabe afectando el ojo contralateral a las pocas semanas. Por otra parte, los molestos y debilitantes síntomas locales y sistémicos pueden ser rápidamente eliminados con un tratamiento convencional. Y, aunque no está demostrado aun, el tratamiento podría reducir el riesgo de desarrollar complicaciones graves como un aneurisma o una disección de los grandes vasos, incluyendo la aorta y su ramas.¹⁰⁷

Aplazar la biopsia y asumir el diagnóstico de sospecha puede dar lugar a errores en la orientación diagnóstica (y por tanto errores en el tratamiento).¹⁷² Si se sospecha un diagnóstico alternativo (un proceso neoplásico, lesión o hemorragia en el SNC, un proceso infeccioso...etc.) se deberán realizar los estudios diagnósticos adecuados; pero, a menos que no se rechacen otros diagnósticos o la probabilidad de que se trate de una ACG sea realmente baja,¹⁷³ la mayoría de autores recomienda realizar una BAT pronto para diagnosticar y justificar un tratamiento agresivo con sus complicaciones y efectos secundarios.

Evidentemente, el diagnóstico no será establecido si no se sospecha la enfermedad, y ésta es una de las principales dificultades de la ACG. En la práctica clínica diaria, la combinación de la información clínica/analítica que conduce a la sospecha prebiopsia, muchas veces no proporcionan suficiente información específica para establecer el diagnóstico o para excluirlo. Además, en casos complejos, con síndromes generales inespecíficos en pacientes de edad avanzada donde no se halla diagnóstico, la BAT suele ser una prueba más entre una batería de pruebas diagnósticas.

La sospecha clínica que conduce a la decisión de realizar una BAT es un juicio clínico que demasiadas veces es difícil de definir exactamente y de cuantificar con algoritmos.

A modo de resumen y según lo establecido por el Colegio Americano de Reumatología,⁵⁵ se establece el diagnóstico de arteritis de células gigantes tras un resultado positivo en la biopsia de la arteria temporal o en su defecto por los criterios clínicos de la Sociedad Americana de Reumatología junto con un periodo de tiempo de seguimiento superior a los 12 meses, sin aparición de otras enfermedades que justifiquen los síntomas.

6.4.1.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ¹⁷⁴

Es de suma importancia realizar un diagnóstico diferencial minucioso ya que existen numerosas enfermedades que puede mimetizar con la ACG. Un error diagnóstico puede comportar consecuencias muy graves al impedir un tratamiento más adecuado o incluso, someter gratuitamente al paciente a un tratamiento agresivo.

- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome de Sjögren.
- Artritis reumatoide
- Polimiositis
- Hipotiroidismo.
- Enfermedad de Behçet
- Síndrome antifosfolípido.
- Poliarteritis nodosa.
- Churg-Strauss
- Síndrome de Wegener.
- Arteritis de Takayasu.
- Infecciones, especialmente víricas (varicela zoster, parvovirus B19, herpes virus 6, herpes simplex...), tuberculosis, endocarditis, nocardiosis...
- Neoplasias. (mieloma, carcinomas, linfomas..)

- Sarcoidosis.
- Angeitis primaria del sistema nervioso central.
- NOIA no arterítico.

6.4.2.-CRITERIOS CLÍNICOS – SOSPECHA PRE-BIOPSIA

La presentación de la arteritis temporal puede ser extremadamente variable entre los diferentes pacientes (con una serie de signos y síntomas clínicos más comunes y otros más atípicos). Aunque la cefalea de reciente aparición está entre los síntomas más comunes (aparece en el 65%- 75% de los pacientes), la gran mayoría de adultos con dolores de cabeza no tienen arteritis de células gigantes. Inversamente, algunos hallazgos en la exploración física como las alteraciones locales en la exploración de la arteria temporal, la presencia de claudicación intermitente, las hiperestésias del cuero cabelludo, la disminución de la agudeza visual y otros más raros como la necrosis de lengua o del propio cuero cabelludo, resultan altamente sugestivos para la enfermedad pero están frecuentemente ausentes; por ejemplo, según un estudio, solamente el 34% de pacientes con arteritis temporal tiene claudicación intermitente.^{20,150}

Síntomas constitucionales como la fiebre, la fatiga, la anorexia, la pérdida de peso, y la presencia de una VSG elevada, se asocian a la arteritis temporal²⁰ pero son muy poco específicos. Muchas enfermedades que son mucho más comunes que la arteritis temporal (como por ejemplo: enfermedades infecciosas y malignas) puede presentarse con una clínica similar. El hecho de que la mayoría de los signos clínicos sean compartidos por otras enfermedades, y que la incidencia de la enfermedad sea relativamente baja, obliga a la realización de un estudio exhaustivo, y solo después de éste y en ausencia de un diagnóstico alternativo tomará peso la sospecha de una ACG (lo que implica la realización de diferentes pruebas diagnósticas con su consecuente gasto en tiempo y recursos económicos).

En este tipo de enfermedades, el uso de predictores clínicos de la enfermedad puede ser de gran utilidad. En la ACG son especialmente útiles en el subtipo con afectación a nivel craneal, al presentar una clínica más florida que puede ser claramente sugestiva.^{150,175,176}

La integración de diferentes signos y síntomas clínicos permiten estudiar la probabilidad de la enfermedad previamente a la solicitud de una prueba invasiva como la BAT. En un meta-análisis con 2680 pacientes, se identificó una serie de signos y síntomas clínicos que se asociaban destacadamente a la presencia de la enfermedad. En algunos casos, la historia clínica y la exploración física son altamente útiles para orientar y lograr el diagnóstico: la claudicación mandibular y las alteraciones en la exploración de las arterias temporales aumentan perceptiblemente la probabilidad de la enfermedad mientras que, por ejemplo, una arteria temporal normal lo baja algo (probabilidad negativa - cociente de 0.53). En este estudio destacan que el indicador más útil para descartar la enfermedad, fue la ausencia de una VSG elevada.²⁰

Younge et al.¹⁵⁰ procuró utilizar este modelo para analizar los resultados de más de 1100 pacientes a los que se les habían practicado una biopsia de la arteria temporal (estudio retrospectivo). Desarrollaron una valoración cualitativa y cuantitativa de la probabilidad de la enfermedad de acuerdo con una combinación de los síntomas y signos clínicos (que incluyeron dolor de cabeza, claudicación mandibular, hiperestésias del cuero cabelludo, VSG, edad, y la presencia de neuropatía óptica isquémica). Aplicando este modelo a un grupo separado de pacientes con y sin arteritis temporal, los autores encontraron una estrecha relación entre la probabilidad de la sospecha de la enfermedad y el diagnóstico posterior. Por ejemplo, de los pacientes a los que por la fórmula se pronosticó tener por lo menos una probabilidad del 80% de tener un resultado positivo en la biopsia, el 78% tenía un resultado positivo en la biopsia; inversamente, aquellos a los que se pronosticó una probabilidad menor del 10% de un resultado positivo de la biopsia, solo el 9% fueron diagnosticados de arteritis temporal.

La claudicación mandibular, secundaria a la progresiva oclusión de la arteria facial, que en ocasiones se manifiesta como debilidad para masticar y en otras como molestia o dolor, se ha descrito como patognomónico de esta entidad; sin embargo existen comunicaciones que han identificado este dato en otras entidades como la amiloidosis y Wegener.²²

Es importante también destacar que criterios analíticos como el valor de la PCR y los niveles de plaquetas, que no aparecen en los algoritmos diagnósticos clásicos, se han asociado con la presencia de la enfermedad. Dos estudios recientes concluyen que la trombocitosis (niveles plaquetarios mayores de 375.000/mm³ o mayores de 400.000/mm³ según el estudio) puede ser más útil que una VSG elevada en el proceso diagnóstico de la ACG; inversamente, destacan que un valor plaquetario normal puede ser más preciso que un valor normal de la VSG para el descarte de la enfermedad.^{59, 177}

Los criterios diagnósticos de Ellis y Ralston⁵⁴ y los de la Sociedad Americana de Reumatología⁵⁵ son los algoritmos clínicos de referencia en el diagnóstico de la ACG con o sin confirmación histológica y los más usados en la práctica clínica.

Criterios de Ellis y Ralston (CER)⁵⁴

Estos criterios fueron publicados en 1983 . Considera 3 criterios selectivos:

Edad superior a los 55 años	Edad de inicio de los síntomas mayor de 55 años
Respuesta positiva en 48 horas del inicio del tratamiento esteroideo	Respuesta favorable con descenso de los reactantes de fase aguda y mejoría de la clínica
Historia de más de 2 semanas de evolución	

Se acepta el diagnóstico de la enfermedad ante la presencia de los 3 primeros criterios y tres o más de los criterios siguientes:

Síndrome polimiálgico	Desarrollo de síntomas o signos después de la edad de 50 años
Cefalea de reciente comienzo	Dolor de cabeza de reciente comienzo o de características nuevas
Alteraciones de la arteria temporal	Dolor a la palpación, descenso del pulso de las arterias temporales no relacionado con arteriosclerosis de las arterias carotídeas
Alteraciones visuales	
Claudicación mandibular	Debilidad al masticar o molestia/ dolor a nivel de la musculatura masticatoria.
Síndrome constitucional	Astenia, anorexia, pérdida ponderal
Biopsia de arteria temporal anormal	Mostrando vasculitis caracterizada por un predominio de células mononucleares o inflamación granulomatosa, generalmente con células gigantes multinucleadas

Criterios del Colegio Americano de Reumatología

Los criterios clínicos que la Colegio Americano de Reumatología ⁵⁵ publicó en 1990 se han establecido y están bien aceptados para orientar y establecer el diagnóstico de la arteritis de células gigantes. El artículo original analizaba y proponía 2 algoritmos:

Algoritmo 1: Se acepta el diagnóstico de la enfermedad ante ≥ 3 de los siguientes 5 criterios.

Sensibilidad del 93.5% y especificidad del 91.2%

Edad \geq 50 años	Desarrollo de síntomas o signos después de la edad de 50 años
Cefalea de reciente comienzo	Dolor de cabeza de reciente comienzo o de características nuevas
Alteraciones de la arteria temporal	Dolor a la palpación, descenso del pulso de las arterias temporales no relacionado con arteriosclerosis de las arterias carótidas
VSG \geq 50 mm/1^a h	Determinada por el método de Westergren
Biopsia de arteria temporal anormal	Mostrando vasculitis caracterizada por un predominio de células mononucleares o inflamación granulomatosa, generalmente con células gigantes multinucleadas

Algoritmo 2: Se considera el diagnóstico de la enfermedad cuando coinciden 3 o más de los siguientes 6 criterios:

Edad \geq 50 años	Desarrollo de síntomas o signos después de la edad de 50 años
Cefalea de reciente comienzo	Dolor de cabeza de reciente comienzo o de características nuevas
Alteraciones de la arteria temporal	Dolor a la palpación, descenso del pulso de las arterias temporales no relacionado con arteriosclerosis de las arterias carótidas
Hiperestesia del cuero cabelludo	Dolor por hipersensibilidad en la exploración del cuero cabelludo
Claudicación mandibular	Definida como debilidad a la masticación, molestia/dolor a nivel de la musculatura masticatoria.
Biopsia de arteria temporal anormal	Mostrando vasculitis caracterizada por un predominio de células mononucleares o inflamación granulomatosa, generalmente con células gigantes multinucleadas

Los criterios del Colegio Americano de Reumatología se publicaron en 1990; se analizaron 214 pacientes con ACG (196 presentaban demostración histológica) y éstos, fueron comparados con 593 pacientes que padecían otras formas de vasculitis. Por tanto, estos criterios fueron establecidos para distinguir la ACG de otras formas de vasculitis.

Aunque en la práctica clínica, tanto este algoritmo como el de Ellis y Ralston, sean una buena herramienta para calcular un cierto índice de sospecha, cuando estos se aplican individualmente a pacientes no seleccionados, estos criterios se muestran menos fiables. No hay que olvidar que hasta un 40% de los pacientes a los que se sospecha una ACG presentan una clínica muy poco específica. Muchos de ellos acabarán con una BAT.¹⁷⁸

6.4.3.- CRITERIOS ANATOMOPATOLÓGICOS – BIOPSIA DE LA ARTERIA TEMPORAL (BAT):

La biopsia de arteria temporal (BAT) es un procedimiento sencillo y con baja tasa de complicaciones si se realiza en unas condiciones adecuadas. Las complicaciones más habituales suelen ser la infección de la herida quirúrgica o el sangrado postoperatorio. Las complicaciones mayores son raras: Se han publicado disestesias y parestesias nerviosas, riesgo de isquemia cerebral u orbitaria³⁸ y necrosis del cuero cabelludo³⁹ por interrupción del flujo colateral.

A nivel histológico, se considera que una biopsia de la arteria temporal es positiva para una ACG cuando los hallazgos histológicos de la arteria temporal demuestran ruptura de la lámina elástica interna con infiltrado inflamatorio de la pared arterial con o sin presencia de células gigantes.

Las células gigantes no son imprescindibles para establecer el diagnóstico de la arteritis de células gigantes.⁵⁵ No obstante algún estudio considera que la presencia de células gigantes puede asociarse a una mayor agresividad del cuadro, especialmente a nivel oftalmológico.^{179,180}

Normalmente el clínico solicita una BAT cuando sospecha una ACG tras el estudio clínico y analítico. No obstante muchas veces se solicita como una prueba más entre una batería de pruebas diagnósticas en casos complejos donde no hay diagnóstico; por lo que en no pocas ocasiones es realizada en pacientes con una sospecha preprueba baja o muy baja. Este hecho hace que, como se comentará más adelante, nos encontremos con un porcentaje llamativamente elevado de resultados negativos de la biopsia, entre el 57% y el 92%.¹⁸¹⁻¹⁸⁹

La principal estrategia que se puede seguir para reducir el porcentaje de biopsias negativas es la buena orientación diagnóstica del clínico previo a la realización de la misma. Lograr un buen índice de sospecha con la anamnesis, la exploración física, la respuesta al tratamiento y, obviamente un buen diagnóstico diferencial que descarte otras opciones alternativas.¹⁸³ La controversia actual sobre su indicación en pacientes sin síntomas craneales debido a la baja tasa de positividad de la biopsia podría ser un ejemplo.

La biopsia es la única herramienta que se dispone en la actualidad para confirmar el diagnóstico de la ACG, por lo que se ha considerado el *gold standard* diagnóstico. Sin embargo estudios postmortem de pacientes con biopsia negativa han demostrado la existencia de enfermedad.³⁶ Ello se explica por dos hechos: por un lado, la enfermedad afecta a las arterias de manera típicamente segmentaria. Por otro lado diferentes estudios realizados con pruebas de imagen demuestran la posible afectación de vasos diferentes a las arterias temporales, pudiendo estas estar respetadas.⁴⁰⁻⁴⁵ Estos dos hechos condicionan que la prueba presente un número no despreciable de falsos negativos, y que su negatividad no permita descartar la enfermedad.^{22,46}

SENSIBILIDAD DE LA BAT: La sensibilidad publicada para una biopsia temporal unilateral de la arteria temporal en el diagnóstico de la ACG está entre el 58%- 90%^{46,60-62,190,191}, por lo que presenta un porcentaje nada despreciable de falsos negativos.^{152, 192,193}

Cuando la sospecha clínica de arteritis temporal es muy alta, este porcentaje de falsos negativos que esgrime la bibliografía nos permite que incluso un paciente con biopsia negativa reciba un tratamiento completo. Esto solo estaría indicado en casos con una clínica muy sugestiva de la enfermedad, con una buena respuesta al tratamiento y tras un estudio minucioso donde no se hubiera hallado ningún diagnóstico alternativo.¹⁷³ En todas las series se observa un porcentaje variable de pacientes que reciben tratamiento sin certeza histológica.

Por todo lo anterior, se han propuesto diferentes estrategias para aumentar la sensibilidad de la BAT:^{179,194}

- **Aumentar la longitud de la arteria temporal extirpada.**

Es bien conocido que las lesiones de la ACG afectan el vaso de forma segmentaria a lo largo de la longitud del vaso. Este hecho ha sugerido a la mayoría de autores que aumentar la longitud de la muestra podría reducir el porcentaje de falsos negativos. Esto se ha demostrado en múltiples estudios. La mayoría de ellos recomienda muestras superiores a los 2 cm¹⁹⁵ e incluso de 3-5 cm. Sharma E. et al, por ejemplo, demostraron que las muestras mayores de 2 cm tenían 2.8 más posibilidades de resultar positivas que las menores de 2 cm.⁴⁸ Otros autores, no obstante, consideran

que muestras a partir de 0.5 cm son suficientes y que longitudes superiores no aumentan el rendimiento diagnóstico.¹⁹⁶

Es importante destacar que casi la totalidad de las series estudiadas presentan un porcentaje muy destacado de muestras menores a los 2 cm y es que, lograr muestras superiores a los 2.5 cm incrementa sustancialmente la dificultad y la morbilidad del procedimiento.¹⁹⁷

- **Realizar biopsia contralateral**

La evidencia disponible y la experiencia clínica sugieren que en la práctica habitual la BAT debería realizarse siempre únicamente en el lado más sintomático cuando este es posible, evitando realizar la biopsia bilateral de rutina.

La realización de una biopsia contralateral tras una BAT con resultado negativo aumenta ligeramente la sensibilidad.^{47,198} No obstante los beneficios que ofrece la realización de la biopsia bilateral no son suficientes como para recomendar que ésta se practique de forma sistemática en todos los casos, siempre y cuando, la primera biopsia se realice en el lado más sintomático. Según diferentes trabajos la probabilidad de obtener un resultado positivo tras una BAT negativa es de solo el 1-5%. Por ejemplo, en un estudio de 186 pacientes con biopsias bilaterales tras un primer resultado negativo se objetivó que solamente se lograron 4 resultados positivos de ACG (2.1 %) tras la realización de la biopsia en el lado contralateral; y en otro trabajo observaron que de las 88 biopsias unilaterales con resultado negativo, solamente un paciente fue posteriormente diagnosticado de ACG.^{182,185,199 200}

Por tanto, para un subgrupo selecto de pacientes, la realización de una biopsia bilateral podría ser provechosa para establecer el diagnóstico, especialmente cuando la sospecha de ACG es muy alta, o cuando esta sospecha no es suficientemente alta como para instaurar el tratamiento sin confirmación histológica.

- **Utilizar pruebas de imagen para seleccionar el segmento a biopsiar.**

Se han propuesto diferentes técnicas de imagen para poder seleccionar mejor el fragmento a biopsia tales como la ecografía doppler^{50,201} y la RM. En el estudio ultrasonográfico de la arteria temporal ante la sospecha de una ACG se han detectado diferentes hallazgos que se han demostrado útiles para reforzar la sospecha clínica; el más significativo es la identificación de un “halo” en la arteria temporal del lado más sintomático. Este correspondería con una zona circunferencial de más densidad alrededor del vaso, probablemente debido al edema inflamatorio de la pared del vaso o por una estenosis focal debido a una hiperplasia de la íntima o a una obstrucción de la luz.²⁰²

- **Procesar las muestras en el laboratorio de anatomía patológica en múltiples secciones**

El hecho que las lesiones en la arteria temporal sean típicamente segmentarias obliga al anatomopatólogo a realizar múltiples cortes en la muestra para evitar posibles falsos negativos.²²

ESPECIFICIDAD DE LA BAT: En cuanto a la especificidad, la biopsia es la prueba diagnóstica que aporta menos falsos positivos presentando una especificidad muy elevada, alrededor del 100 % . Este hecho hace que la biopsia esté considerada como el patrón oro diagnóstico.

En la práctica la mayoría de series destacan un llamativamente alto número de BAT con resultado negativo, que puede variar entre el (59-92%). Además, desde que la biopsia es el patrón oro y figura en los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología⁵⁵ como un criterio más entre otros, puede ser imposible definir exactamente la utilidad de la biopsia como prueba diagnóstica en sí misma.

También es importante reconocer que otras formas de vasculitis pueden afectar la arteria temporal; por ejemplo, PAN, vasculitis de Churg-Strauss, y la enfermedad

granulomatosa de Wegener son formas de vasculitis sistémicas que afectan a pequeños y medianos vasos incluyendo la arteria temporal.^{203,204} Sin embargo, el diagnóstico de otros tipos de vasculitis tras una biopsia de la arteria temporal es infrecuente.^{205,206}

La importancia de la realización de la BAT para detectar otros tipos de arteritis diferentes a la ACG, son esgrimidos por los autores que consideran que la biopsia debería realizarse de forma sistemática a todos los pacientes con sospecha de la enfermedad.²⁰⁴ Esta propuesta esta reforzada por la opinión dominante, que considera que la agresividad del tratamiento obliga al intento de confirmar histológicamente la presencia de la enfermedad. Además, otros autores consideran que la impresión intraoperatoria del cirujano²⁰⁷ puede ayudar a predecir el diagnóstico de la biopsia y que el estudio anatomopatológico de la BAT puede orientar al clínico hacia la severidad y evolución del cuadro. Makkuni D. et al. por ejemplo, asocian la presencia de hiperplasia de la íntima vascular con un mayor riesgo de sufrir complicaciones oftalmológicas.²⁰⁸

La opinión contraria a la realización generalizada de la biopsia ante una sospecha de ACG, se defiende por el aparente bajo rendimiento que ofrece, especialmente por el gran porcentaje de resultados negativos y por el manejo posterior de estos pacientes.^{180,184}

En una serie de 55 BAT (86% negativas), se pudo establecer que en el 76.4% de los casos, el manejo de estos pacientes no cambió tras el resultado de la biopsia.⁵⁸ En la misma línea, otro trabajo analizó 111 BAT (88% negativas). Los autores observaron que de las 20 BAT con resultado positivo, 19 presentaban 3 o más criterios del Colegio Americano de Reumatología, por lo que estos pacientes podían haber sido diagnosticado sin la realización de la biopsia. Este trabajo tampoco observó una reducción significativa del tratamiento esteroideo a pesar del resultado histológico negativo.⁵⁷ En otro estudio retrospectivo sobre 412 BAT analizaron que esta había sido útil en solo el 21% de los casos (17% de resultados positivos de la BAT).²⁰⁹

Rodríguez Pla et al. observaron en su trabajo que hallazgos como las alteraciones en la exploración de la arteria temporal, la claudicación mandibular y las hiperestesias en el cuero cabelludo eran predictores independientes de la positividad de la biopsia. Excluyendo a los pacientes que no presentaban ningún de estos signos comprobaron que permitía reducir el número de biopsias en más del 50% con el riesgo de no diagnosticar a 6 pacientes (5% de los pacientes). Este estudio destacaba en las conclusiones la importancia del estudio clínico y analítico como herramienta para reducir el porcentaje de resultados negativos de la BAT.¹⁸¹

Uno de los motivos que tradicionalmente demoraban el inicio del tratamiento esteroideo, tras una alta sospecha de ACG, era el hecho que el tratamiento pudiera ocultar los hallazgos histológicos e impidiera lograr un diagnóstico definitivo. El resultado del estudio anatomopatológico, en condiciones normales, no está disponible hasta pasadas 1 o 2 semanas. Retrasar el tratamiento en casos de alto riesgo podría tener consecuencias nefastas especialmente a nivel oftalmológico.⁹¹ Sin embargo estudios recientes demuestran que la biopsia de la arteria temporal puede ser útil incluso en pacientes que hayan iniciado el tratamiento esteroideo varias semanas antes de la realización de la misma; por lo que no estaría justificado retrasar el tratamiento para después de conocer el resultado de la biopsia en casos de alta sospecha.²¹⁰ En un trabajo con una muestra de 535 pacientes que comparaba 2 grupos de estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que había recibido tratamiento esteroideo 2 semanas antes de la biopsia y el que no había recibido tratamiento alguno.²¹¹

6.5.- BIOPSIA DE ARTERIA TEMPORAL

Aunque la ACG sea un fenómeno casi universal de los vasos de mediano y gran calibre, habitualmente la arteria a biopsiar es la temporal, tanto por la frecuencia de su afectación como por su fácil accesibilidad. Si no es posible o la clínica lo sugiere se puede recurrir a la occipital o facial o en los estudios de necropsia a los grandes troncos. No debe olvidarse que diferentes enfermedades sistémicas, con diferentes perfiles terapéuticos como es el caso de la panarteritis nodosa (PAN), la enfermedad de Wegener, la aterosclerosis con componente inflamatorio, etc., puede afectar la arteria temporal, y en estos casos la anatomía patológica es definitiva. La utilización de

técnicas de reacción en cadena de la polimerasa a nivel de la biopsia de la arteria temporal, buscado conocer a nivel local el patrón de citocinas en la pared vascular, pertenece al campo de la investigación.

Imágenes del estudio anatomopatológico a partir de una BAT

En las siguientes tres imágenes (fig. 6, 7, 8) se puede observar la pared arterial con infiltrado inflamatorio linfocitario localizado preferentemente en la adventicia y en la lámina elástica externa, la cual está desestructurada y fragmentada. La inflamación afecta focalmente a la lámina elástica interna y se acompaña de proliferación miointimal suboclusiva de la luz vascular.

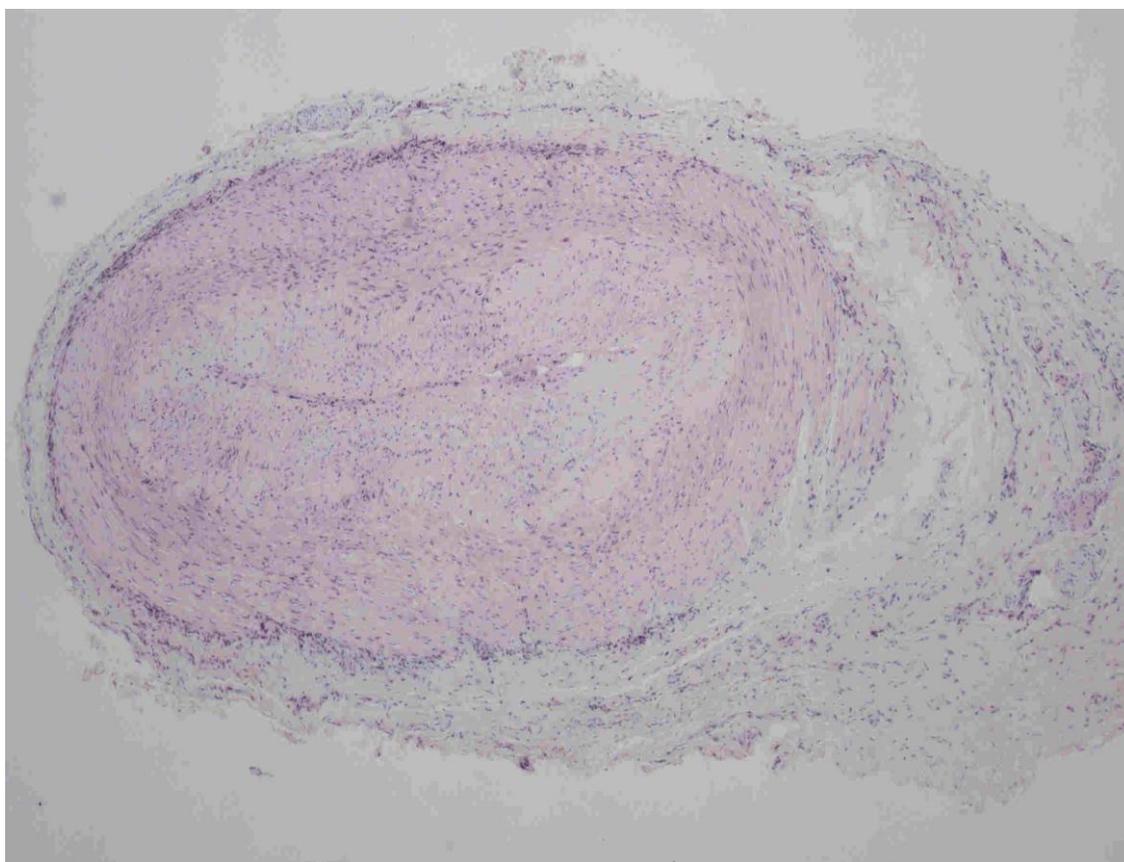


Figura 6: Imagen microscópica de una biopsia de arteria temporal con diagnóstico de arteritis de células gigantes. Se observa la pared arterial con infiltrado inflamatorio linfocitario localizado preferentemente en la adventicia y en la lámina elástica externa.

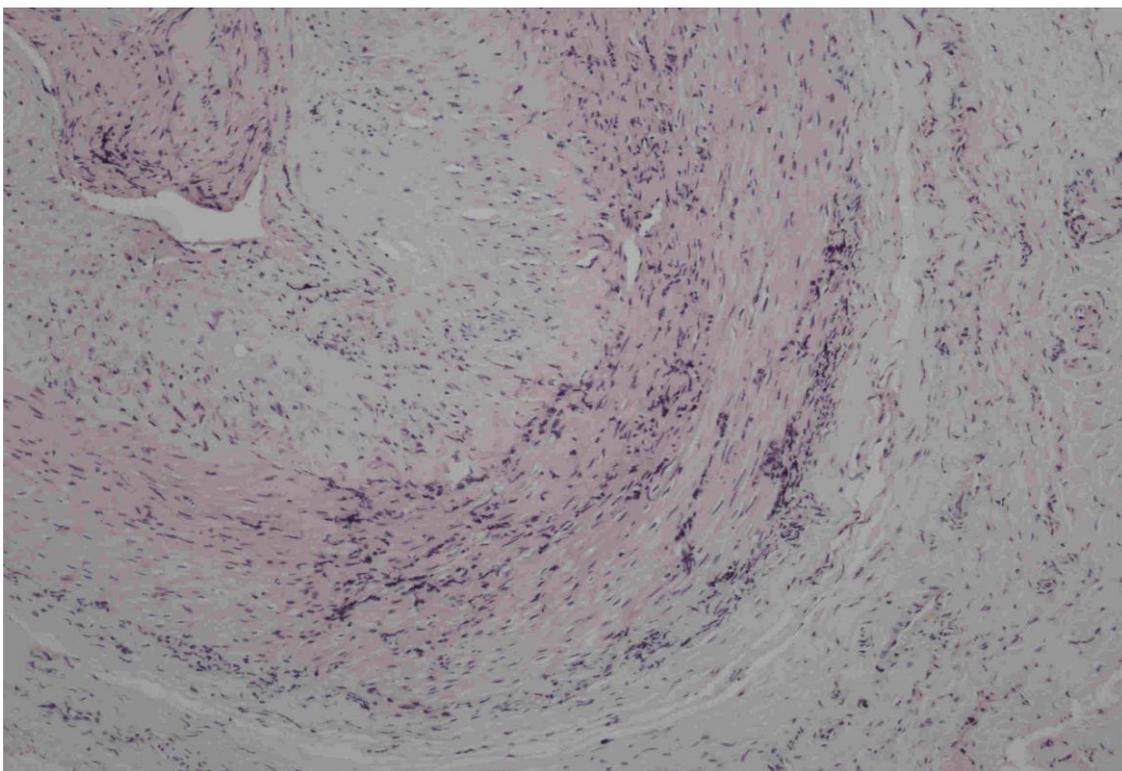


Figura 7: Imagen microscópica de una biopsia de arteria temporal con diagnóstico de arteritis de células gigantes. Se observa desestructuración y fragmentación de la lámina elástica externa.

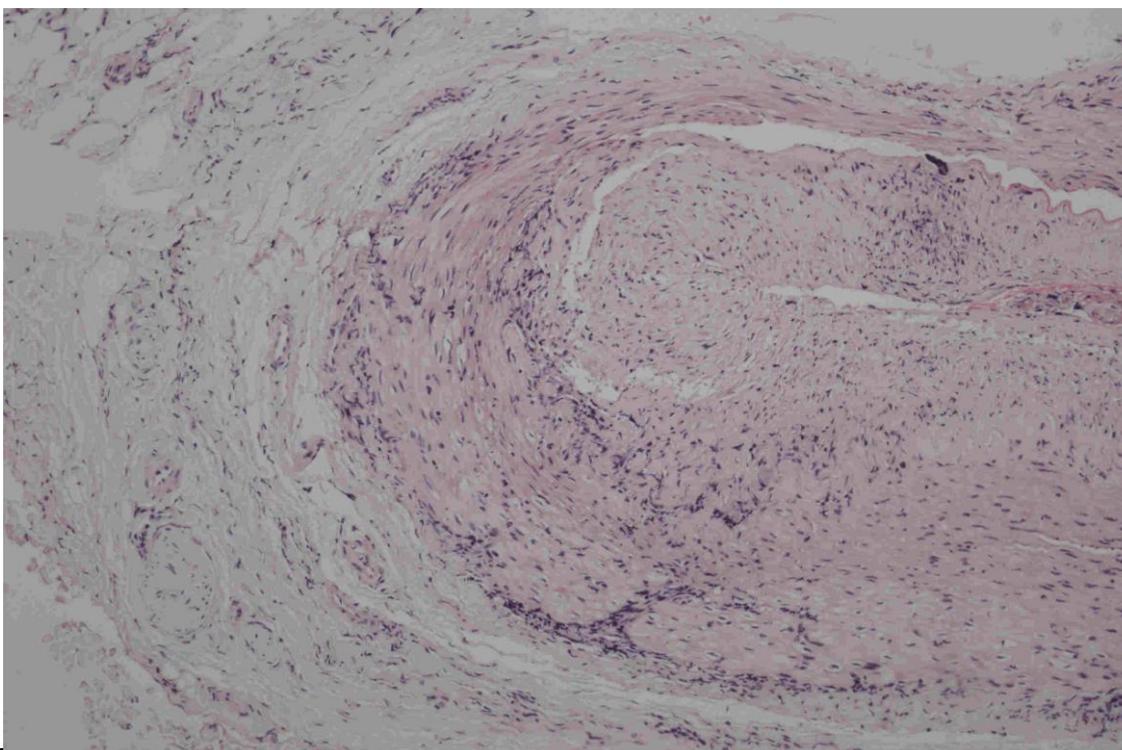


Figura 8: Imagen microscópica de una biopsia de arteria temporal con diagnóstico de arteritis de células gigantes. La inflamación afecta focalmente a la lámina elástica interna, y se acompaña de proliferación miointimal suboclusiva de la luz vascular

6.5.1.- TÉCNICA QUIRÚRGICA

En nuestro servicio todas las BAT se realizan en un quirófano general bajo anestesia local. En el procedimiento participan 2 cirujanos y una enfermera instrumentista. El tiempo de quirófano medio necesario para poder realizarla es de unos 30-45 minutos aproximadamente.

El procedimiento se inicia intentando detectar por palpación la localización exacta de la arteria temporal en el área preauricular del lado con más clínica del paciente. Tras la aplicación de solución antiséptica con povidona yodada se realiza la infiltración del agente anestésico. Este puede ser la mepivacaina al 2% con o sin vasoconstrictor (fig.9). Se realiza una incisión en la zona preauricular alta siguiendo alguna arruga de la piel (fig. 10). Se divide el tejido subcutáneo hasta la fascia musculo aponeurótica . Justo por debajo de esta fascia se encuentran los vasos temporales (arteria y vena temporal) (fig. 11). El trayecto de la arteria temporal es tortuoso permitiendo reseca un fragmento de longitud significativa con mínima disección (fig. 12) . No obstante para tamaños de muestra superiores a los 20 mm o de más de 35 mm como recomiendan algunos autores, aumenta notablemente la dificultad y la morbilidad de la cirugía. Una vez obtenida una muestra suficiente se cierra la herida por planos.

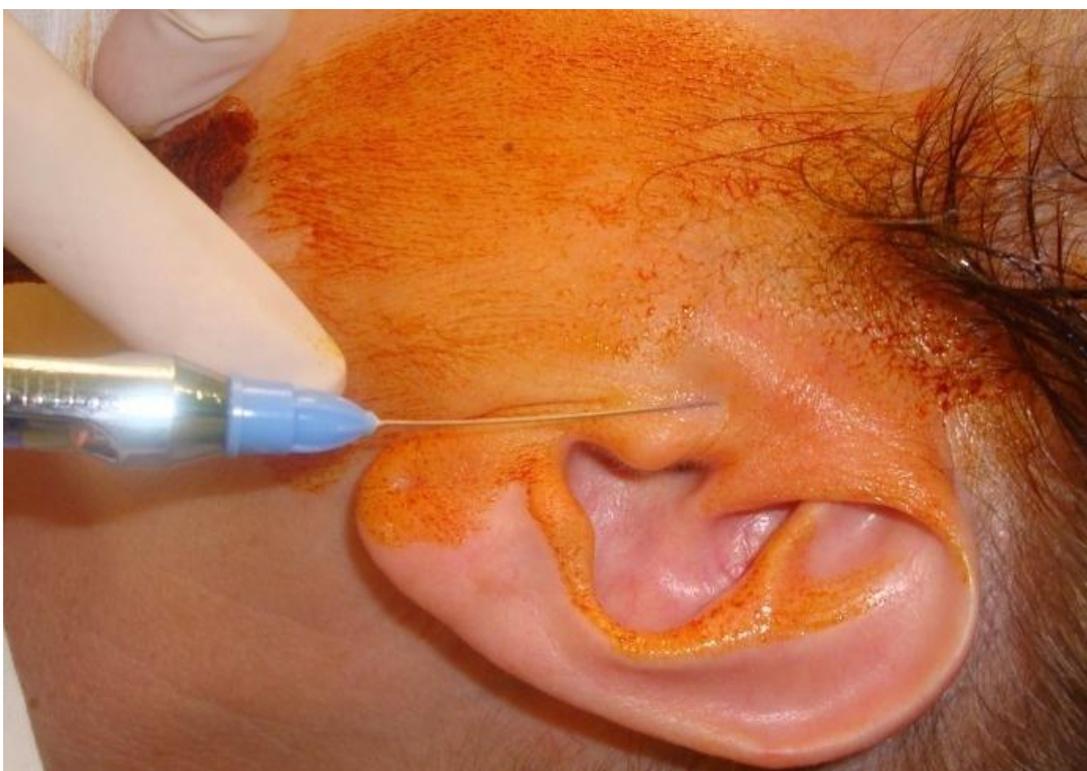


Figura 9 : Anestesia local



Figura 10 : Incisión preauricular

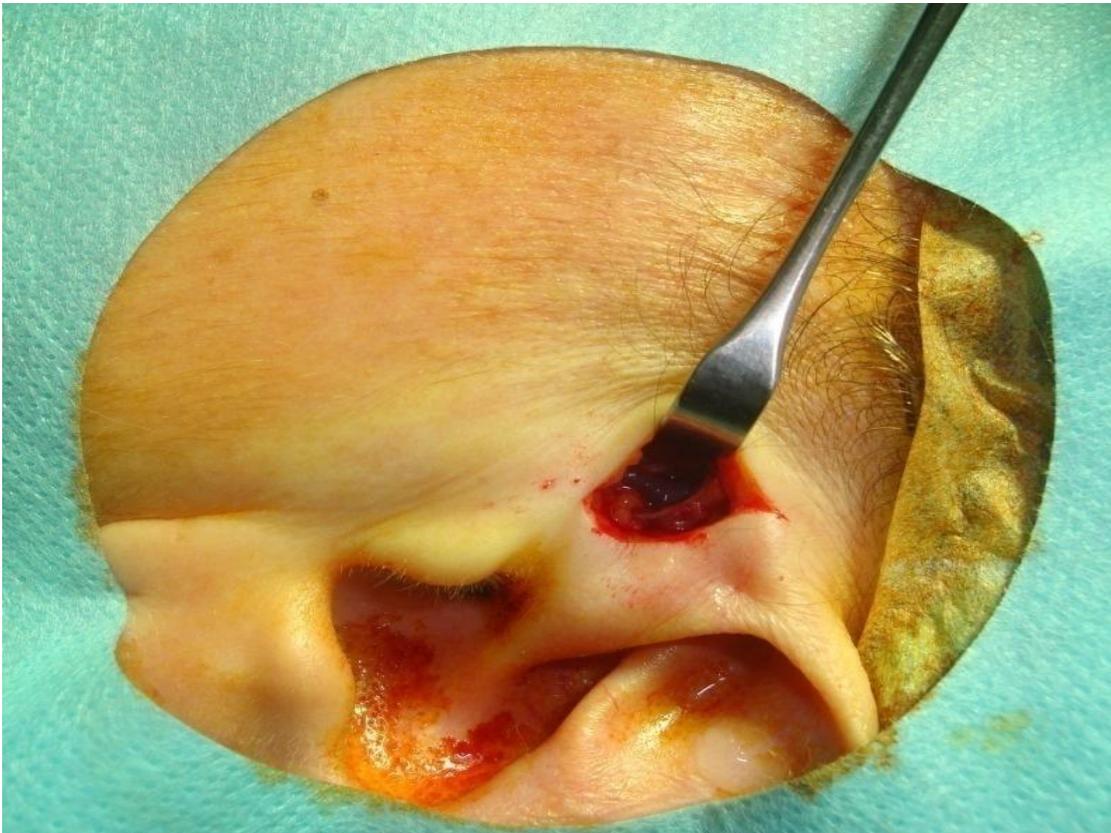


Figura 11: Disección del vaso arterial

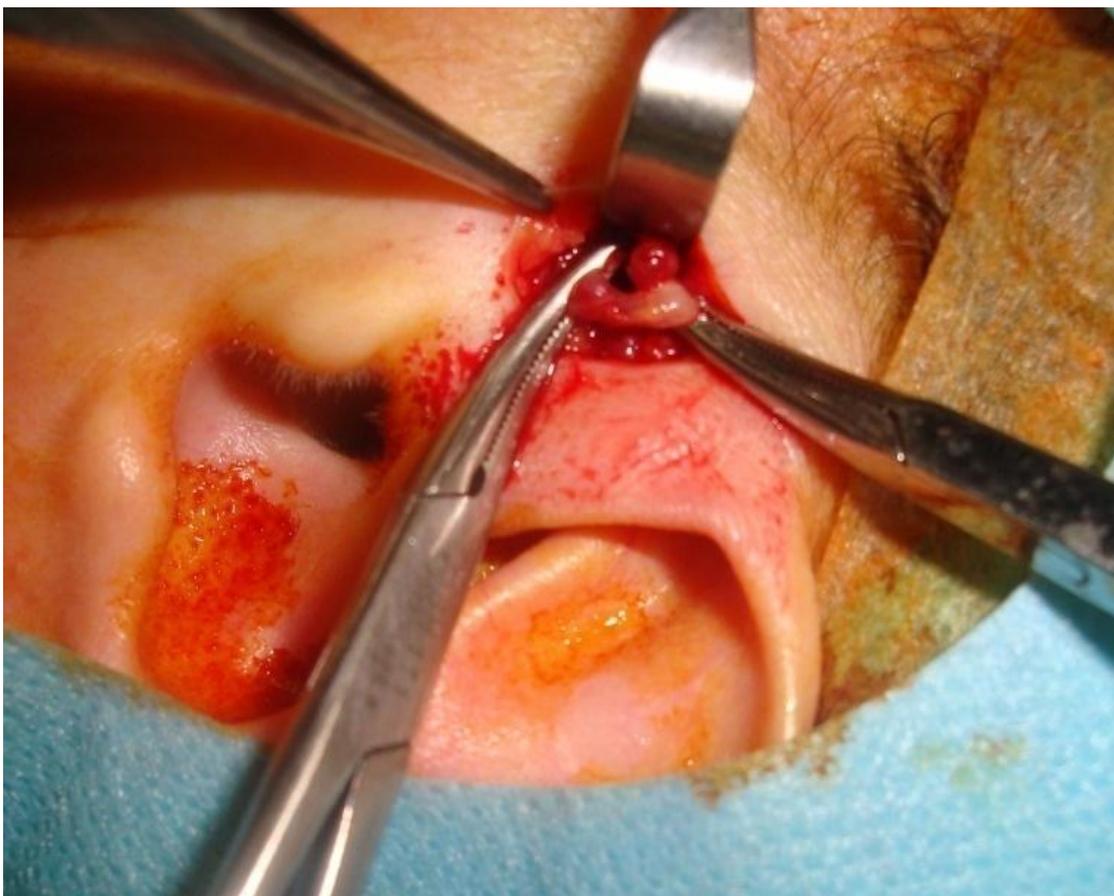


Figura 12: Extirpación del trayecto preauricular de la arteria temporal superficial.

6.5.2.- COSTES DE LA BIOPSIA DE ARTERIA TEMPORAL

En el estudio de costes del procedimiento solamente se calculan los costes del procedimiento calculados a partir del precio/minuto en el quirófano de cirugía maxilofacial del Hospital de Cruces (tabla 1); considerándose un tiempo medio de 25-30 minutos desde que se inicia la preparación del mismo hasta que acaba la limpieza.

Teniendo en cuenta que este procedimiento suele realizarse casi exclusivamente en pacientes jubilados, no se han añadido los costes derivados de bajas laborales o solicitud de día libre en su lugar de trabajo; no obstante, es probable que los acompañantes de los pacientes sí que lo hayan hecho.

AÑO2006 COSTE POR MINUTO QUIROFANO

Salv del informe: Informes de la contabilidad CeCo /Osakidetza: Informes de Actividad/Y_DES_99000026 - Actividad CeCo/Valor Estadístico/

VARIANTE: QUIROFANOS

Centros de coste	2007			2008		
	Coste Real	Cantidad	C. Unidad	Coste Real	Cantidad	C. Unidad
* Infra-/Sobrecob.,	44.854.554	2.464.635	18,20	49.842.126	2.543.721	19,59

Centros de coste	costes 07/08				minutos 07/08				coste minutos 07/08			
	COSTE/07	COSTE/08	DIF	%	MINUTOS/07	MINUTOS/08	DIF	%	C/x' 07	C/x' 08	dif	%
660709 Quir Traspla Renal	558.284	612.404,76	54.120,32	9,69%	32.225	31.875	-350	-1,09%	17,32	19,21	1,89	10,90%
662019 Quir Cirugia Gral. A	5.764.382	6.088.831,71	324.450,01	5,63%	296.444	301.305	4.861	1,64%	19,45	20,21	0,76	3,92%
662029 Quir Cirug Gral B	4.007.863	4.255.703,85	247.841,01	6,18%	236.879	236.248	-631	-0,27%	18,92	18,01	1,09	6,47%
662119 Quir Cir Cardiaca	3.175.266	3.829.462,84	654.196,96	20,60%	141.280	157.768	16.488	11,67%	22,47	24,27	1,80	8,00%
662139 Quir Cir Vascular	2.061.071	1.763.453,89	297.616,96-	-14,44%	100.192	94.885	-5.307	-5,30%	20,57	18,59	-1,99	-9,65%
662209 Quir Cir Maxilo	861.496	1.094.736,86	233.241,21	27,07%	71.920	74.510	2.590	3,60%	11,98	14,69	2,71	22,66%
662309 Quir Cirug Toracica	1.496.048	1.804.375,00	308.326,80	20,61%	84.376	88.049	3.673	4,35%	17,73	20,49	2,76	15,58%
662509 Quir Cirug Plastica	2.577.924	2.550.125,71	27.798,48-	-1,08%	154.417	159.670	5.253	3,40%	16,69	15,97	-0,72	-4,33%
662529 Quir G. Quemados	144.342	246.995,88	102.653,61	71,12%	14.775	12.882	-1.893	-12,81%	9,77	19,17	9,40	96,26%
662609 Quir Neurocirugia	3.470.495	3.701.201,73	230.707,12	6,65%	165.887	173.659	7.772	4,69%	20,92	21,31	0,39	1,87%
662709 Quir Oftalmolo	2.621.299	3.343.812,36	722.513,40	27,56%	159.488	172.789	13.301	8,34%	16,44	19,35	2,92	17,74%
662809 Quirofano ORL	849.100	1.112.537,05	263.437,18	31,03%	59.301	68.140	8.839	14,91%	14,32	16,33	2,01	14,03%
662919 Quir Trauma I	9.137.578	9.704.270,28	566.691,89	6,20%	418.413	424.953	6.540	1,56%	21,84	22,84	1,00	4,57%
663009 Quirofano Urologia	1.578.181	1.835.265,35	257.084,43	16,29%	113.137	118.818	5.681	5,02%	13,95	15,45	1,50	10,73%
664709 Quir Unidad Dolor	569.827	678.464,79	108.637,96	19,07%	5.975	7.237	1.262	21,12%	95,37	93,75	-1,62	-1,70%
668109 Quir Cirugia Infanti	2.452.994	2.679.747,17	226.752,99	9,24%	124.875	139.408	14.533	11,64%	19,64	19,22	-0,42	-2,14%
668229 Quir Ginecologia	1.742.212	2.107.040,07	364.828,36	20,94%	144.679	145.126	447	0,31%	12,04	14,52	2,48	20,57%
668239 Quir Gine / Oncol.	941.702	1.068.919,90	127.217,82	13,51%	80.709	78.800	-1.909	-2,37%	11,67	13,56	1,90	16,26%
668249 Quir Obstetricia	844.490	1.364.776,98	520.286,58	61,61%	59.663	57.599	-2.064	-3,46%	14,15	23,69	9,54	67,40%
* Infra-/Sobrecob.,	44.854.554	49.842.126,18	4.987.572,21	11,12%	2.464.635	2.543.721	79.086	3,21%	18,20	19,59	1,39	7,66%

Tabla 1: Costes minuto en los diferentes quirófanos del Hospital de Cruces. Año 2007

Precio minuto 2008 = 14.7 euros

14.7 x 25 = 367.5 euros aproximadamente

6.5.3.- ALTERNATIVAS A LA BIOPSIA

Las alternativas a la biopsia, más allá de la clínica, provienen de las técnicas de imagen. Estas han sido imprescindibles para el diagnóstico y valoración de los pacientes con ACG y afectación de grandes vasos. En estos casos la BAT arroja unos resultados bastante pobres con una sensibilidad cercana al 50%. No obstante recientes estudios de imagen sugieren que la afectación de los grandes vasos podría ser generalizada en los pacientes con ACG. Este hecho, unido a los grandes avances en las nuevas tecnologías de la imagen, hace prever un papel cada vez más importante de estos en el proceso diagnóstico de los pacientes con sospecha de ACG.

Se han propuesto el uso de técnicas de imagen como la resonancia magnética (RM), la angiografía, la ecografía doppler, la tomografía computerizada, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la Angiografía por Tomografía computerizada (ATC) para proporcionar información diagnóstica complementaria o incluso para suplantar a la BAT en el protocolo diagnóstico.

Los equipos de ultrasonidos modernos son capaces de definir estructuras vasculares con una resolución de 0.1-0.2 mm.²¹² En 1997 Schmidt et al. utilizaron un ecógrafo doppler de color de alta resolución en el estudio de la arteria temporal ante la sospecha de una ACG. Éste y otros estudios, observaron un “halo” en la arteria (una zona circunferencial de más densidad), probablemente debido al edema inflamatorio de la pared del vaso, una estenosis focal por una hiperplasia intimal o a una obstrucción de la luz.²⁰² Con la ultrasonografía doppler se ha podido evidenciar además compromiso hemodinámico de las arterias oculares en pacientes con ACG. Este consiste en un aumento en las presiones sistólicas y aparición de flujo arterial retrógrado en las arterias oftálmicas, junto con una disminución de la velocidad de flujo de la arteria central de la retina y de las arterias ciliares. (fig. 13)²¹³

La sensibilidad y especificidad de la presencia de este “halo” varía entre los diferentes investigadores con una sensibilidad de entre el 40%-100% y una especificidad 68%-100% cuando ésta se compara con un resultado positivo en el estudio histológico.²¹²

La variabilidad de estos resultados puede ser debida a las habilidades y experiencia del examinador y a la resolución y capacidad de los diferentes equipos de ultrasonidos. Las anomalías en el flujo, tales como las estenosis y oclusiones en las arterias temporales son menos útiles porque éstas pueden estar presentes en otros pacientes con alteraciones vasculares asociadas, por ejemplo, con la diabetes. Un “halo” bilateral, sin embargo, ha sido considerado 100% específico para ACG.²¹⁴ Un trabajo de 2007 que comparaba el rendimiento diagnóstico de una ecografía doppler bilateral con la BAT, observó una utilidad muy similar. Recomendaba la realización del estudio con ultrasonidos reservando la BAT únicamente en los casos poco consistentes.⁵¹

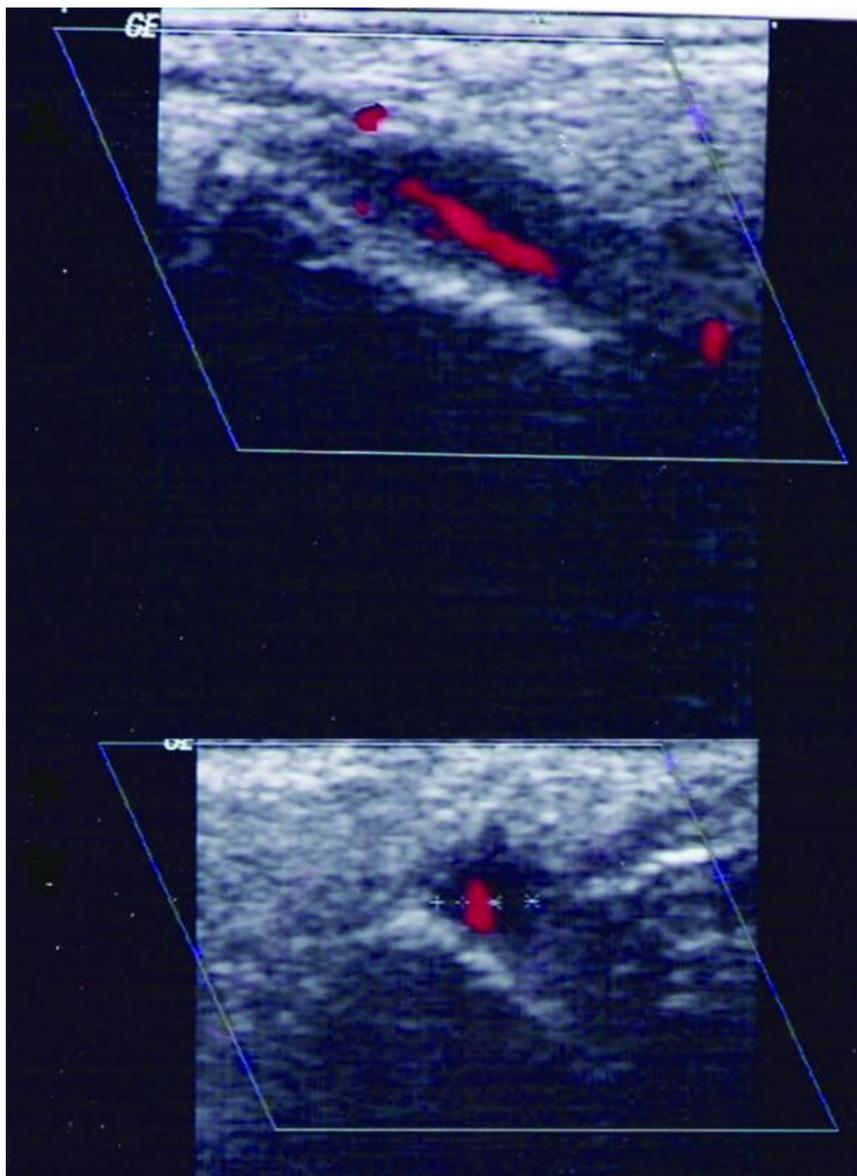


Figura 13: Signo del “halo” en el examen con ultrasonografía doppler color en un paciente con arteritis de células gigantes. Corte longitudinal a la arteria temporal (panel superior) y transversal (panel inferior). Imagen extraída de Karahaliou M et al.²¹⁴

Sin embargo, un meta-análisis reciente⁵² que estudió las técnicas para el diagnóstico de la ACG llegó a la conclusión que los estudios hasta la fecha son limitados en cuanto a tamaño muestral. Este estudio constata que los rangos de sensibilidad y especificidad del ultrasonido para el diagnóstico de la ACG son demasiado bajos como para recomendar esta prueba diagnóstica como sustituto de la biopsia (sensibilidad estimada en el 69%, intervalo 57%-79%, y especificidad en el 82% intervalo 75%-87%, respectivamente). Es importante destacar también, que se ha observado el “halo” en otras enfermedades como la Enfermedad Granulomatosa de Wegener y en la Tuberculosis. Dada estas limitaciones, la ventaja marginal que ofrece el ultrasonido permanece incierta aunque el hecho de que se trate de una prueba no invasiva, le podría dar un papel en el screening inicial de estos pacientes previo a la

biopsia, o para rastrear otros territorio vasculares diferentes al temporal en un caso de BAT negativa e incluso para seleccionar el fragmento a biopsiar.²¹⁵

De la misma manera, la angioresonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones (PET) pueden proporcionar información útil sobre la implicación o participación de los grandes vasos. Sin embargo, su uso en el manejo de los pacientes con sospecha de ACG con afectación de vasos craneales es incierto. La PET solo permite imágenes de vasos de un diámetro mínimo de 4 mm, siendo el diámetro habitual de la arteria temporal de 1-3 mm; además es una prueba cara.²¹⁶

La RM, por su parte, ha demostrado en pequeños estudios que puede ser una prometedora herramienta para valorar de forma no invasiva las arterias temporales y occipitales en pacientes con sospecha de ACG. La RM puede detectar cambios a nivel vascular con una resolución espacial submilimétrica; cambios, como un aumento de densidad circunferencial al vaso, aumentos de contraste (gadolinio), cambios en la permeabilidad de la luz del vaso y un edema en la pared vascular. En un reciente estudio con 64 pacientes, la RM demostró una sensibilidad y una especificidad para detectar inflamación a nivel de las arterias temporales de un 80.6% y un 97% respectivamente, comparado con un diagnóstico positivo usando los criterios de la Sociedad Americana de Reumatología.^{217,218}

A pesar de estos resultados, estos abordajes todavía no están validados para detectar inflamación en vasos del tamaño de las arterias temporales y por lo tanto aún no pueden reemplazar a la BAT. No obstante, cada vez más estudios van demostrando la capacidad de la RM y de la angioresonancia magnética para aportar una información detallada de las arterias craneales, cervicales, torácicas y abdominales de una forma rápida y no invasiva. En el futuro pueden ser muy útiles no solo para el diagnóstico, sino también para guiar el tratamiento y la respuesta al mismo. En la actualidad su coste es aún elevado.

6.6.-TRATAMIENTO

El tratamiento estándar para la ACG es con corticoesteroides.²¹⁹ El tratamiento más común es con 1 mg/kg por día de prednisona (o su equivalente) durante un mes. Después se reduce progresivamente la dosis entre un 5% y un 10% cada 2 - 4 semanas, hasta terminar el tratamiento o hasta que se alcanza la dosis tolerada más baja. No obstante, actualmente aun no existen estudios suficientemente bien controlados con tamaños muestrales suficientes para guiar definitivamente hacia la dosis óptima, duración, tiempo de ajuste y reducción de dosis esteroidea. Nos encontramos con estudios con resultados dispares. Hunder GC et al. consideran que la ACG es una enfermedad que tras un tratamiento correcto se autolimita en 1 o 2 años.²²⁰ mientras que para otros, los pacientes debieran recibir un tratamiento indefinido para evitar posibles complicaciones vasculares futuras al abandonar la terapia. Numerosos estudios no obstante coinciden en que los pacientes que han

recibido tratamiento tras el diagnóstico de una ACG deberán mantenerse en control el resto de su vida para evitar o tratar posibles recidivas.^{222,223}

Basado en la evidencia, no hay una duración del tratamiento ideal; el consenso estima una duración mínima de la terapia de entre 4 y 6 meses; sin embargo la duración estándar suele ser de entre 1 y 2 años.²²⁴⁻²²⁸

La duración de los tratamientos puede condicionarse por la aparición de recidivas que obliguen a prologar el tratamiento. Se describen recidivas después de 2 años de tratamiento a dosis estándar, pero especialmente durante el periodo de retirada gradual de la dosis de esteroides, donde una PMR recurrente puede prolongar la terapia de forma indefinida. En un interesante estudio de la escuela sueca, la media de suspensión total del tratamiento es de 5.8 años (0.7- 12.8) con un 43% y un 25% de los pacientes en tratamiento después de 5 y 9 años respectivamente.^{222,223}

Una vez un paciente con ACG debuta con pérdida visual ésta no suele remitir, especialmente cuando aparece amaurosis²²¹; sin embargo, la terapia parenteral (Ejemplo: 80 mg de metilprednisona intravenosa cada 8 horas o 1 g diario) se recomienda para los pacientes con síntomas visuales o evidencia de isquemia retiniana en el estudio del fondo del ojo.^{221,225-228}

Se ha evaluado añadir al tratamiento otro agente inmunomodulador para reducir la exposición al tratamiento esteroideo. La terapia concomitante con metotrexate ha sido probablemente la más utilizada. Dos estudios presentan resultados dispares: Jover et al.²²⁷ observaron, a dos años del inicio del tratamiento, que la terapia combinada con metotrexate era más efectiva que la terapia exclusiva con prednisona para mantener la remisión de la enfermedad y para reducir la exposición a esteroides. No obstante estos hechos no fueron confirmados en otro importante estudio multicéntrico con una muestra mayor.²²⁸ Este último concluyó que la terapia concomitante con metotrexate no mejoraba, ni el pronóstico de la enfermedad, ni la capacidad de reducir la dosis de esteroide. Los dos estudios diferían también en la administración de los esteroides. Mientras que en el estudio de Hoffman et al. los pacientes recibieron el tratamiento a días alternos después de los 3 primeros meses de terapia, en el estudio de Jover et al. se siguió el tratamiento tradicional con la administración diaria. Actualmente se desconoce si las diferencias en los resultados entre los 2 estudios son debidas o no a las diferencias de los regímenes de tratamiento. La dosis de metotrexate utilizada en estos 2 estudios y en otros anteriores fue de 10-15 mg / semana. Dosis más altas no han sido publicadas. No obstante en algunos pacientes con artritis reumatoide solo se ha conseguido controlar la enfermedad cuando se ha incrementado la dosis de metotrexate hasta los 20-25 mg / semana.

Azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, y otros medicamentos inmunomoduladores como el Etanercept o el Infliximab (medicamentos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral²²⁹) han sido usados ocasionalmente con éxito, sin embargo, la eficacia de estos fármacos en la ACG es también incierta y no existe suficiente evidencia en la literatura para recomendar de forma sistemática su uso para reducir la exposición a esteroides.^{230,231, 232}

El tratamiento parenteral con corticoesteroides (tal como metilprednisolona, 1 gramo intravenoso diariamente durante 3 días) podría ser una manera eficaz de limitar la

exposición a largo plazo a esteroides,^{233,234} aunque en este caso también se carece de estudios de tamaño muestral suficiente que lo confirmen.

En la práctica clínica, una de las cuestiones que se debe valorar es la conveniencia de iniciar el tratamiento esteroideo previamente a conocer el resultado histológico de la biopsia. El clínico debe valorar los riesgos y beneficios de retrasar el tratamiento dependiendo del índice de sospecha de la enfermedad. Se debe intentar reducir la exposición gratuita a los esteroides y al mismo tiempo minimizar los riesgos que podría suponer una demora del tratamiento en un paciente afecto de una ACG. Como ya se ha comentado anteriormente, el riesgo que el inicio del tratamiento esteroideo enmascare los hallazgos histológico inflamatorios no son consistentes, ya que estos suelen permanecer visibles incluso varias semanas después del inicio del tratamiento.²¹¹

Por lo tanto, cuando la sospecha de la enfermedad es significativa, iniciar el tratamiento empírico con corticosteroides parece apropiado mientras se aguarda la biopsia. Además la respuesta a los corticoides podría ser un signo que apoyaría el diagnóstico de la ACG según los criterios de Ellis y Ralston.

Una forma de reducir la exposición a los esteroides es la administración del tratamiento a dosis alternas. No obstante según algunos autores la terapia alterna no permite un control satisfactorio de los síntomas y además ésta tampoco reduce el desarrollo de efectos secundarios de los corticoides como por ejemplo la osteoporosis.²³⁵⁻²³⁸

Una estrategia que suele utilizar el clínico para seguir y supervisar la respuesta al tratamiento es la evolución de los reactantes de fase aguda, especialmente la VSG y la PCR. Este control tiene especial interés en la fase de retirada paulatina del tratamiento. No hay duda que es importante controlar los indicadores de inflamación aunque éstos no pueden dirigir absolutamente las decisiones del clínico. Se debe tratar al paciente, y una subida exclusiva de los reactantes sin otra clínica son muy poco específicos. No hay que olvidar que la VSG aumenta mientras la gente envejece. Por ejemplo, cuando los síntomas o los signos clínicos son contradictorios y confusos, un aumento de la VSG o de la PCR podría ser útil para sugerir enfermedad activa. Si el incremento es leve, se suele retrasar la retirada del esteroide pero manteniendo la dosis. Ante una situación como la descrita también se debiera sospechar una vasculitis de grandes vasos y la petición de una radiografía de tórax o de otra prueba de imagen podría ser recomendable.²³⁹

Uno de los principales retos terapéuticos será lograr limitar la exposición a los esteroides, o el uso de nuevos tratamientos que reduzcan los efectos secundarios de los tratamientos actuales.

Es bien conocido que los esteroides son altamente eficaces para controlar los síntomas sistémicos y los niveles de reactantes de fase aguda. Sin embargo, el infiltrado inflamatorio en la pared de los vasos puede persistir inalterado a pesar de un tratamiento corticoideo intenso. Este proceso inflamatorio vascular puede comportar complicaciones locales. Por lo tanto los tratamientos necesitarán ser modificados en el futuro. Estudios que utilizan el ácido acetil salicílico en ratones quimera pueden ser prometedores.^{12,240}

A dosis clínicas, los esteroides actúan como fuertes inhibidores del factor *kappa* derivado de las interleuquinas IL-1, IL-6 y IL-2. El ácido acetil salicílico, por su parte, a dosis de 20 mg/Kg inhibe la producción del Interferón *gamma* (INF- γ). El Interferón *gamma* es esencial para el desarrollo del infiltrado inflamatorio en la pared de los vasos. Los autores especulan sobre si la combinación de tratamientos como el ácido acetil salicílico y los esteroides podría convertirse en una terapia más efectiva para tratar la ACG. Liozon E. et al. observaron en 2001 que la aspirina a dosis bajas aportaba beneficios terapéuticos en el manejo de estos pacientes, a pesar que la ACG no es una enfermedad tromboembólica.⁹⁰ Todo hace pensar que las terapias futuras intentarán un mejor control de la clínica la evolución y el pronóstico a través de la modulación a nivel bioquímico de las citocinas.

6.7.- PRONÓSTICO DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Cuando el tratamiento se inicia antes de que aparezcan déficits visuales, el pronóstico suele ser excelente, sin reducir la esperanza de vida de estos pacientes. Prevenir los déficits visuales y lograr reducir los efectos negativos del tratamiento son los principales retos.

En cuanto a la clínica oftalmológica, un estudio de Aiello et al. observó, después de un seguimiento a 5 años de pacientes con clínica visual, que el 92% de los casos de pérdida de visión ocurrieron antes de iniciar el tratamiento esteroideo.³⁵ De hecho se ha observado que la pérdida de visión tras las 2 primeras semanas de tratamiento corticoideo es altamente improbable cuando éste se establece según las dosis recomendadas.^{222, 223}

También es importante la rapidez en la que se administra el tratamiento. González-Gay et al. observaron que un 58% de sus pacientes con clínica visual mejoraban tras instaurar el tratamiento antes de las 24 horas del inicio de los síntomas. Esto contrastaba con que menos del 6% de sus pacientes mejoraba si éste se instauraba posteriormente.²²¹ Este hecho enfatiza la importancia del proceso diagnóstico, ya que según Font C et al. hasta un 65% de los pacientes con clínica de amaurosis ya habían notado alteraciones visuales 8-10 días previos a la instauración del cuadro^{91,241}.

Los factores de riesgo que se han asociado con un deterioro temprano de la visión en una ACG son: niveles plaquetarios elevados, hipertensión arterial, claudicación mandibular, antecedentes de amaurosis fugaz y elevación de los niveles de PCR. El síndrome constitucional y el aumento de los enzimas hepáticos se han asociado con un bajo riesgo de pérdida de visión.^{242,243}

En términos generales, los efectos secundarios del tratamiento con esteroides suelen ser a menudo un problema mayor que las complicaciones relacionadas con la recurrencia de la enfermedad.²⁴⁴ Es importante que los clínicos controlen los efectos secundarios como la osteoporosis, la intolerancia de la glucosa, el aumento del peso,

y otros efectos asociados al tratamiento esteroideo y que proporcionen terapia preventiva con calcio, vitamina D y bifosfonatos.²⁴⁵

Tras una respuesta favorable al tratamiento, el clínico se encuentra en la disyuntiva de reducir paulatinamente la dosis de esteroides intentando prevenir la posible recidiva del cuadro. Se han publicado casos de alteraciones visuales al alterar la dosis de corticoides a los 3 meses del inicio del tratamiento.²²⁸

No obstante, actualmente hay diferentes cuestiones que siguen sin conocerse bien. Se ignora, por ejemplo, qué papel juegan en el pronóstico de la enfermedad los diferentes tratamientos indicados para limitar la exposición a los esteroides; se desconoce también si el tratamiento parenteral que se suele prescribir en casos de pérdidas de visión²⁴⁶ o el uso de otras terapias que se han propuesto recientemente (tales como la aspirina concomitante)²⁴⁷ desempeñan algún papel en su evolución. Otras cuestiones sin respuesta son, si el tratamiento con corticoesteroides protege a los grandes vasos de futuros aneurismas o disecciones. Como ya se ha comentado anteriormente, los corticoides permiten un buen control de los síntomas sistémicos al inhibir el factor kappa así como citoquinas como la IL-1, IL-6 y la IL-2; sin embargo, la producción del interferon gamma que promueve el infiltrado inflamatorio en la pared de los vasos permanece inalterable. Este infiltrado inflamatorio vascular podría comportar complicaciones graves a nivel vascular.

En el futuro, a medida que avance el conocimiento de la fisiología y de la etiopatogenia de este cuadro, y especialmente de los agentes patógenos que lo desencadenan, permitirán definir y dirigir mejor las diferentes terapias, indicando tratamientos más específicos que incluso podría tratar de prevenir la aparición de esta enfermedad.

Este mejor control de la respuesta al tratamiento y del pronóstico podría basarse en la modulación bioquímica a nivel de las citoquinas.

Este repaso de la literatura y del estado actual de la ACG nos presenta el proceso diagnóstico de la ACG como un auténtico reto para el clínico. Su relativa baja incidencia, el hecho de que afecte selectivamente a pacientes de edad avanzada, con mucha probabilidad de padecer otros procesos patológicos (algunos con clínica muy similar) y su potencial gravedad complican el proceso, y obligan muchas veces al clínico a solicitar un número indeterminado de pruebas diagnósticas; el gran porcentaje de biopsias negativas podría ser una consecuencia de ello. La presencia de falsos negativos de la biopsia y el hecho que la ACG se presente a veces con una clínica atípica no hace si no complicar más el cuadro.

En este contexto, sorprende que ante tales limitaciones y dificultades, en la mayoría de artículos la asignación diagnóstica se establezca por el resultado de la biopsia y/o

el resultado según un determinado algoritmo (el más utilizado el Algoritmo 1 del Colegio Americano de Reumatología).

En el presente trabajo nos proponemos realizar un estudio descriptivo y analítico de los casos que fueron sometidos a una BAT por sospecha de una ACG , con especial interés en el diagnóstico y en el alta y al tratamiento recibido por estos pacientes. Nos proponemos confeccionar un modelo matemático que nos permita predecir el resultado de la BAT, a partir del cálculo de la probabilidad individual de cada paciente, para analizar la prevalencia prebiopsia de estos pacientes, así como hallar algún método para poder reducir el número de biopsias realizadas. Y finalmente, nos proponemos analizar la fiabilidad de los algoritmos clínicos clásicos (Ellis y Ralston, Colegio Americano de Reumatología), y de otro realizado a partir de nuestros resultados, para así analizar su rendimiento diagnóstico, el potencial de añadir la biopsia, e incluso valorar si nos permitirían prescindir de la realización de la misma (Hipótesis nula del trabajo).

7.- MATERIAL Y MÉTODOS

7.1.- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:

El Hospital de Cruces es un hospital de Nivel III con 827 camas de agudos, con una población de referencia de 372.806 habitantes pero con una penetración real mucho mayor al ser un centro de alta especialización con un ámbito de actuación que supera los límites de la propia comunidad autónoma. La población de 64 años o superior es de 63.822 (17.12 %) según padrón municipal del 2007.

La biopsia de la arteria temporal se solicita cuando se sospecha la posibilidad de una arteritis de células gigantes tras el estudio de las características clínicas y analíticas de los pacientes. El Servicio de Cirugía Maxilofacial ha sido el servicio que tradicionalmente ha realizado este procedimiento

Se ha realizado un estudio retrospectivo de la totalidad de las biopsias de arteria temporal que se han realizado en nuestro hospital desde enero de 2000 hasta diciembre de 2007 por presentar sospecha de ACG.

7.2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y RECOGIDA DE DATOS

Se realizó una revisión de todos los pacientes a los que se les ha practicado una biopsia de arteria temporal en el Hospital de Cruces desde Enero de 2000 hasta Diciembre de 2007, mediante estudio de los archivos del Hospital. El número total de procedimientos en este periodo fue de: **418**.

CRITERIOS ANATOMOPATOLÓGICOS:

Las biopsias de la arteria temporal fueron analizadas en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Cruces. En todas las muestras se siguió el mismo protocolo de análisis:

El segmento arterial se cortó transversalmente en varios fragmentos, se fijó en formalina y se incluyó en parafina siguiendo los procedimientos habituales del Laboratorio de Anatomía Patológica. Se realizaron múltiples cortes histológicos seriados de 4 micras de grosor que se tiñeron con hematoxilina-eosina y con orceína. Durante este procedimiento se analizaron de forma exhaustiva las siguientes estructuras:

Íntima:

- Trombosis de la luz
- Presencia de infiltrado inflamatorio.
- Proliferación miofibroblástica.

Media:

Elástica: Degeneración, fragmentación, calcificación, proliferación.

Muscular: Infiltrados activos, células gigantes, cicatriz, calcificación.

Adventicia:

Infiltrados

En el estudio anatomopatológico se estableció el diagnóstico histológico de Arteritis de Células gigantes cuando las muestras presentaban signos de arteritis activa con infiltrado inflamatorio con o sin células gigantes, y fragmentación de la lámina elástica interna. Además se valoró de forma especial hallazgos que suelen presentarse de forma simultánea como:

- Trombosis
- Proliferación de la Intima
- Fragmentación o desaparición de la elástica.
- Calcificación.
- Cicatriz de la media

CRITERIOS Y DEFINICIONES CLÍNICAS

Las variables clínicas se consideraron positivas o negativas sólo si así se reflejaban en la historia clínica, y ausentes cuando éstas no estaban recogidas.

REVISIÓN DE HISTÓRIAS CLÍNICAS:

Se revisaron las historias clínicas de todos estos pacientes según el protocolo establecido (página 171). Se recogieron de forma retrospectiva una serie de variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, referentes a la exploración física, características y resultado de la biopsia, diagnóstico al alta, diagnóstico final, tratamiento recibido y respuesta al mismo.

Se desecharon aquellas historias clínicas que no se localizaron o que carecían de información completa. El número final de pacientes de este estudio ha sido de: **342**.

7.3.- ASIGNACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE ARTERITIS DE CELULAS GIGANTES

El diagnóstico se estableció por el resultado positivo de la biopsia de la arteria temporal (infiltrado inflamatorio con o sin células gigantes junto con fragmentación de la elástica interna) o en su defecto por la sospecha clínica tras el estudio de las manifestaciones clínicas, siempre y cuando, se presentasen ≥ 3 criterios del Colegio Americano de Reumatología y el paciente hubiera sido diagnosticado y tratado como una ACG (tratamiento esteroideo de más de 40 mg/ 24 horas de prednisona, o un fármaco equivalente, durante un periodo de tiempo superior a los 6 meses), además de un tiempo de seguimiento superior a 12 meses sin aparición de cualquier otro diagnóstico alternativo que justificaran los síntomas.

La elección del algoritmo propuesto por el Colegio Americano de Reumatología para la clasificación de estos pacientes se debe, a que es el algoritmo más utilizado en la literatura desde que se publicó en 1990, el que ha demostrado mayor sensibilidad, además de estar validado en España para el diagnóstico de la ACG. ^{83, 248, 249}

7.4.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA:

Para las variables cualitativas se han utilizado medidas descriptivas de frecuencias absolutas y relativas. Para la descripción de las variables cuantitativas se han utilizado medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango) en función de las características de la distribución de dichas variables.

Para evaluar el valor diagnóstico (exactitud) de cada signo y síntoma de manera aislada se han construido tablas de contingencia 2x2 relacionando los valores de cada uno de los signos (presencia/ausencia) vs. el resultado (positivo o negativo) obtenido utilizando el método de referencia. Como método de referencia se ha utilizado: a) el resultado de la biopsia temporal b) el diagnóstico clínico final c) el tratamiento real del cuadro como si correspondiera a una arteritis de células gigantes d) la presencia de ≥ 3 criterios del Colegio Americano de Reumatología (CAR1).

Para la obtención de inferencias estadísticas se han ajustado modelos de regresión logística binaria múltiple. La variable respuesta ha sido en unos casos el resultado de la biopsia y en otros la decisión clínica final de tratar el caso como si correspondiera a una arteritis temporal y no a una polimialgia reumática u otro cuadro clínico diferente. El proceso de selección de variables del modelo se ha llevado a cabo a partir de un

modelo inicial que incluía las variables clásicas determinadas en los criterios de Ellis y Ralston o los Criterios del Colegio Americano de Reumatología junto a otras variables no incluidas en esos criterios, pero que han sido también propuestas en la literatura (Por ejemplo: el nivel de proteína C Reactiva).

La selección de variables se ha realizado de forma manual utilizando el likelihood ratio test del modelo más completo frente al reducido. El nivel de significación estadística utilizado ha sido del 5%. Para estimar la capacidad clasificadora global del modelo final y su precisión se han estimado el Área Bajo la curva ROC y sus intervalos de confianza al 95%.

Se ha testado igualmente la bondad global de ajuste de cada modelo estimado utilizando el test de Hosmer-Lemeshow.

El análisis se ha llevado a cabo en la Unidad de Epidemiología Clínica y Apoyo a la Investigación utilizando el software estadístico Stata 9 for Windows.

7.5.- BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Esta se realizó utilizando el portal OVID SP a través del acceso al mismo desde el sistema intranet del Hospital de Cruces. Se inició en Julio de 2007 utilizando los términos en inglés: temporal arteritis/ temporal biopsy/ giant cell arteritis. Desde este portal se permite el estudio simultáneo de las bases de datos de MEDLINE, PASCAL, EMBASE.

El fondo bibliográfico utilizado corresponde a las bibliotecas del Hospital de Cruces, Hospital de Basurto, Hospital de Txagorritxu, Hospital de Donosti, Hospital de Santiago Apóstol. Se han consultado textos en inglés, francés y español.

Las publicaciones anteriores a 1970 se citan haciendo referencia al texto del que se ha tomado y siempre que se consideren fundamentales.

SISTEMA DE CITAS

Se ha utilizado el sistema de citas de ordenación numérica según el orden de aparición localizado entre paréntesis. El listado bibliográfico se ha confeccionando siguiendo la normativa de uniformidad de los trabajos científicos según el estilo Vancouver.²⁵⁰

8.- RESULTADOS

OBJETIVO Nº1: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA BIOPSIA DE ARTERIA TEMPORAL Y DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES EN EL HOSPITAL DE CRUCES.

El estudio retrospectivo se realizó sobre 342 pacientes a los que se les había practicado una BAT en el Hospital de Cruces durante el periodo comprendido entre el año 2000 y el 2007. Presentando todos ellos un historial clínico completo según el protocolo de recogida de datos (página 171).

Ciento dos pacientes fueron dados de alta con un diagnóstico compatible con una ACG, recibiendo un tratamiento esteroideo completo (más de 40 mg prednisona/24 h durante más de 6 meses). De estos, 71 presentaron una BAT positiva. De los 31 pacientes que fueron diagnosticados de ACG con BAT negativa, solamente 16 presentaron, tras el estudio de las variables clínicas/analíticas recogidas, ≥ 3 criterios del Colegio Americano de Reumatología (CAR1). Por lo que, según la asignación diagnóstica descrita en el material y métodos de este trabajo se considera el diagnóstico de ACG en **87 pacientes** (71 BAT-POSITIVA / 16 BAT-NEGATIVA).

En los siguientes diagramas de barras se presentan los resultados, diferenciando en ellos por colores: el resultado de la BAT y el diagnóstico final (Arteritis SI / Arteritis NO).

- BAT negativa – ACG NO 
- BAT negativa – ACG positiva: 
- BAT positiva – ACG positiva: 

En la evolución del número de procedimientos en el período comprendido entre el 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2007, se puede observar una distribución bastante homogénea tanto en lo que respecta al número de biopsias realizadas, como al resultado de las mismas (fig 14). El número de biopsias es sensiblemente superior en los últimos 4 años con un pico máximo en el año 2004. En cuanto al resultado negativo de la BAT (color azul/rojo) se observa un porcentaje muy elevado en el año 2007 (89.36%).

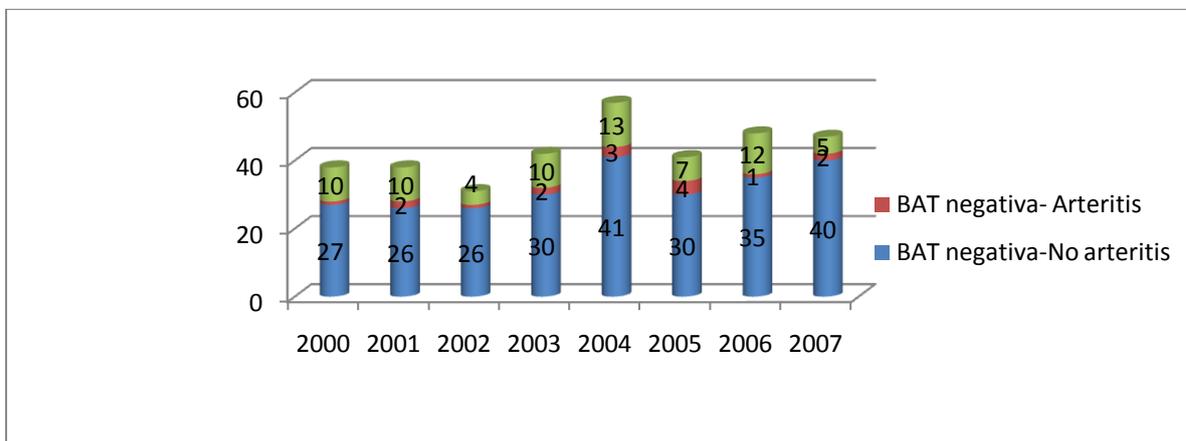


Figura 14: Relación del número de BAT por año en el Hospital de Cruces de 2000 a 2007

A cinco pacientes se les realizó una BAT contralateral tras un primer resultado negativo. Cuatro de estos cinco pacientes repitieron un resultado negativo. En 1 caso, con diagnóstico de PMR, se le practicó una BAT contralateral a los 14 meses de la primera por presentar un debut con clínica a nivel craneal; el resultado de esta segunda BAT fue positivo.

El Servicio de Medicina Interna ha solicitado el 51.46% del total de BAT (fig. 15).

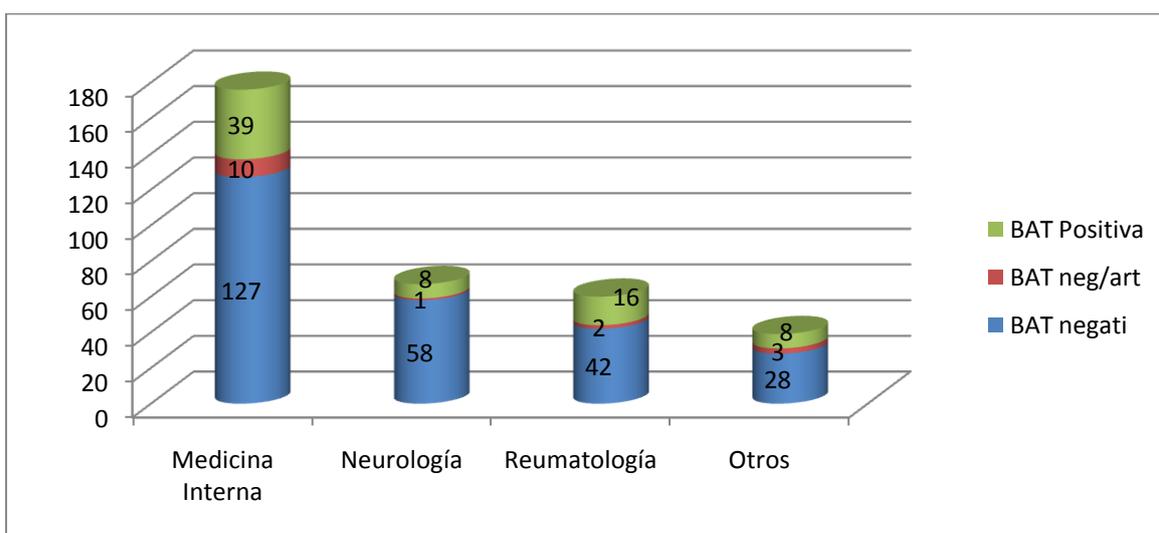


Figura 15: Relación de BAT solicitadas por los servicios del Hospital de Cruces de 2000 a 2007.

Resultados de la biopsia:

El número de procedimientos con resultado positivo fue de 71. Esto supone el 20.76% del total de biopsias realizadas (fig. 16).

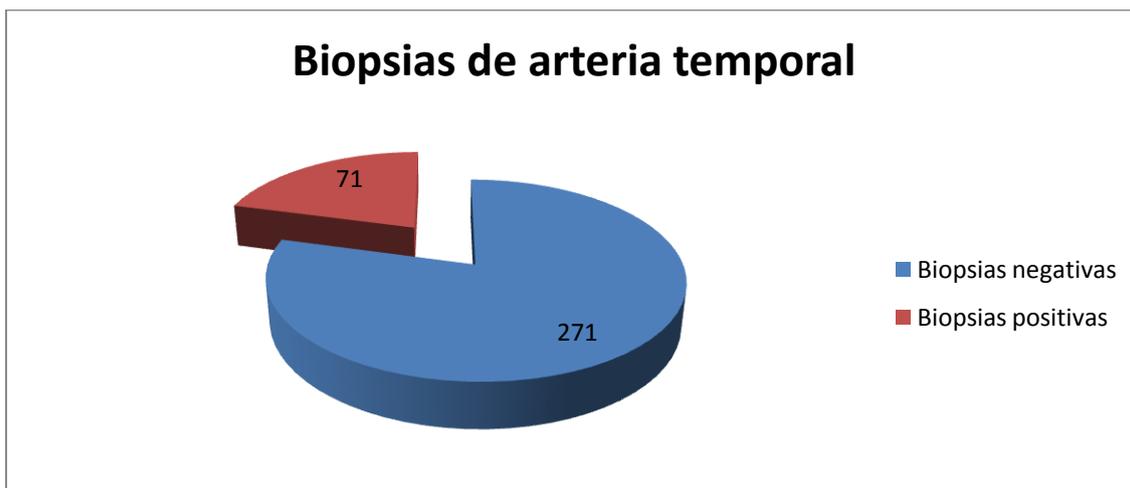


Figura 16: Resultado de la BAT

Se ha establecido el diagnóstico de ACG con BAT negativa en 16 pacientes; estos fueron diagnosticados de ACG y tratados, además de presentar ≥ 3 criterios diagnósticos en el algoritmo del Colegio Americano de Reumatología, y no hallarse diagnóstico alternativo tras 1 año de seguimiento. Estos 16 pacientes deberían ser considerados como falsos negativos de la biopsia (fig. 17).

El número final de pacientes diagnosticados de ACG fue de: $71 + 16 = 87$.

La sensibilidad de la BAT para el diagnóstico de la ACG en esta serie fue del 81.16%

Es importante señalar, que otros 15 pacientes recibieron al alta un diagnóstico compatible con arteritis de células gigantes recibiendo el tratamiento correspondiente (más de 40 mg / 24 horas de prednisona o equivalente, durante más de 6 meses) sin presentar un resultado positivo de la BAT ni ≥ 3 criterios del Colegio Americano de Reumatología. Estos pacientes deberían ser considerados **falsos negativos** de la biopsia, o **falsos positivos** en relación al diagnóstico final y al tratamiento recibido. Si se consideraran estos pacientes como falsos negativos de la BAT, la sensibilidad disminuiría hasta el 69.61%.

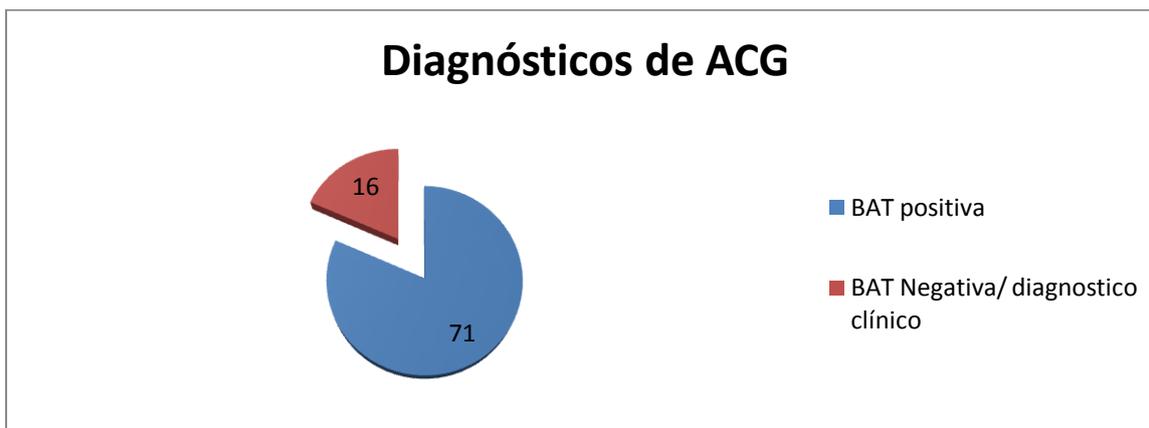


Figura 17: Pacientes diagnosticados de ACG

MOTIVO DE CONSULTA

Los principales motivos de consulta fueron: cefalea, fiebre/febrícula, síndrome polimiálgico, disminución de la agudeza visual, deterioro del estado general (DEG) y estudio (fig.18).

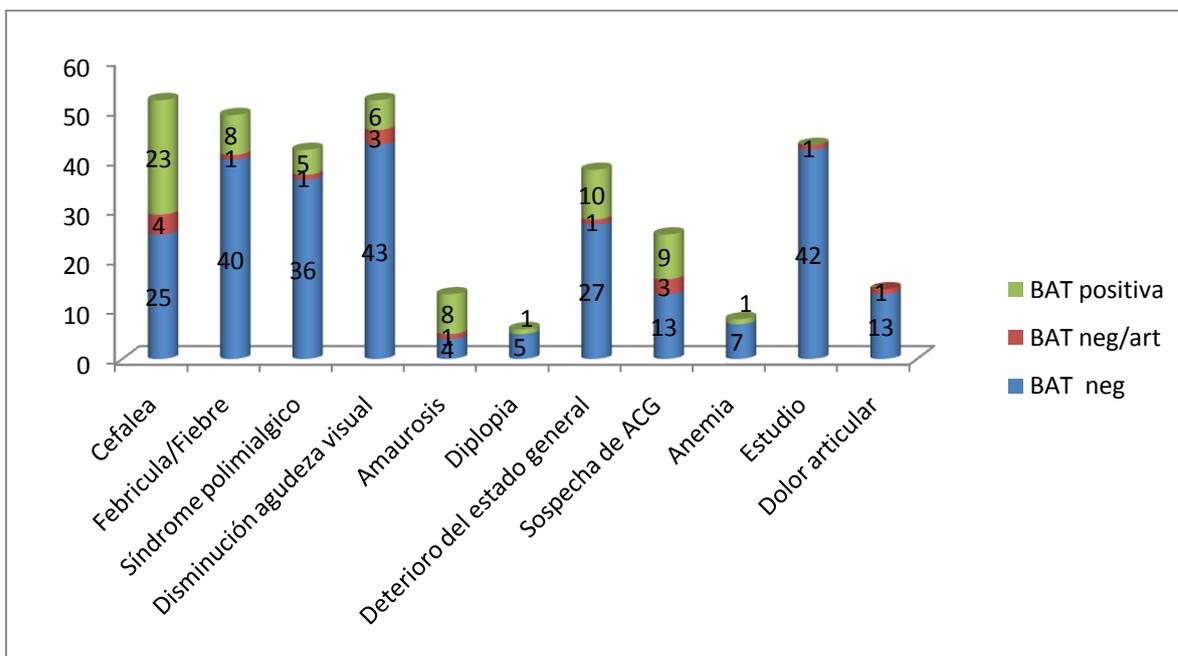


Figura 18: Motivos de consulta de los pacientes que fueron sometidos a una biopsia de arteria temporal.

Diagnóstico de ACG según el signo/síntoma guía inicial:

Cefalea: 51.92%

Fiebre/febrícula: 18.37%

Síndrome polimiálgico: 14.29%

Disminución de la agudeza visual: 17.31%

Amaurosis: 69.23%

Deterioro del estado general (DEG): 28.95%

Sospecha de ACG: 48%

Estudio: 2.33%

Dolor articular: 7.14%

Se observa que los signos/síntomas guía como “cefalea”, “amaurosis”, “sospecha de ACG”, orientan favorablemente hacia el diagnóstico de una ACG en los pacientes con sospecha de esta vasculopatía.

Signos/síntomas guía como “disminución agudeza visual”, “fiebre/febrícula”, “síndrome polimiálgico”, “estudio”, obtienen unos porcentajes de diagnóstico final de ACG bajos o muy bajos, especialmente esta última.

El signo/ síntoma guía “deterioro del estado general” (DEG) presenta un resultado similar al porcentaje diagnóstico total obtenido en esta serie.

Género:

En cuanto al género se observa una ligera mayor proporción del número de procedimientos en el sexo femenino (54.39%).

En un 28.49 % de las mujeres (n=186) y un 21.15% de los hombres (n=156) se estableció el diagnóstico de ACG en nuestra serie (fig. 19). Esto podría ser debido a la mayor media de edad de la mujer.

Mujeres: 73.77 (9.05) (rango: 40-92)

Hombres: 71.12 (8.33) (rango:46-94)

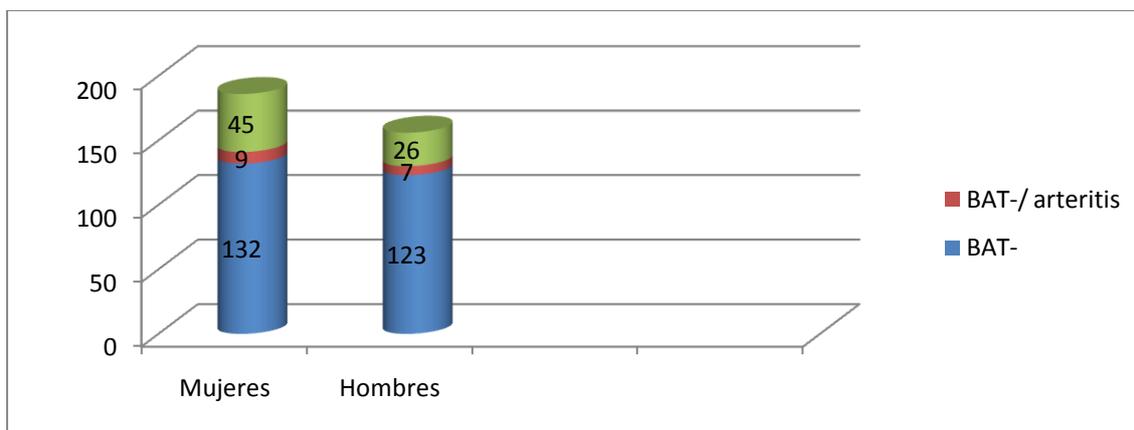


Figura 19: División por género de los pacientes a quienes se les practicó una BAT.

Edad:

El 100% de los pacientes con BAT positiva tenían más de 55 años. Este es un criterio filtro en el algoritmo de Ellis y Ralston. Al presentar una sensibilidad del 100% el criterio edad > 55 años se podría considerar un criterio de entrada selectivo (fig.20).

En el grupo no ACG, 15 pacientes tenían menos 55 años o menos. El paciente más joven biopsiado fue una mujer de 40 años.

Edad media de los pacientes con diagnóstico de **arteritis**: **74.9** (6.70) (rango: 57-92).

Edad media de los pacientes con diagnóstico de **no arteritis**: **72.2** (9.47) (rango 40-94).

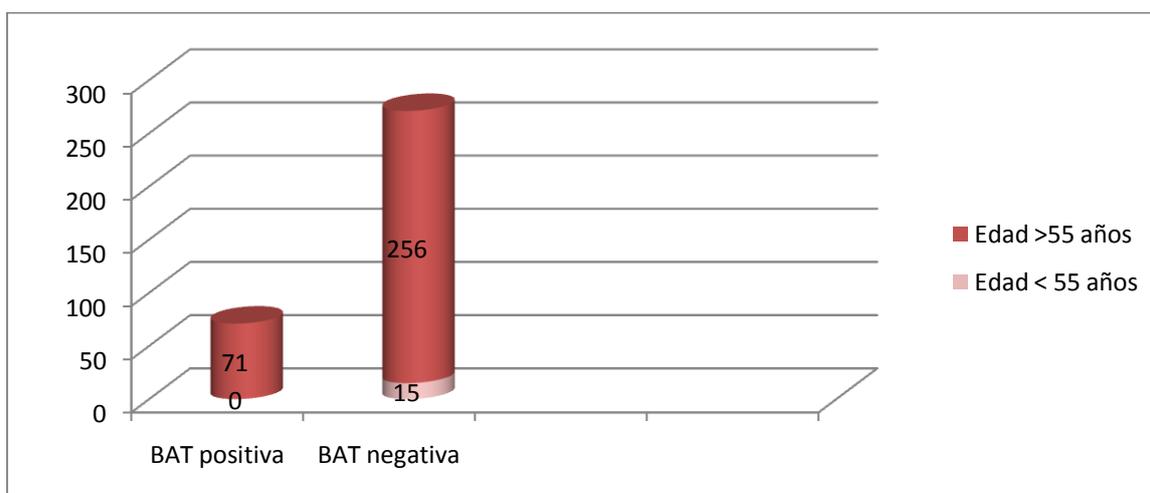


Figura 20: Distribución de los pacientes según el resultado de la biopsia y la edad menor/mayor de 50 años.

POSITIVIDAD DE LA BAT SEGÚN LA EDAD:

La mayoría de las biopsias se realizaron en el rango de edad de entre los 66-85 años (58.47%) con una positividad del 30%.

En los pacientes menores de 65 años la positividad de la BAT baja hasta el 14.58%.

En los mayores de 85 años, la positividad de la BAT aumenta hasta el 50%.

56-65 años: 14.58% de 48 pacientes.

66-75 años: 29,70% de 101 pacientes.

76-85 años: 30,30% de 99 pacientes.

86-94 años: 50% de 8 pacientes.

LONGITUD DE LA MUESTRA DE ARTERIA TEMPORAL REMITIDA A ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO:

Mujeres 1.20 cm (0.82-1.58)

Varones 1.35 cm (0.96- 1.74)

Longitud en BAT positivas: 1.28 (0.92-1.64)

Longitud en BAT negativas: 1.23 (0.89-1.57)

RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO:

- **BAT Positiva :** 71
- **BAT Negativa:** 271
 - Arteriosclerosis: 93 (6 ACG).
 - Sin hallazgos: 61 (2 ACG).

- Cambios inespecíficos a nivel de la íntima (desdoblamiento) sin infiltrado inflamatorio: 33 (2 ACG).
- Arteritis cicatricial: 21 (4 ACG).
- PAN: 1
- Otros: 62 (2 ACG).

TRATAMIENTO ESTEROIDEO:

Un 75,1% de los pacientes recibieron un tratamiento esteroideo durante el proceso diagnóstico. De ellos destacan los que lo recibieron antes de la realización de la BAT: el 64,9% (fig.21).

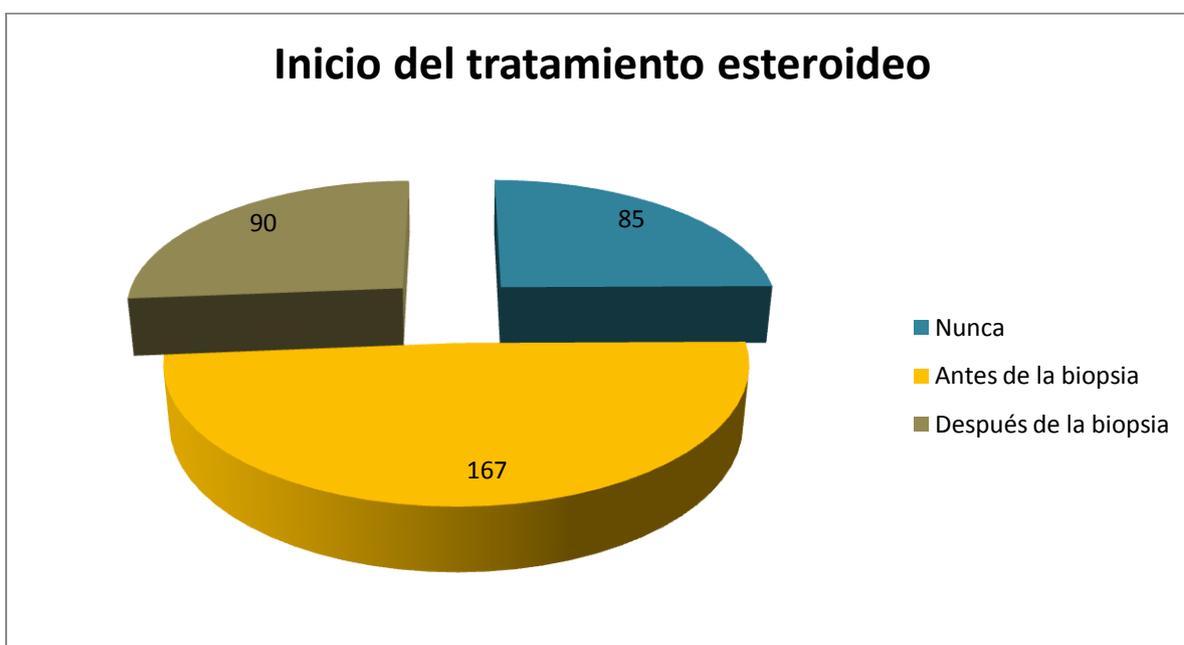


Figura 21: Distribución de los pacientes biopsiados según el inicio del tratamiento esteroideo

El tiempo medio transcurrido entre el inicio del tratamiento esteroideo y la realización de la BAT: 10.1 días (7.4) (rango 2-220)

RESPUESTA A LAS 48 HORAS DE INICIO DEL TRATAMIENTO ESTEROIDEO :

Para calcular esta variable, se seleccionaron los pacientes que habían recibido, en algún momento del proceso diagnóstico, un tratamiento con esteroides. Por tanto, los

cálculos se han realizado sobre una muestra de 257 pacientes (75.15% del total de pacientes).

Es importante destacar que posiblemente, estos 257 pacientes presentan una prevalencia de enfermedad pre biopsia más alta en comparación con los que no se testó un tratamiento esteroideo. De hecho, ninguno de los 85 pacientes que no recibieron tratamiento esteroideo acabó siendo diagnosticado de ACG.

Un paciente con diagnóstico de ACG con BAT positiva presentó una respuesta nula al tratamiento esteroideo, presentando a las 5 semanas del inicio del tratamiento amaurosis. El paciente fue diagnosticado de ACG con resistencia a esteroides. Dada la rareza del episodio se decidió eliminar el caso de la serie.

En cuanto a la respuesta al tratamiento corticoideo, se observó que el 69 % de los pacientes que tomaron corticoides presentaron una respuesta favorable a las 48 horas del inicio del mismo (fig.22).

Se clasificó la respuesta a los corticoides a las 48 horas en dos categorías:

- Favorable: Buena respuesta global con mejoría significativa de la clínica del paciente con corrección de los niveles elevados de los reactantes de fase aguda.

- No favorable: Respuesta nula o incompleta al tratamiento esteroideo con persistencia de la clínica, y con corrección irregular de los reactantes de fase aguda.

Esta clasificación presenta claras limitaciones a la hora de clasificar a estos pacientes. Especialmente difícil es clasificar a los pacientes que presentaron clínica de pérdida de visión. Como se verá más adelante, los pacientes diagnosticados de una ACG y que sufrieron pérdida de agudeza visual/amaurosis raramente recuperaron la visión, a pesar de recibir el tratamiento adecuado. Estos pacientes generalmente mejoraron de la clínica acompañante, y lograron reducir a valores normales los reactantes de fase aguda pero la clínica oftalmológica generalmente persistió. En estos casos, dado que la pérdida de visión tiene unas características de irreversibilidad, no se consideró para la clasificación de la respuesta al tratamiento esteroideo.

A excepción del caso que presentó resistencia al tratamiento esteroideo, ningún paciente con una respuesta “no favorable” al tratamiento esteroideo fue diagnosticado de ACG. Por tanto, la respuesta a esteroides en estos pacientes presentó una sensibilidad del 100%. Esto hace que este criterio, junto con la variable “edad mayor de 55 años”, podría ser considerado criterio selectivo.

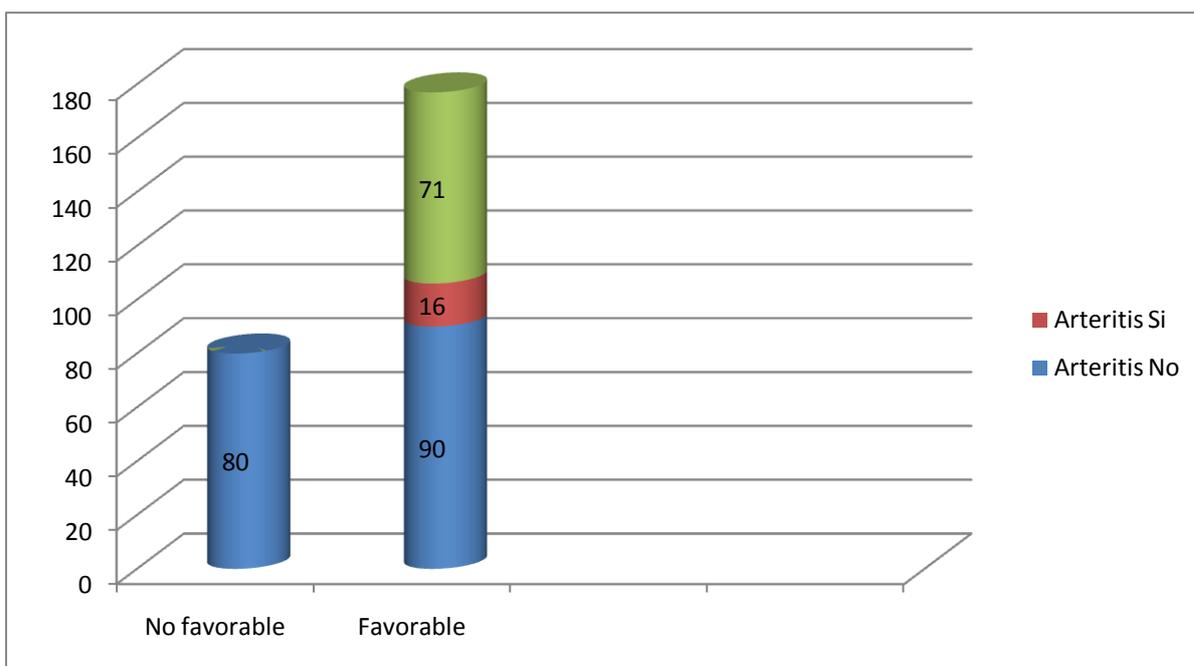


Figura 22: Distribución de los pacientes según la respuesta favorable/desfavorable al tratamiento esteroideo.

Respuesta al tratamiento con Corticoides a las 48 horas	Dosis del tratamiento corticoideo al alta (mg prednisona o equivalente) y resultado de la biopsia									
	NO		5-19,9 mg/día		20-39,9 mg/día		≥ 40 mg/ día		Corticoides + metotrexate	
	Neg	Posit	Neg	Posit	Neg	Posit	Neg	Posit	Neg	Posit
Desfavorable	16		17		15		31			
Favorable	5		22		46		30	66	4	5

Tabla 2: Distribución de los pacientes en relación a la respuesta al tratamiento esteroideo a las 48 horas, el resultado de la BAT y el tratamiento esteroideo recibido al alta.

En cuanto al tratamiento al alta, se observó que el 71% de los pacientes fueron dados de alta con un tratamiento esteroideo y de éstos, el 56.7% con una dosis mayor de 40 mg/ día de prednisona o un fármaco equivalente, es decir dosis altas (fig. 23). 31 de éstos pacientes, recibieron este tratamiento a pesar de presentar una respuesta poco favorable al tratamiento esteroideo (tabla 2).

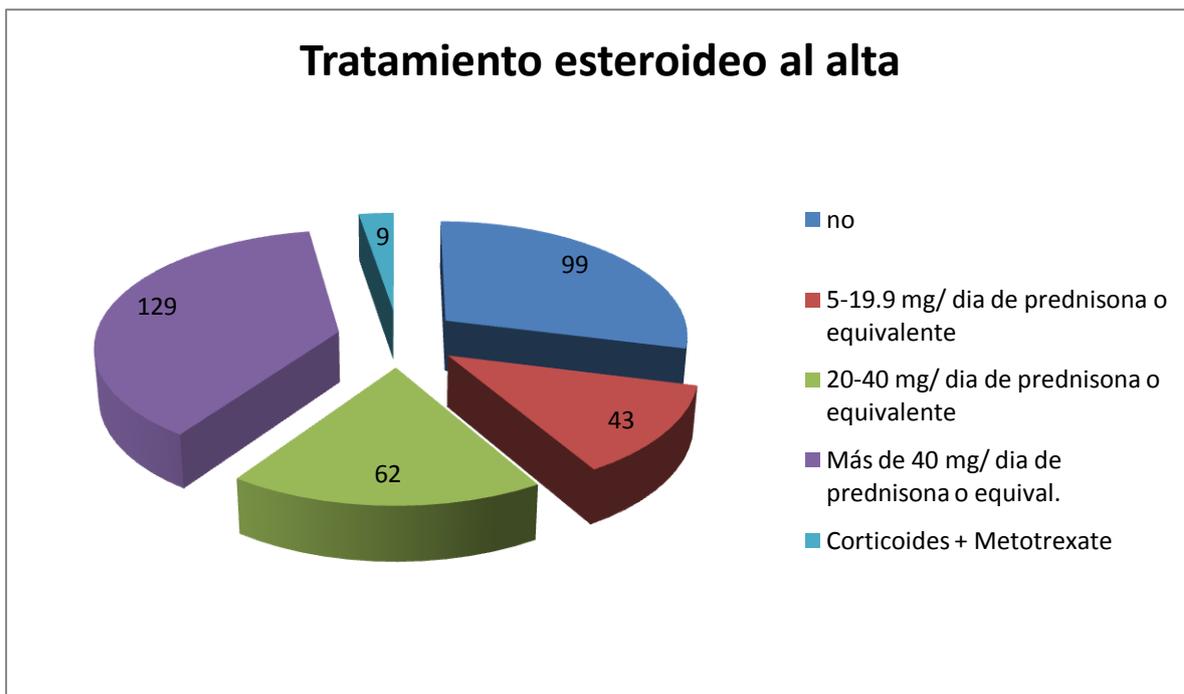


Figura 23: Tratamiento esteroideo recibido al alta.

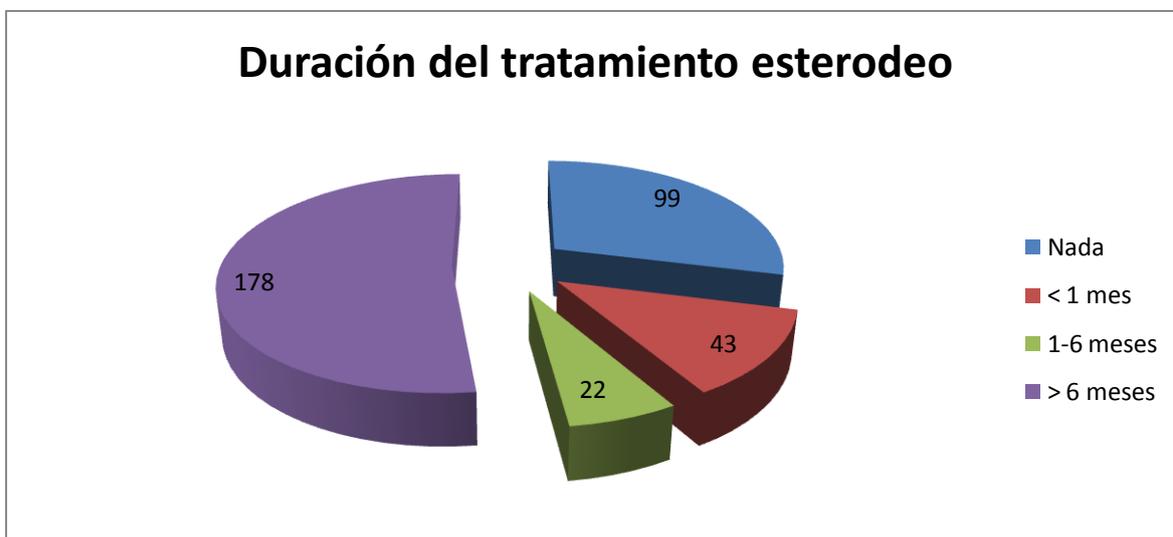


Figura 24: Duración del tratamiento esteroideo.

En cuanto a la duración del tratamiento esteroideo éste fue de más de 6 meses en el 73% de estos pacientes (fig. 24).

El 47.6% de los pacientes con BAT negativa recibieron al alta un tratamiento esteroideo de más de 1 mes de duración (>1 mes- > 6 meses).

Ciento seis pacientes recibieron un tratamiento esteroideo intenso (más de 40 mg / día de prednisona o equivalente de inicio, con una duración de más de 6 meses) Ciento dos pacientes con un diagnóstico compatible con una ACG y 4 pacientes con otros diagnósticos (fig. 25).

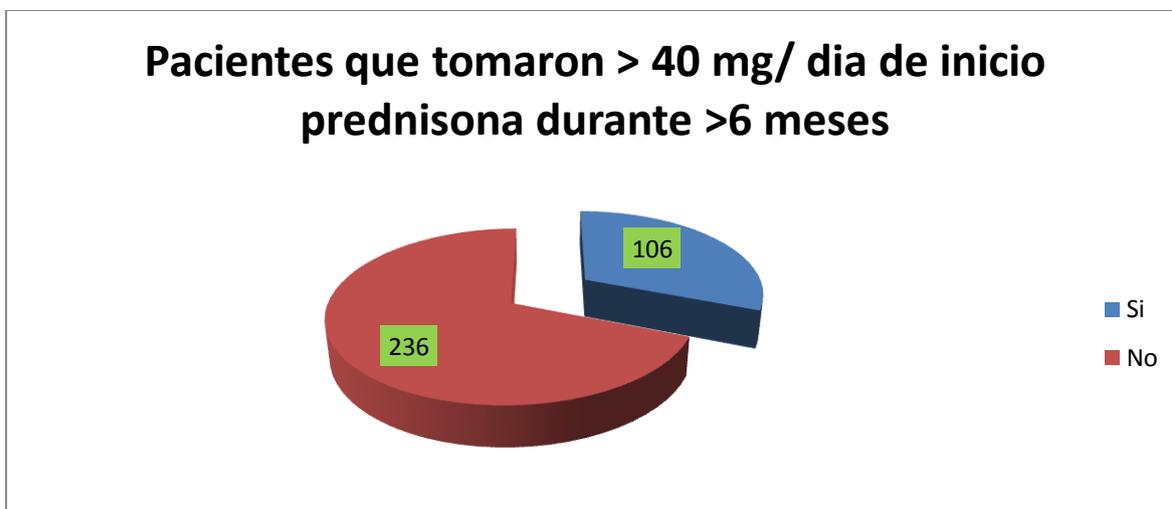


Figura 25: Relación del número de pacientes de nuestra serie que recibieron un tratamiento equivalente al recomendado para tratar una ACG.

Fiebre/ Febrícula

El 21.6% de los pacientes que fueron sometidos a una BAT presentaban fiebre/ febrícula en la exploración física. Se consideró el diagnóstico de febrícula cuando la temperatura fue $> 37.3^{\circ}$, y el de fiebre cuando esta fue $> 37.5^{\circ}$ a nivel axilar.

El porcentaje mayoritario de pacientes con diagnóstico de ACG se encuentra en el grupo afebriles (fiebre NO) (fig.26).

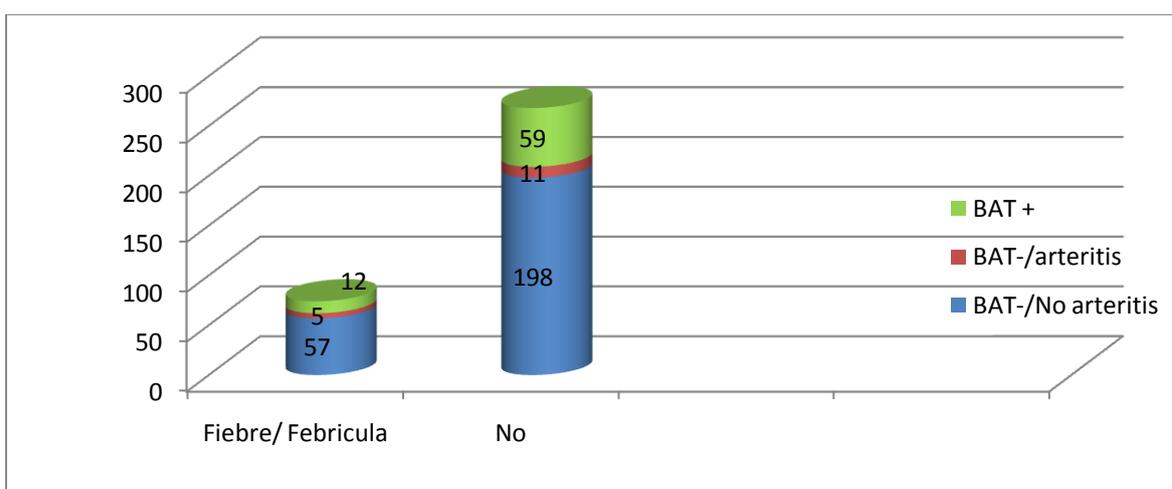


Figura 26: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron fiebre/febrícula.

Cefalea de reciente inicio

Se consideró esa variable clínica cuando ésta era de reciente aparición, y era un síntoma relevante en la clínica del paciente.

El 38.6% de estos pacientes presentaban cefalea de reciente aparición. Ésta fue holocraneal en el 35.68% (fig.27).

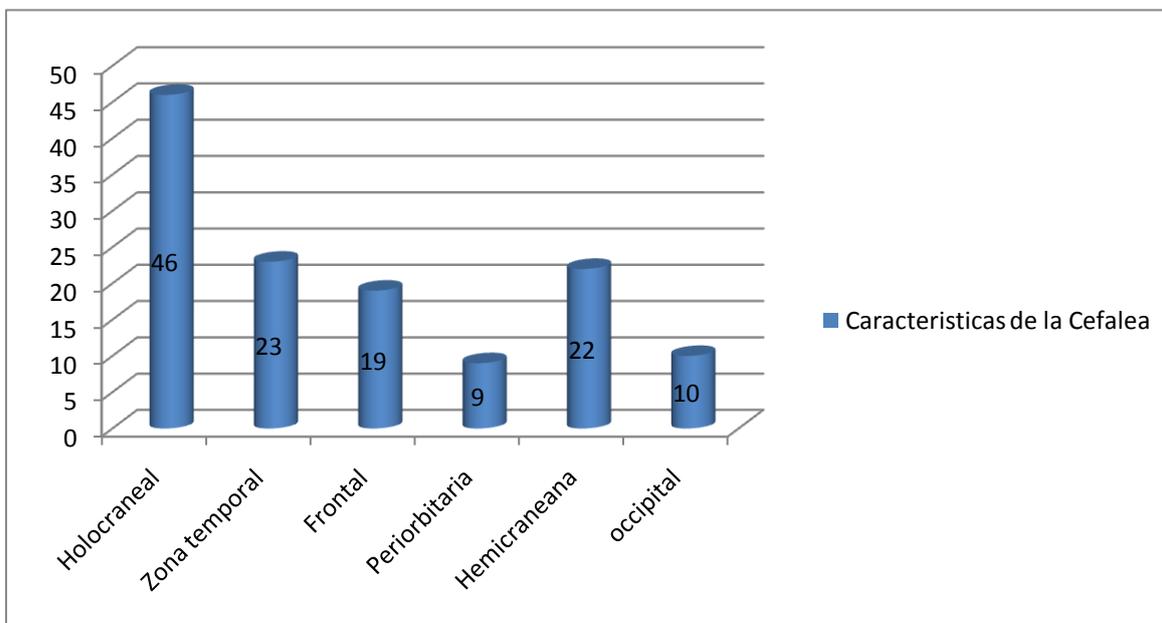


Figura 27: Localización de la cefalea.

El 50.75% de los pacientes que presentaron cefalea fueron diagnosticados de ACG.

El 74.64% de los que tuvieron una BAT positiva presentaban cefalea, y el 77.01 % de los pacientes que fueron diagnosticados de ACG (fig 28).

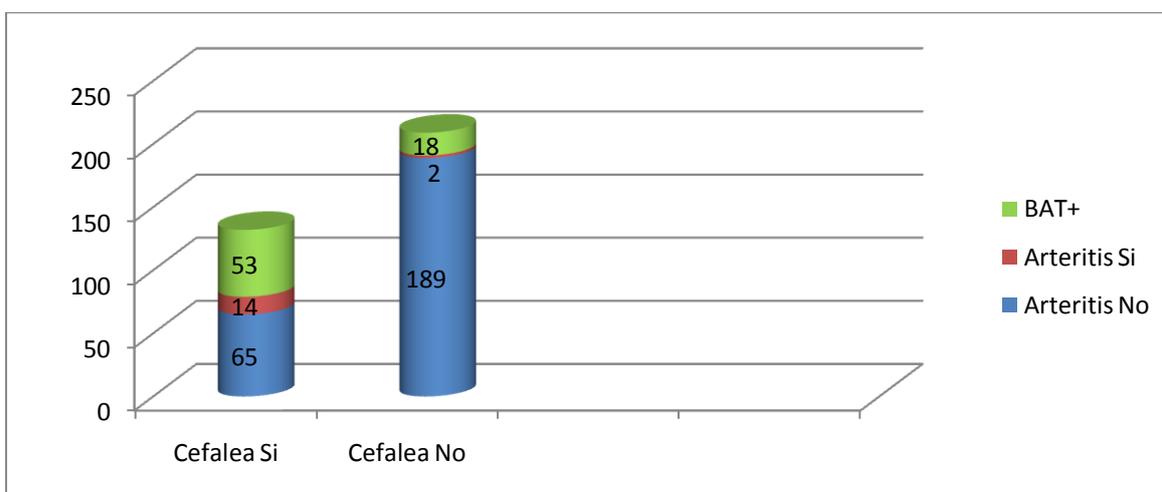


Figura 28: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron cefalea de reciente inicio

ALTERACIONES VISUALES

El 25.7% de todos los pacientes de la serie presentaron clínica oftalmológica, siendo la visión borrosa o alteración de la agudeza visual el hallazgo más habitual con el 67% del total. La amaurosis apareció en 12 pacientes (3.5% del total de pacientes y el 13.6% entre los que presentaron clínica oftalmológica). Nueve de los 12 pacientes que presentaron amaurosis fueron diagnosticados de ACG (75%) (fig.33, fig.34).

La evolución de estos pacientes, en lo que respecta a la mejoría de la clínica visual, fue en términos generales pobre; tanto en el grupo “ACG SI”, como en el grupo “ACG NO” (fig. 29-32).



Figura 29: Evolución de la clínica oftalmológica en los pacientes que presentaron disminución de la agudeza visual (ACG SI y ACG NO).

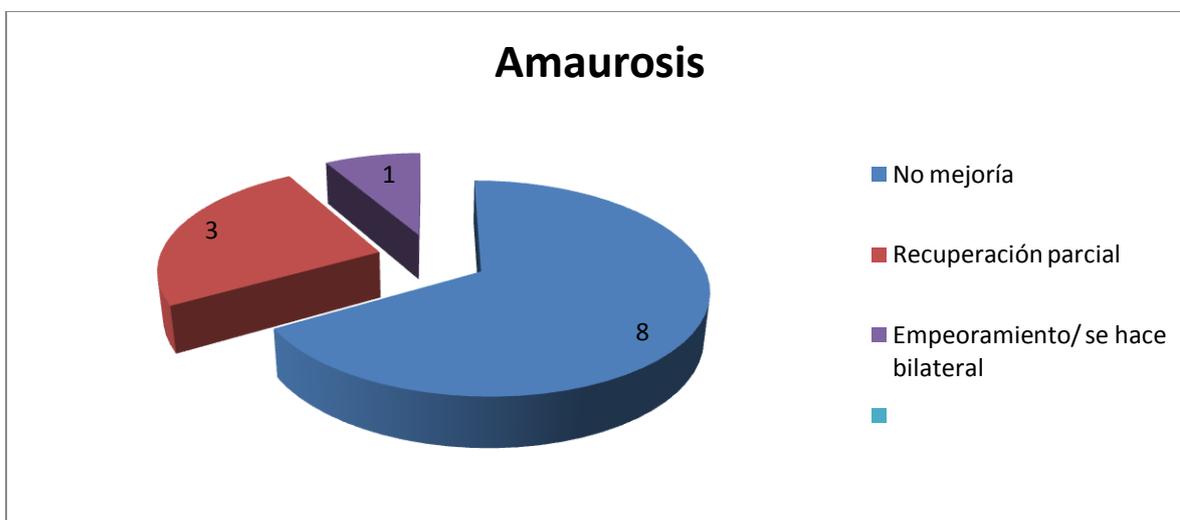


Figura 30: Evolución de la clínica de amaurosis.

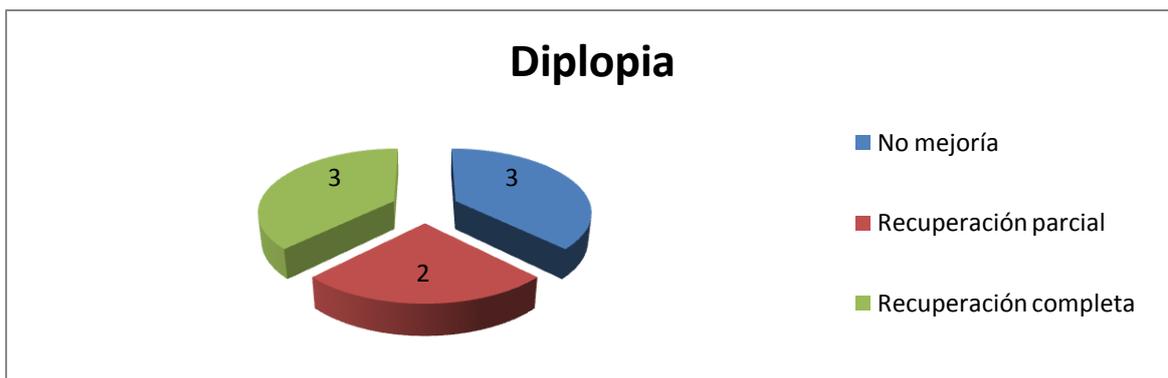


Figura 31: Evolución de la clínica de diplopía.



Figura 32: Evolución de los pacientes que presentaron pérdida transitoria de visión.

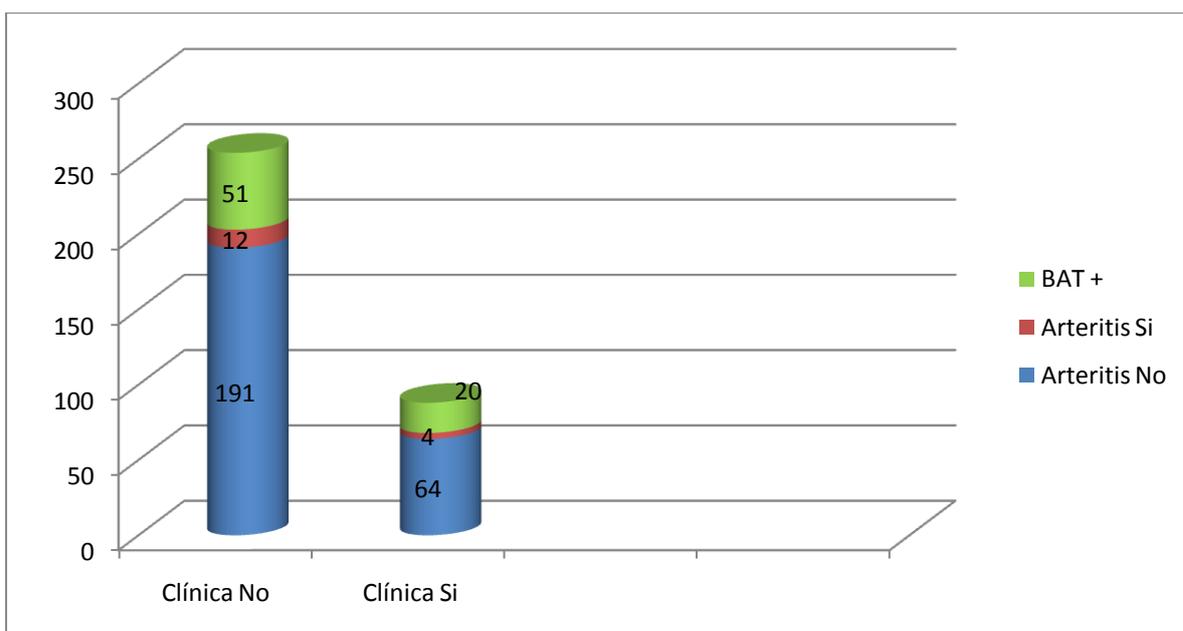


Figura 33: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron clínica oftalmológica.

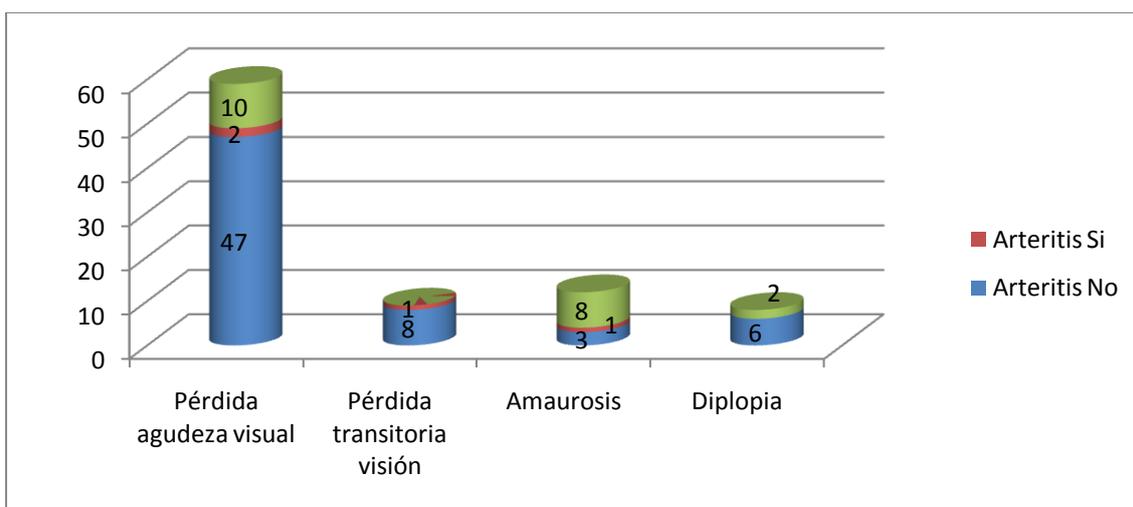


Figura 34: Distribución de los pacientes con clínica oftalmológica según el hallazgo clínico, el resultado de la BAT y el diagnóstico final.

CLÍNICA MUSCULAR

La clínica muscular se constató en el 35% del total. Un 60% (64 casos nuevos, 8 casos de PMR ya conocida) de estos pacientes presentaban una clínica de polimialgia, mientras que en el resto, se localizaba a nivel de cintura escapular o pelviana. Se destaca la afectación en la cintura escapular en el 30.8% de estos pacientes (fig.35, fig. 36).

Ocho pacientes ya estaban diagnosticados de PMR previamente a la BAT.

Se observa una distribución muy homogénea en los diferentes grupos.

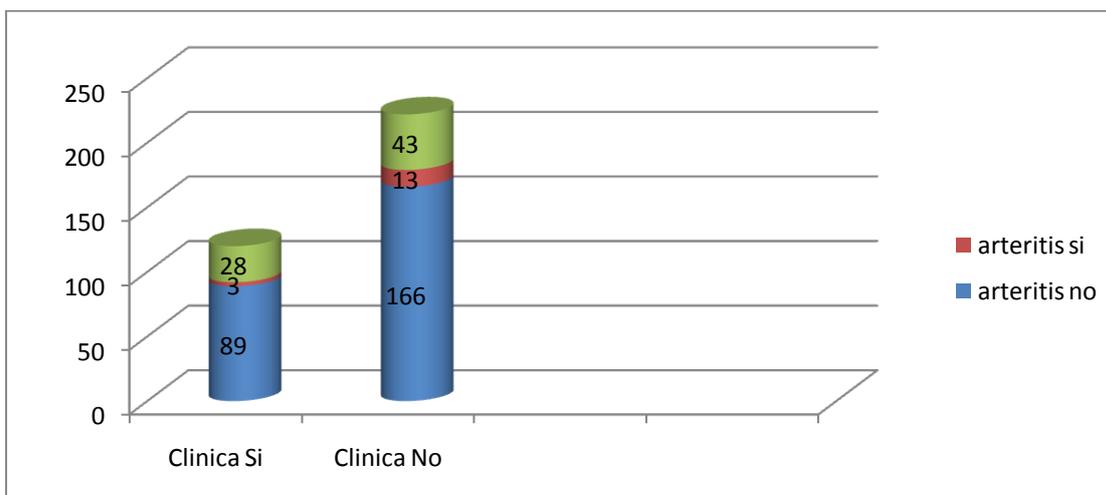


Figura 35: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron clínica muscular.

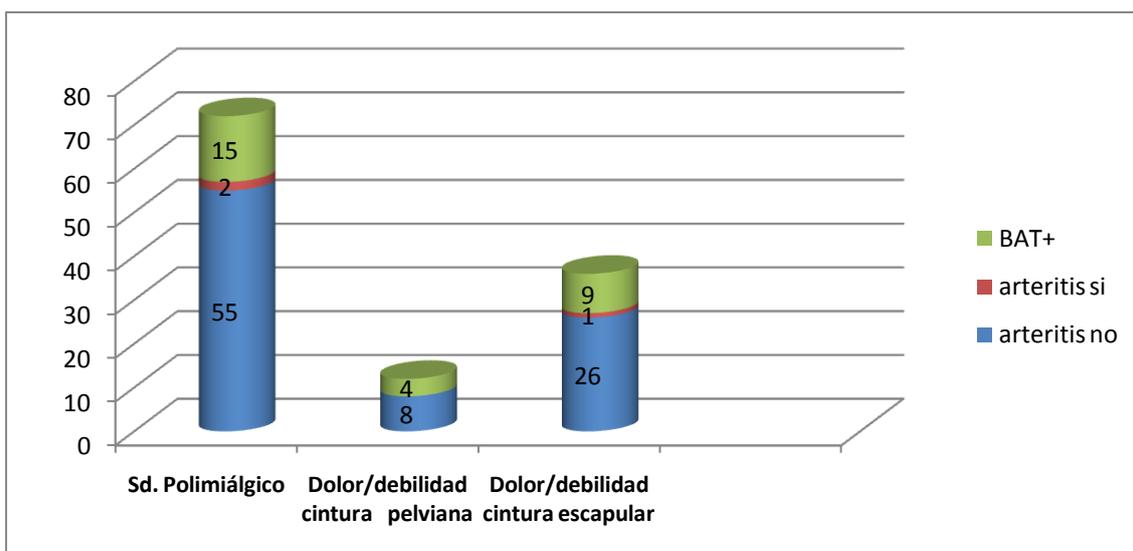


Figura 36: Distribución de los pacientes con clínica muscular según las características clínicas.

CLÍNICA OSTEO-ARTICULAR

La clínica articular se observó en el 19.6%. Observándose el gráfico, se aprecia que se trata de una variable poco discriminativa (fig. 37).

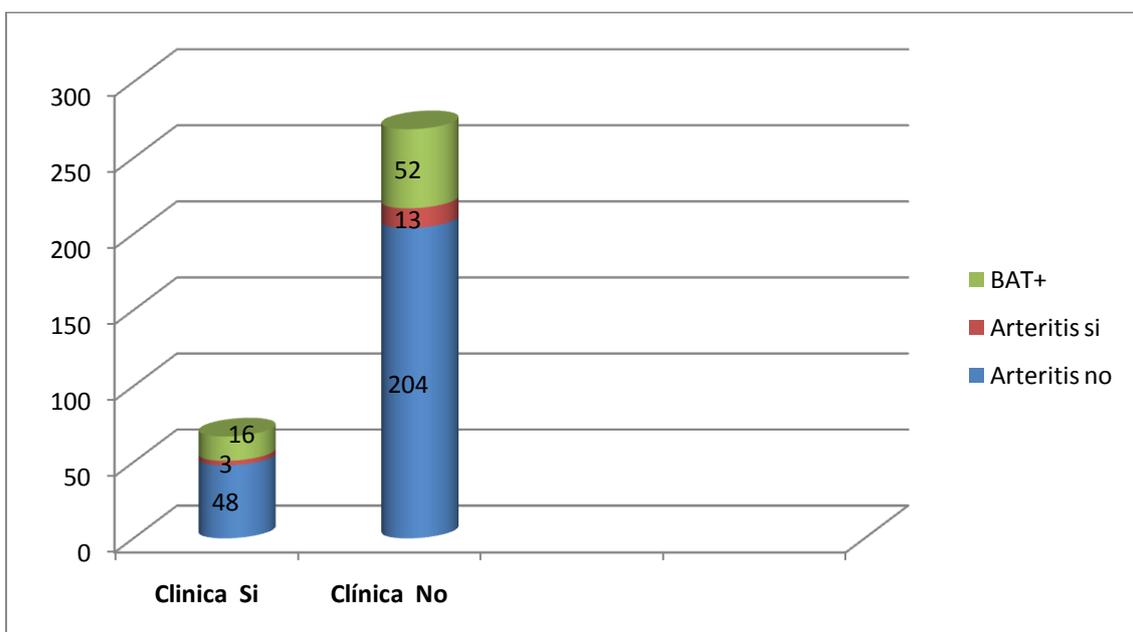


Figura 37: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron clínica articular.

SÍNDROME CONSTITUCIONAL

Se consideró la presencia de síndrome constitucional ante la combinación de las siguientes variables: astenia, anorexia y pérdida de peso ≥ 4 kg.

El 57, 47 % de los pacientes diagnosticados de ACG presentaba algún síntoma de síndrome constitucional: astenia (25.3%), astenia y pérdida de peso (20.66%), astenia-anorexia (28.66%), astenia-anorexia-pérdida de peso (25.3%) (fig.38, fig. 39).

Distribución también homogénea en los diferentes grupos.

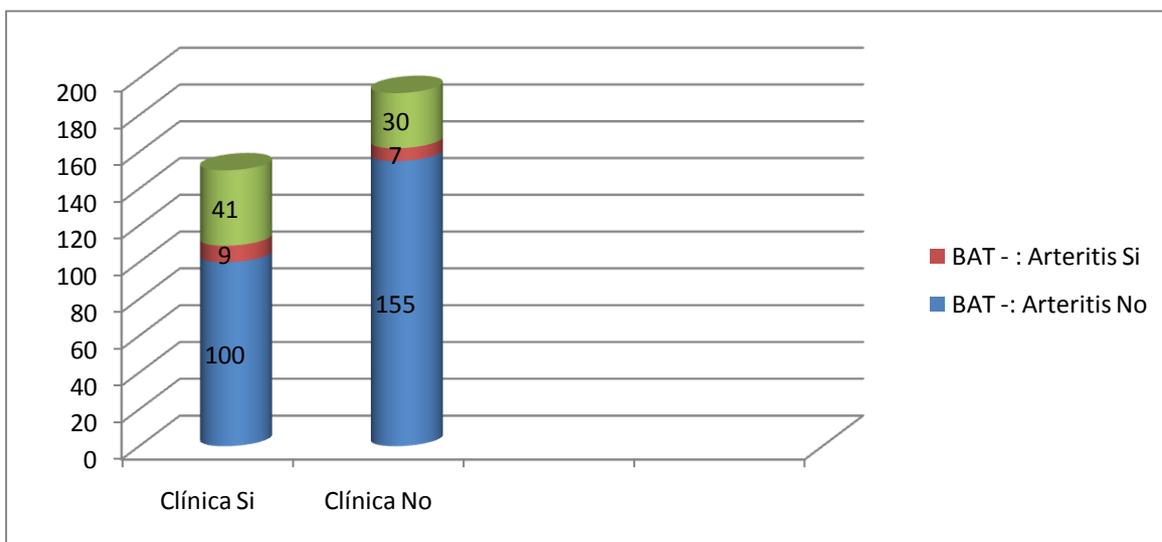


Figura 38: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron síndrome constitucional.

Si se desglosan los pacientes con síndrome constitucional, se puede observar que la pérdida ponderal está presente en el 80.49% de los casos con BAT positiva.

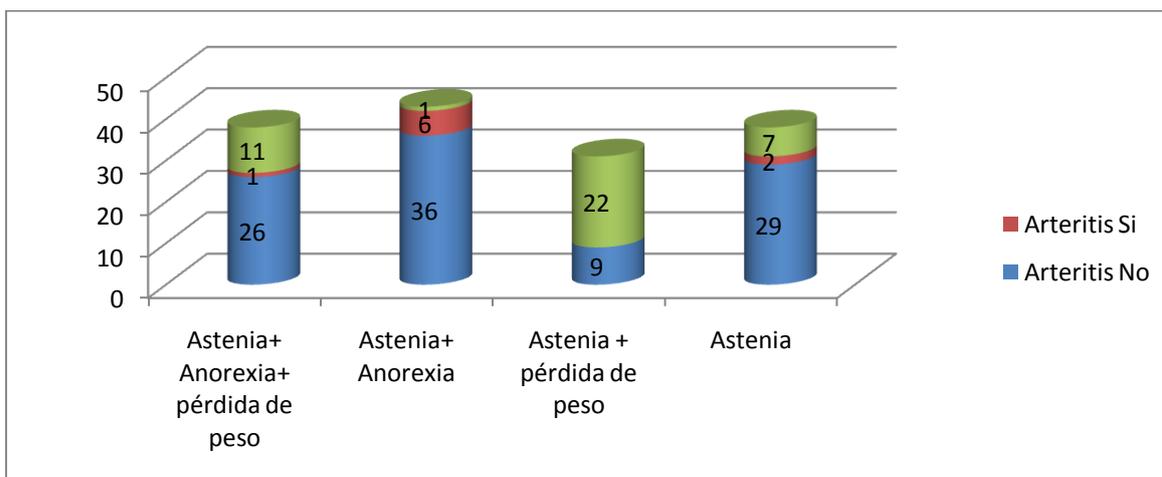


Figura 39: Distribución de los pacientes según las características del síndrome constitucional.

CLÍNICA MANDIBULAR

La clínica mandibular se presentó solo en el 9.9% de los pacientes (claudicación mandibular (70.58%), dolor mandibular (29.42%). Veintidós de los 24 pacientes que presentaron claudicación mandibular fueron diagnosticados de ACG (91.67%) (fig. 40).

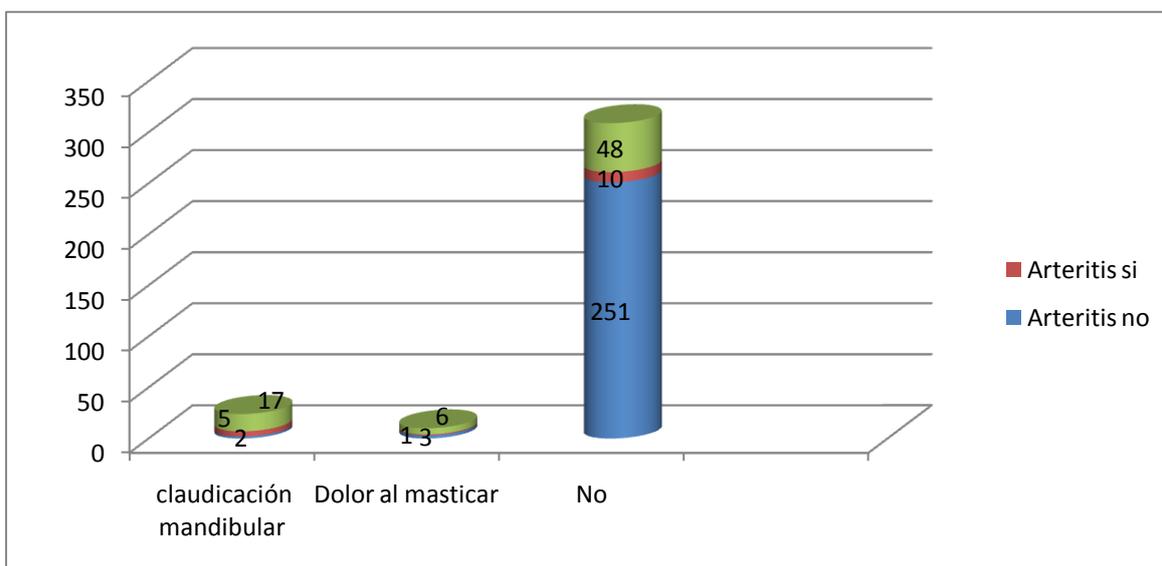


Figura 40: Distribución de los pacientes según si presentaron clínica mandibular.

ALTERACIONES DE LA SENSIBILIDAD

Las alteraciones sensitivas a nivel del cuero cabelludo y la cara se presentaron en el 10.52%. De éstas, el 83.33% se localizaban a nivel del cuero cabelludo (fig.41).

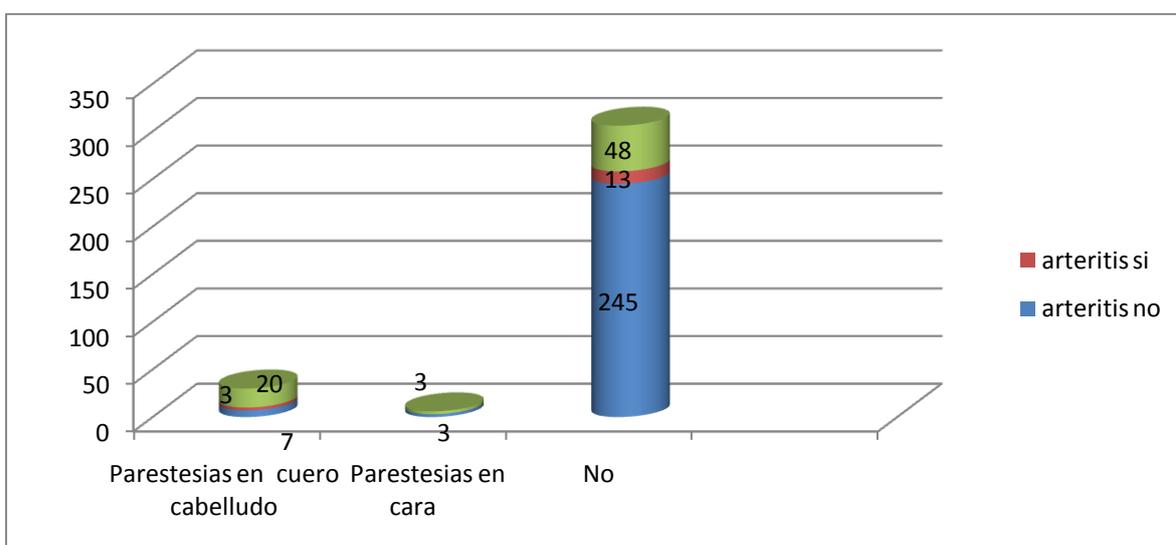


Figura 41: Distribución de los pacientes según si presentaron alteraciones sensitivas.

El 72.22% de los pacientes que presentaron alteraciones de la sensibilidad a nivel del cuero cabelludo/cara fueron diagnosticados de ACG.

Se observa un alto poder de discriminación.

ALTERACIONES EN LA EXPLORACIÓN DE LA ARTERIA TEMPORAL

Se consideró esta variable, cuando existía ausencia de pulso, engrosamiento, dolor a la palpación y signos inflamatorios.

Las alteraciones en la exploración de la arteria temporal se identificó en sólo el 8.18%. La disminución del pulso fue el signo más frecuente (57%) En el 85.71% de los pacientes que presentaron alteraciones en la exploración de la arteria temporal se estableció el diagnóstico de ACG (fig.42).

Se trata de una variable con alto poder discriminativo y altamente asociado con la presencia de la enfermedad.

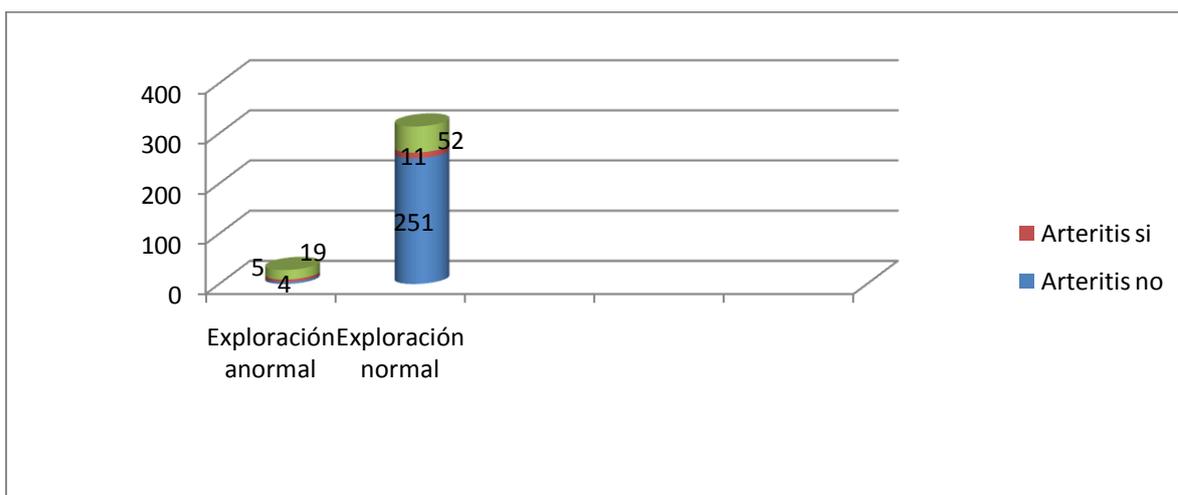


Figura 42: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron alteración de la exploración de la arteria temporal.

DATOS ANALÍTICOS

ANEMIA

Se consideró el diagnóstico de anemia cuando la hemoglobina (Hb) era menor a 12 g/dl en varones y menor a 11 g/dl en mujeres.

El 31.58% de los pacientes presentaban anemia (fig.43).

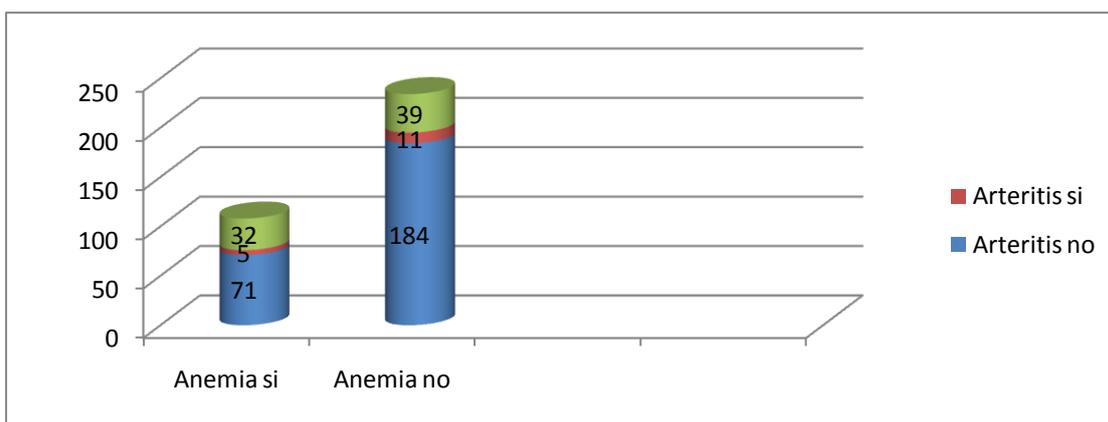


Figura 43: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron anemia.

VSG

El valor medio de la VSG en la muestra de 342 pacientes fue de: 75.27 (+/-33.22)

VSG en pacientes con BAT positiva: 90.62 (+/- 23.28)

BAT negativa: 71.25 (+/- 34.27)

VSG en pacientes con diagnóstico de ACG: 89.83 (+/- 23.35)

VSG en pacientes con otros diagnósticos: 69.08 (+/- 34.85)

El 95.7% de los pacientes que tuvieron una BAT positiva presentaban unos valores de VSG superiores a 50.

Los 3 pacientes que fueron diagnosticados de ACG con una VSG menor de 50 estaban en tratamiento de larga evolución con esteroides.

El 27.67% de los pacientes que tuvieron un resultado de la BAT negativo presentaban un valor de la VSG inferior a 50 (fig. 44).

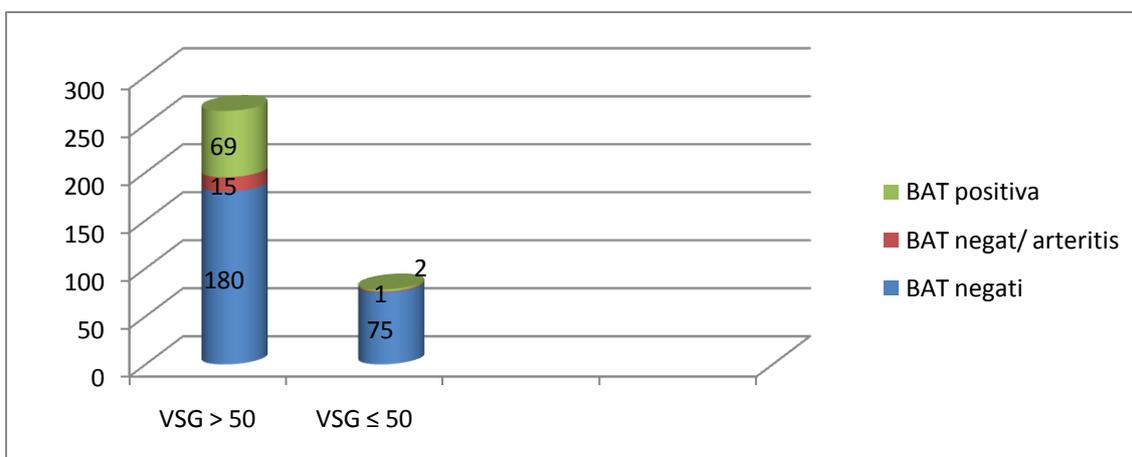


Figura 44: Distribución de los pacientes según si presentaron niveles de VSG superiores e inferiores a 50 mm/hora.

PCR

Debido a la distribución muy asimétrica de este parámetro se utilizó la mediana y el rango intercuartílico.

El valor medio de la PCR en la muestra de 342 pacientes fue de: 4.12 (9.9 de rango intercuartílico)

PCR en pacientes con BAT positiva: 6.94 (9.3 de rango intercuartílico)

BAT negativa: 2.93 (9.4)

PCR en pacientes con diagnóstico de ACG: 7.11 (11.5)

PCR en pacientes con otros diagnósticos: 2.63 (8.6)

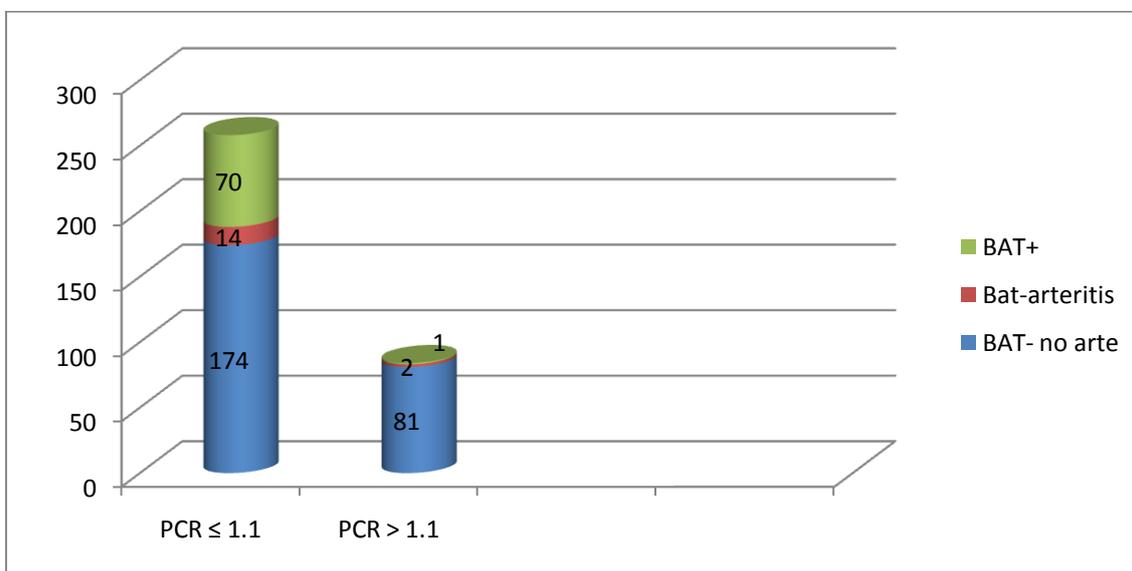


Figura 45: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron niveles de PCR superiores e inferiores a 1.1 mg/ L.

El 98.6% de los pacientes que tuvieron una BAT positiva presentaban unos valores de la PCR superiores a 1.1 mg/L. Los 3 pacientes con diagnóstico de ACG estaban recibiendo un tratamiento con esteroides de larga evolución previamente a la realización de la BAT (fig.45).

El 30.6% de los pacientes que tuvieron un resultado de la BAT negativo presentaban un valor de la PCR inferior a 1.1mg/L. Ninguno de los pacientes con un valor de la PCR inferior a 1.1 y que no estaban tomando corticoides fue diagnosticado de ACG (sensibilidad del 100%).

LEUCOCITOS

Media: 9226 (+/- 3228)

BAT positiva: 8980 (+/- 3390)

BAT Negativa: 9291(+/- 3188)

ACG: 9049 (+/- 3183)

Otros diagnósticos: 9302 (+/- 3251)

PLAQUETAS

Media: 317.041 (+/- 120.173)

BAT positiva: 380.409 (+/- 103.836)

BAT negativa: 300.349 (+/- 118.791)

ACG: 358.931 (+/- 107.272)

Otros diagnósticos: 299.237 (+/- 121.139)

El 43.66% de los pacientes con más de 400.000 plaquetas/ m^3 fueron diagnosticados de ACG (fig.46).

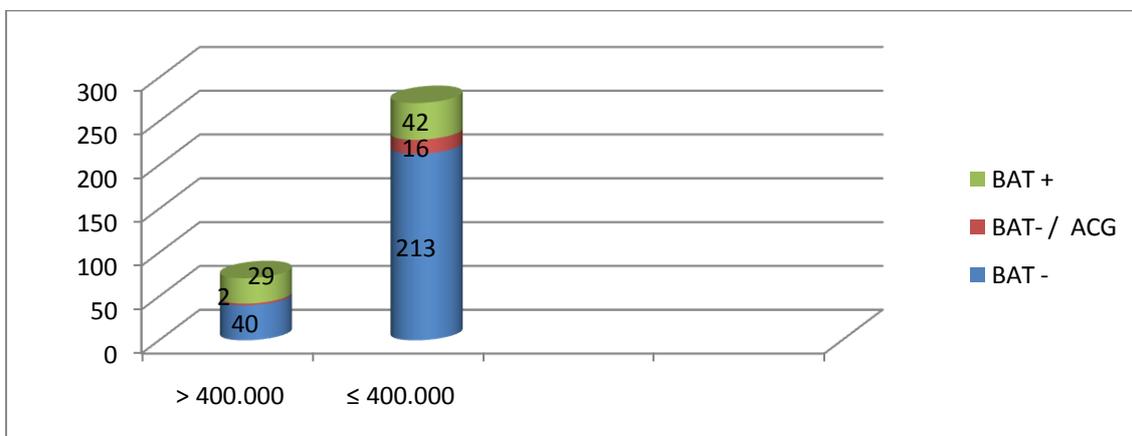


Figura 46: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron niveles plaquetarios mayores o menores a 400.000/ mm^3

DIAGNÓSTICO AL ALTA

Como ya se ha comentado al inicio del apartado de resultados, 102 pacientes (29.82%) fueron diagnosticados de arteritis de células gigantes recibiendo un tratamiento para tal fin (>40 mg/ día de prednisona o fármaco similar durante > de 6 meses de tratamiento), durante un período mínimo de un año de seguimiento sin evidencias de otro diagnóstico. Considerando que el resultado de la BAT fue positivo solamente para 71 pacientes se podría afirmar que a efectos prácticos 31 pacientes recibieron un tratamiento completo, equivalente al tratamiento de la ACG a pesar de presentar un resultado negativo de la BAT (30.39%) (fig. 47).

No obstante, en este estudio solo se ha considerado el diagnóstico de ACG en estos pacientes, cuando presentaban ≥ 3 criterios del algoritmo 1 del Colegio Americano de Reumatología (CAR1).

Por tanto, 15 pacientes (de estos 31) fueron dados de alta con un diagnóstico compatible con ACG sin un resultado positivo de la BAT, ni con los suficientes criterios del algoritmo del CAR1 para poder establecer el diagnóstico.

61 pacientes (17,82%) fueron diagnosticados de polimialgia reumática (fig.47)

En nuestra serie un paciente fue diagnosticado de panarteritis nodosa (PAN) con buena respuesta al tratamiento inmunosupresor .

Es importante destacar que la mayoría de pacientes, al ser pacientes polipatológicos, presentaban diagnósticos múltiples al alta. Se indica en la siguiente clasificación el diagnóstico más destacado en relación al episodio que coincidió con la realización de la BAT.

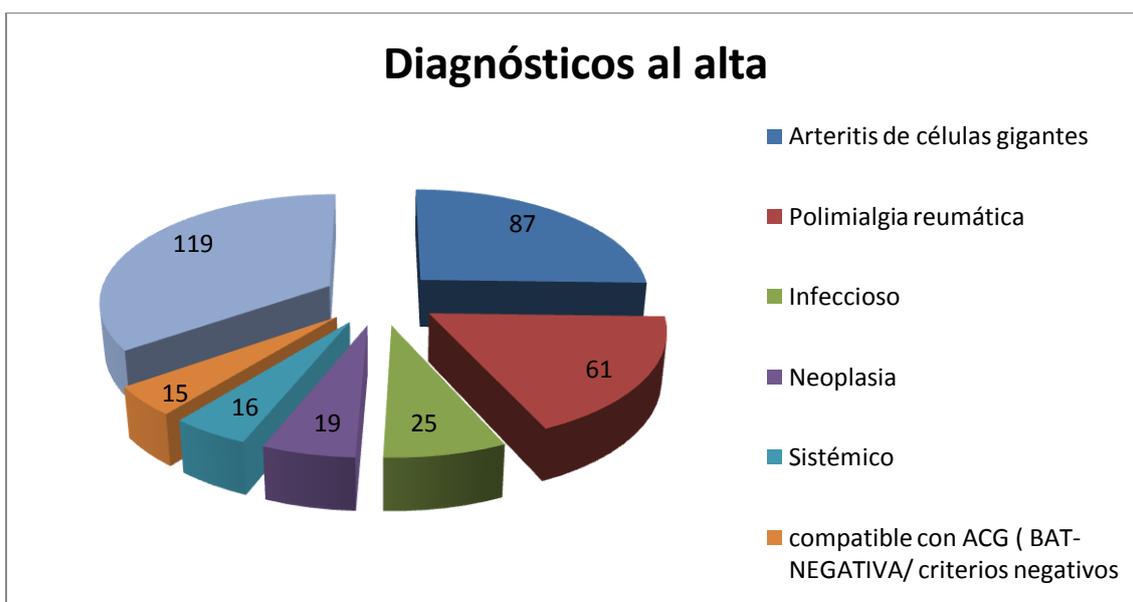


Figura 47: Diagrama que muestra los diagnósticos al alta de los pacientes que recibieron una BAT en el Hospital de Cruces entre enero de 2000 y Diciembre de 2007.

1. Compatible con Arteritis de Células Gigantes (BAT negativa, CAR1 negativos) (15)

2. Infecciones (25)

- Bronquitis aguda (3)
- Neumonía (5)
- EPOC reagudizado.
- Sinusitis (2)
- Bacteriemia. Perforación recto sigmoidea.
- Neuralgia post herpética.
- Infección urinaria por E.Coli.(2)
- TBC
- TBC pericárdica.
- Bacteriemia por Listeria Monocytogenes.
- Diverticulitis aguda.
- Hidrosadenitis supurativa.
- Síndrome febril remitido. Posible viriasis (3)
- Artritis séptica.
- Tiroiditis subaguda.

3. Neoplasias (19)

- Neoplasia maligna colon (2)
- Linfoma (2)
- Neoplasia de mama.
- Neoplasia maligna píloro
- Carcinomatosis peritoneal.
- Hipernefroma.
- Meningioma.
- Carcinoma uterino.
- Adenocarcinoma pulmonar con carcinomatosis pleural.
- Neoplasia pulmonar.
- Recidiva de Carcinoma orofaríngeo.
- Adenocarcinoma próstata con diseminación ósea generalizada.
- Carcinoma de próstata.
- Tumor de células de Sertoli.
- Hipernefroma renal con metástasis cerebrales y pulmonares.
- Recidiva de carcinoma rectal.
- Glioma cerebral.

4. Sistémicas (77)

- Polimialgia reumática (61)
- Panarteritis nodosa (PAN).
- Lupus eritematoso sistémico.

- Artritis reumatoide (5)
- Elevación de VSG con ANA positivos pendiente de estudio (3).
- Artropatía mixta.
- Poliartritis seronegativa (3)
- Sarcoidosis.
- Síndrome de Sjögren

5. Otros diagnósticos (119)

- Anemia refractaria (11)
- Anemia por déficit de vitamina B12.
- Mielodisplasia.
- Enfermedad de Chron.
- Migraña (3)
- Cefalea (6)
- Enfermedad de Graves Basedow.
- Colelitiasis
- Artrosis (5)
- Oftalmoplegia dolorosa a estudio.
- Fibromialgia (6)
- Insuficiencia suprarrenal
- Trombosis ocular.
- Hipertiroidismo.
- Hipotiroidismo (2).
- Síndrome General con elevación de reactantes de fase aguda (10).
- Síndrome febril autolimitado (4)
- Elevación de la VSG (5).
- Insuficiencia renal + dorsalgia secundaria a artropatía.
- Deterioro cognitivo progresivo- demencia senil (10)
- Obstrucción de la arteria central de la retina (4).
- Fiebre de origen desconocido (FOD) (8)
- Claudicación intermitente de las extremidades inferiores.
- Neuritis óptica (8)
- Arteriosclerosis severa (4).
- Mononeuritis del III p.c. (2)
- Ataque agudo de glaucoma (2).
- Trastorno neurológico de origen medicamentoso.
- Paresia del IV pc.(2)
- Ateromatosis carotídea severa (3).
- Infarto cerebral (3).
- Gammapatía monoclonal Ig A (2).
- Gammapatía monoclonal en estudio.
- Infarto cerebral mesencefálico.

- Insuficiencia vertebrobasilar.
- Miositis inflamatoria.
- Insuficiencia renal crónica (2)
- Polineuropatía periférica.

OBJETIVO 2

Agrupar los diferentes signos y síntomas que se asocian con una BAT positiva, para elaborar un algoritmo que predizca la positividad de la biopsia. Calcular la probabilidad individual de cada paciente de nuestro estudio de presentar una BAT positiva.

1-VSG (>50 mm / hora)

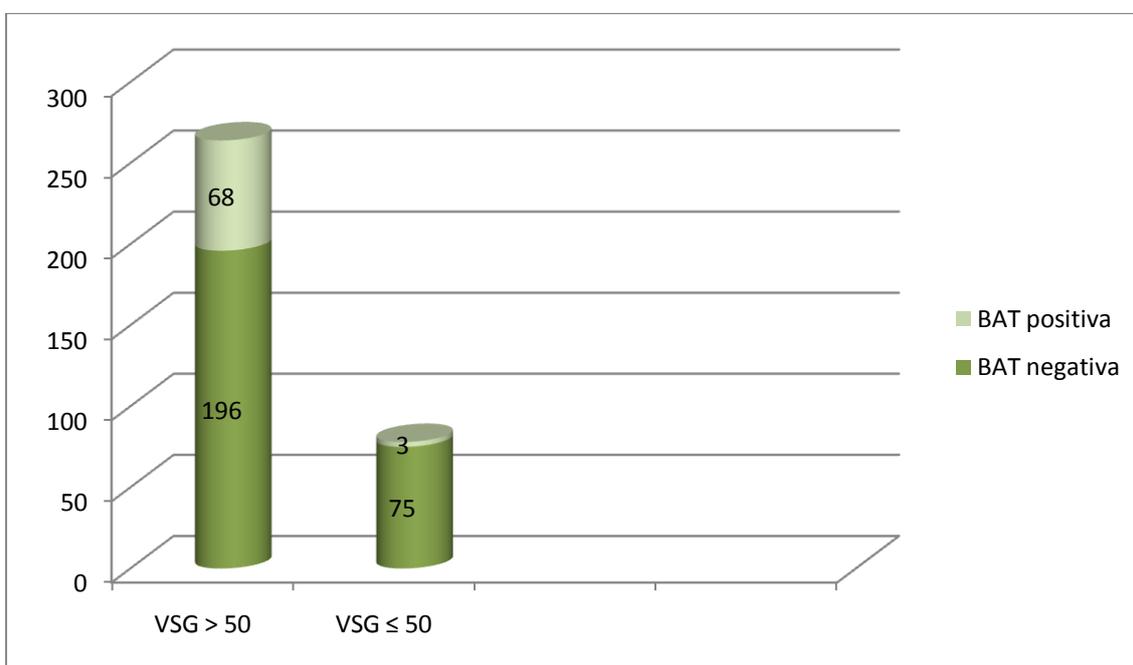


Figura 48: Distribución de los pacientes según si presentaron niveles de VSG superiores e inferiores a 50 mm/ Hora.

P= 0.000

Tres pacientes con una VSG menor de 50 presentaron un resultado positivo en la BAT. Estos tres pacientes estaban recibiendo tratamiento con esteroides de larga evolución previamente a la realización de la BAT (fig.48).

[95% Confidence Interval]

Prevalence	Pr (A)	21%	17%	25.5%
Sensitivity	Pr (+ A)	95.8%	88.1%	99.1%
Specificity	Pr (- N)	27.7%	22.4%	33.4%
ROC area	(Sens. + Spec.) / 2	.617	.582	.653
Likelihood ratio (+)	Pr (+ A) / Pr (+ N)	1.32	1.21	1.45
Likelihood ratio (-)	Pr (- A) / Pr (- N)	.153	.0496	.47
Odds ratio	LR (+) / LR (-)	8.67	2.8	26.8
Positive predictive value	Pr (A +)	25.8%	20.6%	31.5%
Negative predictive value	Pr (N -)	96.2%	89.2%	99.2%

Se observa (por el área bajo la curva ROC) que la VSG categorizada con 50 mm/hora como punto de corte, Sí tiene capacidad discriminativa global.

2- EDAD > 55 AÑOS:

Ningún paciente menor de 55 años presentó un resultado positivo de la BAT (fig. 49).

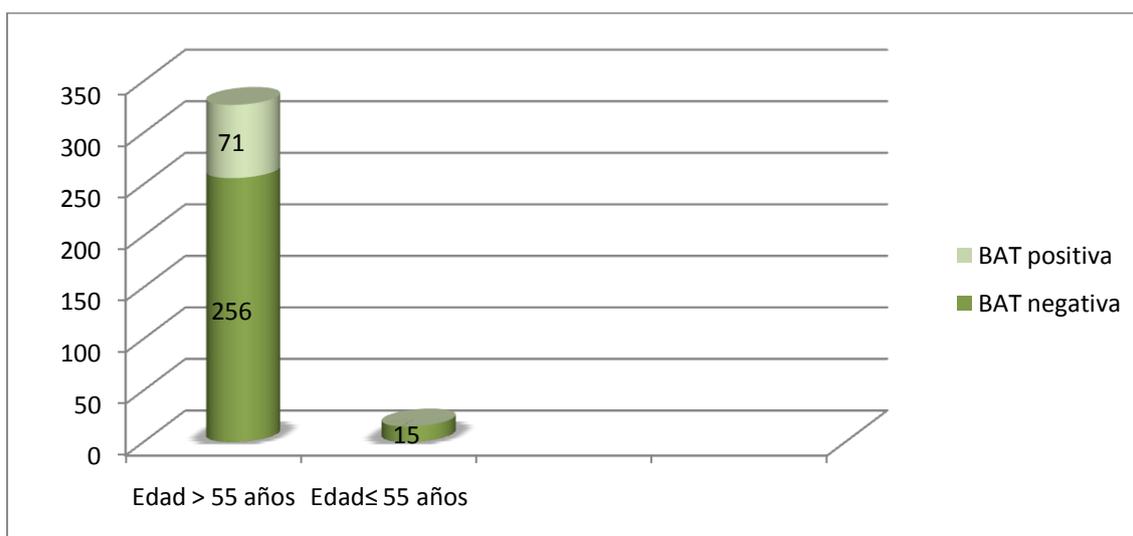


Figura 49: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según la edad: mayor o menor a 55 años.

95% Confidence Interval]

Prevalence	Pr(A)	21%	17%	25.5%
Sensitivity	Pr(+ A)	100%	94.9%	100%
Specificity	Pr(- N)	5.54%	3.13%	8.96%
ROC area	(Sens. + Spec.)/2	.528	.514	.541
Likelihood ratio (+)	Pr(+ A)/Pr(+ N)	1.06	1.03	1.09
Likelihood ratio (-)	Pr(- A)/Pr(- N)	0	.	.
Odds ratio	LR(+)/LR(-)	.	1.07	.
Positive predictive value	Pr(A +)	21.7%	17.4%	26.6%
Negative predictive value	Pr(N -)	100%	78.2%	100%

Esta variable también discrimina de forma significativa. Debería ser considerada una variable filtro (sensibilidad 100%): si el paciente con sospecha tiene menos de 55 años, teóricamente, no podría tener una biopsia positiva.

Edad > de 75 años

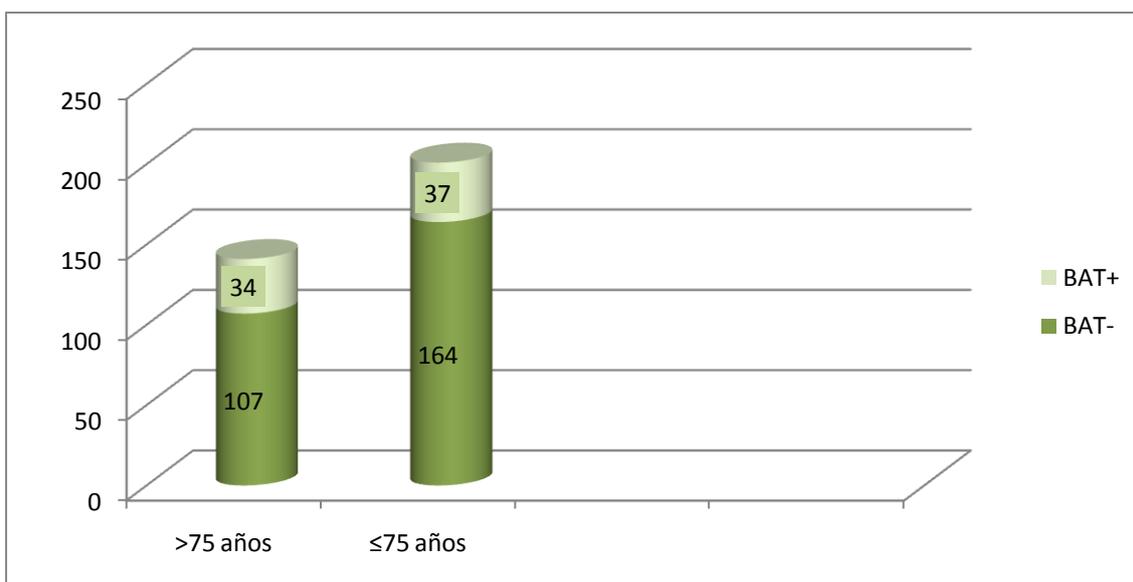


Figura 50: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según la edad: mayor o menor a 75 años.

P= 0.20

A pesar de que los individuos de más de 75 años tienen una frecuencia mayor de biopsia positiva (24.11% de los que tienen más de 75 años) esta diferencia no es estadísticamente significativa en comparación con los individuos de menos de 75 años (18.41%) (P=0.20) (fig.50).

3-RESPUESTA A LAS 48 HORAS DEL INICIO DEL TRATAMIENTO ESTEROIDEO.

Para calcular esta variable, se seleccionaron los pacientes que habían recibido en algún momento del proceso diagnóstico un tratamiento con esteroides. Por tanto, los cálculos se han realizado sobre una muestra de 257 pacientes (75.15% del total de pacientes). Es importante destacar que posiblemente, estos pacientes presentaran una prevalencia pre-prueba de enfermedad/ positividad de la biopsia más alta que en los que no se testó un tratamiento esteroideo. De hecho, ninguno de los 85 pacientes que no recibieron tratamiento esteroideo acabó siendo diagnosticado de ACG; además, ninguno de los 79 pacientes que no respondieron favorablemente al tratamiento esteroideo presentó una BAT positiva (fig. 51).

Por tanto la respuesta a esteroides en nuestra serie presentó una sensibilidad del 100%. Esto hace que este criterio, junto con la variable “edad mayor de 55 años” podrían ser considerados criterios selectivos.

Como ya se ha comentado anteriormente, un paciente con diagnóstico de ACG con BAT positiva presentó una respuesta nula al tratamiento esteroideo, presentando a las 5 semanas del inicio del tratamiento amaurosis. El paciente fue diagnosticado de ACG con resistencia a esteroides. Dada la rareza del episodio se decidió eliminar el caso de la serie.

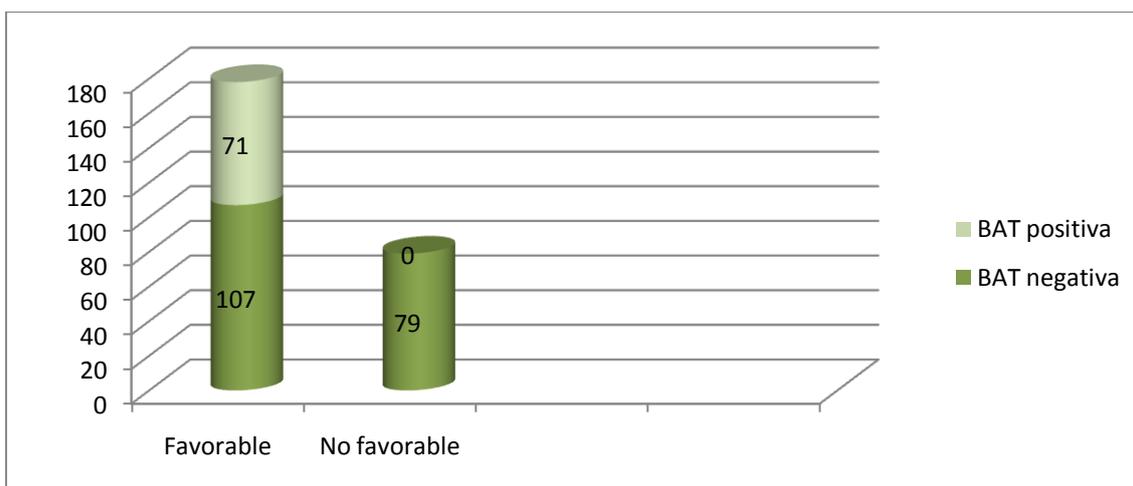


Figura 51: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron una respuesta favorable/desfavorable al tratamiento esteroideo en las primeras 48 horas.

P=0.000

[95% Confidence Interval]

Prevalence	Pr (A)	27%	22%	33.3%
Sensitivity	Pr (+ A)	100%	94.9%	100%
Specificity	Pr (- N)	42.6%	35.4%	50%
ROC area	(Sens. + Spec.) / 2	.713	.677	.748
Likelihood ratio (+)	Pr (+ A) / Pr (+ N)	1.74	1.54	1.97
Likelihood ratio (-)	Pr (- A) / Pr (- N)	0	.	.
Odds ratio	LR (+) / LR (-)	.	13.6	.
Positive predictive value	Pr (A +)	39.7%	32.4%	47.2%
Negative predictive value	Pr (N -)	100%	95.5%	100%

4- PRESENCIA DE SÍNDROME POLIMIÁLGICO

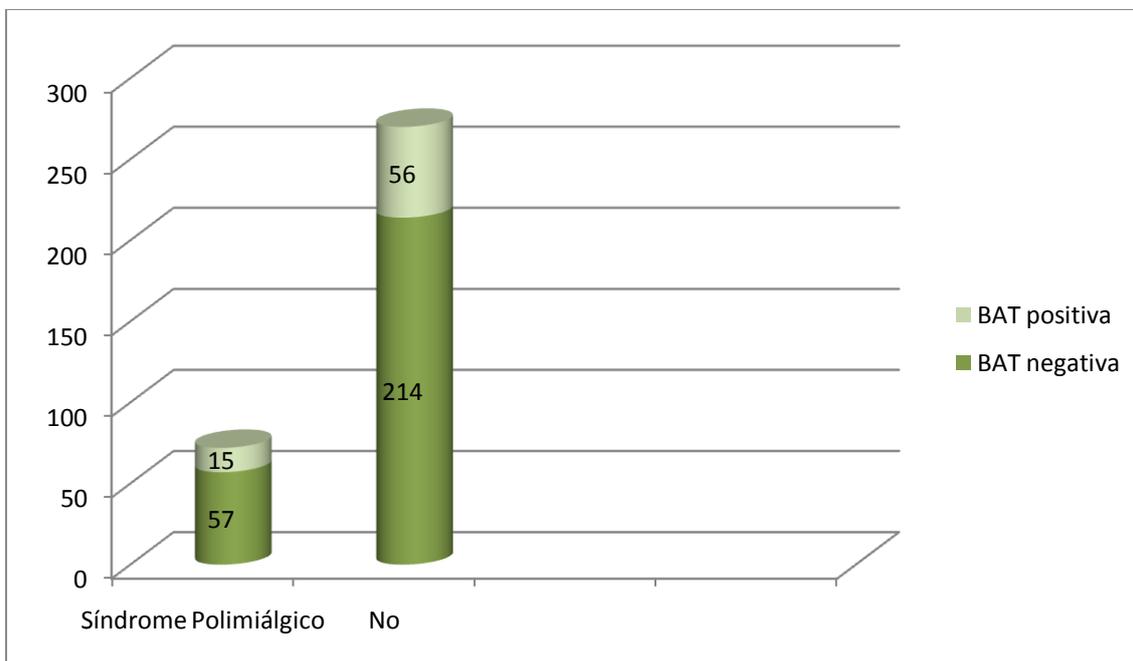


Figura 52: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron síndrome polimiálgico. P= 0.986

De los que padecen de síndrome polimiálgico (nuevo / conocido) un 20.83% presentaron BAT positiva (fig.52).

Entre los que nunca han tenido polimialgia, un 20.74% presentaron una BAT positiva.

[95% Confidence Interval]

Prevalence	Pr(A)	21%	17%	25.5%
Sensitivity	Pr(+ A)	21.1%	12.3%	32.4%
Specificity	Pr(- N)	79%	73.6%	83.7%
ROC area	(Sens. + Spec.) / 2	.5	.447	.554
Likelihood ratio (+)	Pr(+ A) / Pr(+ N)	1	.606	1.66
Likelihood ratio (-)	Pr(- A) / Pr(- N)	.999	.873	1.14
Odds ratio	LR(+) / LR(-)	1.01	.534	1.9
Positive predictive value	Pr(A +)	20.8%	12.2%	32%
Negative predictive value	Pr(N -)	79.3%	73.9%	83.9%

Vemos que el síndrome polimiálgico no presenta una buena capacidad predictiva de biopsia positiva. Su sensibilidad es muy baja.

5-CLÍNICA MANDIBULAR (incluyendo dolor y claudicación):

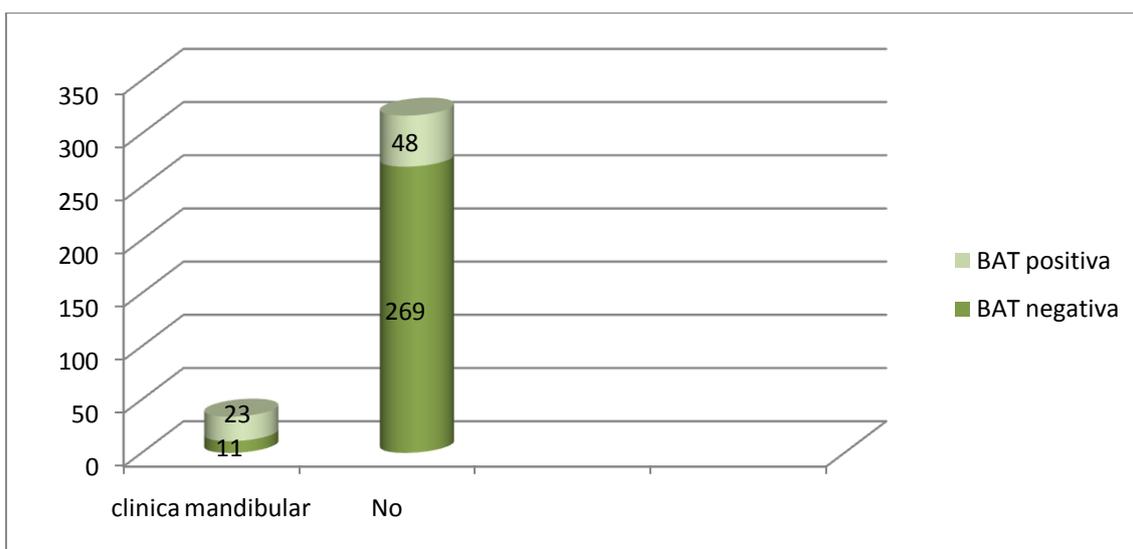


Figura 53: Distribución de los pacientes según si presentaron clínica mandibular en relación al resultado de la BAT.

P= 0.000

[95% Confidence Interval]

Prevalence	Pr (A)	21%	17%	25.5%
Sensitivity	Pr (+ A)	32.4%	21.8%	44.5%
Specificity	Pr (- N)	95.9%	92.9%	98%
ROC area	(Sens. + Spec.) / 2	.642	.586	.698
Likelihood ratio (+)	Pr (+ A) / Pr (+ N)	7.98	4.09	15.6
Likelihood ratio (-)	Pr (- A) / Pr (- N)	.705	.599	.829
Odds ratio	LR (+) / LR (-)	11.3	5.24	24.4
Positive predictive value	Pr (A +)	67.6%	49.5%	82.6%
Negative predictive value	Pr (N -)	84.4%	79.9%	88.3%

Vemos que tiene una gran especificidad pero también una sensibilidad muy baja. La clínica mandibular solo apareció en 34 pacientes (9.94% del total) (fig.53).

6- ALTERACIONES EN LA EXPLORACIÓN DE LA ARTERIA TEMPORAL:

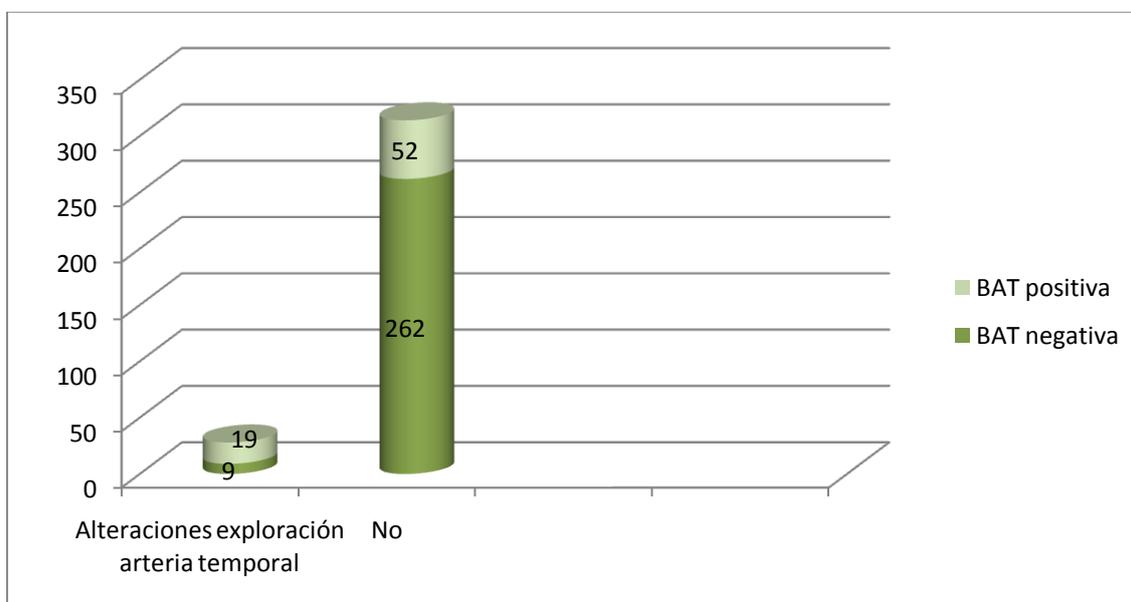


Figura 54: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron alteraciones en la exploración de la arteria temporal.

P= 0.000

[95% Confidence Interval]

Prevalence	Pr (A)	21%	17%	25.5%
Sensitivity	Pr (+ A)	26.8%	16.9%	38.6%
Specificity	Pr (- N)	96.7%	93.8%	98.5%
ROC area	(Sens. + Spec.) / 2	.617	.564	.67
Likelihood ratio (+)	Pr (+ A) / Pr (+ N)	8.06	3.81	17
Likelihood ratio (-)	Pr (- A) / Pr (- N)	.758	.657	.873
Odds ratio	LR (+) / LR (-)	10.6	4.63	24.4
Positive predictive value	Pr (A +)	67.9%	47.6%	84.1%
Negative predictive value	Pr (N -)	83.4%	78.9%	87.4%

También es un conjunto de signos con gran especificidad. Comparte con la clínica mandibular una baja prevalencia: solo se identificó en el 8.18% de los casos (fig.54).

7-SÍNDROME CONSTITUCIONAL (combinando todas las posibilidades enumeradas):

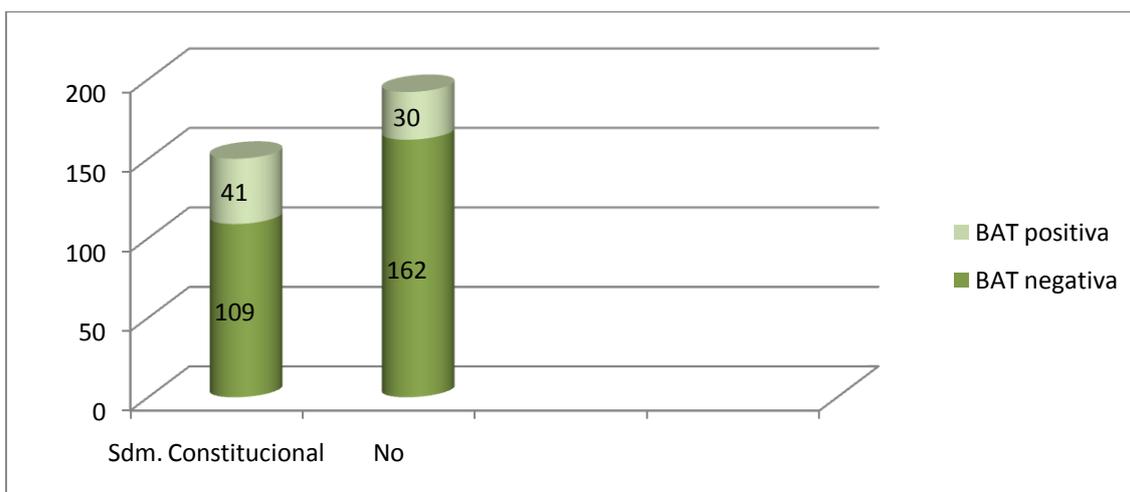


Figura 55: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron síndrome constitucional.

P= 0.17

[95% Confidence Interval]

Prevalence	Pr (A)	21%	17%	25.5%
Sensitivity	Pr (+ A)	57.7%	45.4%	69.4%
Specificity	Pr (- N)	59.8%	53.7%	65.7%
ROC area	(Sens. + Spec.) / 2	.588	.523	.652
Likelihood ratio (+)	Pr (+ A) / Pr (+ N)	1.44	1.12	1.84
Likelihood ratio (-)	Pr (- A) / Pr (- N)	.707	.529	.944
Odds ratio	LR (+) / LR (-)	2.03	1.2	3.44
Positive predictive value	Pr (A +)	27.3%	20.4%	35.2%
Negative predictive value	Pr (N -)	84.4%	78.5%	89.2%

No presenta una sensibilidad ni una especificidad destacadas pero presenta capacidad discriminativa "significativa".

8-CEFALEA DE RECIENTE INICIO (cualquier tipo de cefalea):

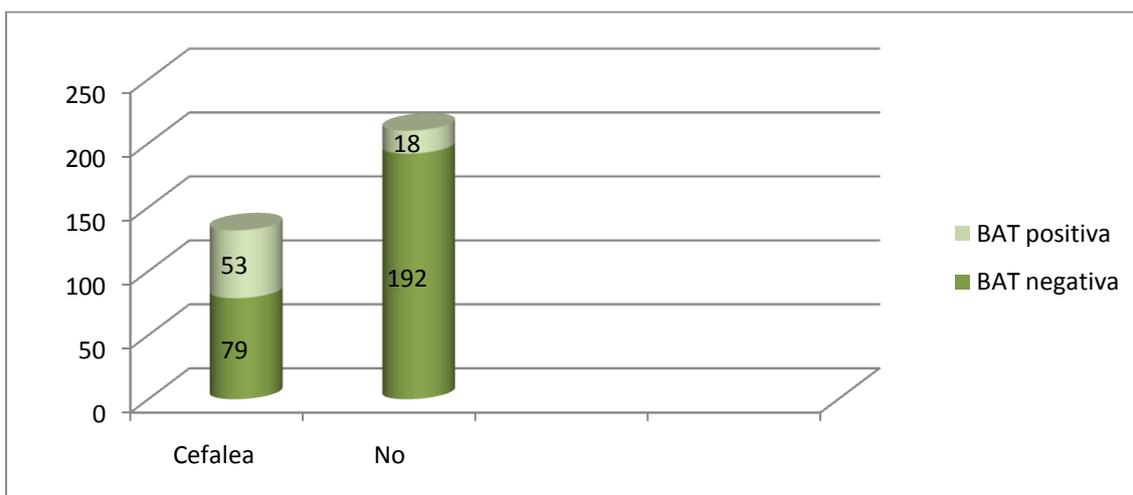


Figura 56: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron cefalea de reciente inicio.

P= 0.000

[95% Confidence Interval]

Prevalence	Pr (A)	21%	17%	25.5%
Sensitivity	Pr (+ A)	74.6%	62.9%	84.2%
Specificity	Pr (- N)	70.8%	65%	76.2%
ROC area	(Sens. + Spec.) / 2	.727	.67	.785
Likelihood ratio (+)	Pr (+ A) / Pr (+ N)	2.56	2.03	3.22
Likelihood ratio (-)	Pr (- A) / Pr (- N)	.358	.238	.537
Odds ratio	LR (+) / LR (-)	7.16	3.96	12.9
Positive predictive value	Pr (A +)	40.2%	31.7%	49%
Negative predictive value	Pr (N -)	91.4%	86.8%	94.8%

Capacidad discriminativa global, aunque no presenta ni alta sensibilidad ni alta especificidad. El 40.15% de los pacientes que presentaron cefalea tuvieron un resultado positivo de la BAT (fig.56).

9-PCR

- Punto de corte del hospital 1,1 mg/ L.

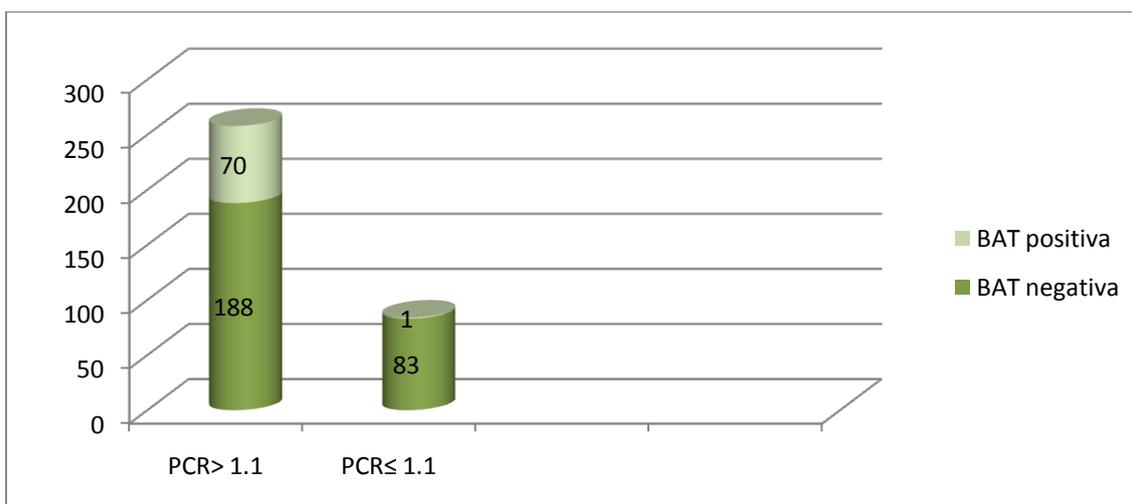


Figura 57: Distribución de los pacientes según los niveles de PCR: mayor o menor a 1.1 mg/L.

p= 0.000

		[95% Confidence Interval]		
Prevalence	Pr (A)	21%	17%	25.5%
Sensitivity	Pr (+ A)	98.6%	92.4%	100%
Specificity	Pr (- N)	30.6%	25.2%	36.5%
ROC area	(Sens. + Spec.) / 2	.646	.615	.677
Likelihood ratio (+)	Pr (+ A) / Pr (+ N)	1.42	1.31	1.55
Likelihood ratio (-)	Pr (- A) / Pr (- N)	.046	.0065	.325
Odds ratio	LR (+) / LR (-)	30.9	5.32	.
Positive predictive value	Pr (A +)	27.1%	21.8%	33%
Negative predictive value	Pr (N -)	98.8%	93.5%	100%

Un valor de la PCR superior a 1.1 mg/ L es muy sensible (98.6%) y tiene por tanto un LR negativo muy pequeño. Con este punto de corte, la PCR es un poco más sensible y específica que la VSG (punto de corte mayor de 50 mm/ hora) . Tiene el problema de la inestabilidad de la estimación (fig.57).

Solo un paciente con un valor de la PCR < 1.1 mg/L presentó un resultado positivo en la BAT. Este paciente estaba recibiendo tratamiento esteroideo de larga evolución previo a la realización de la biopsia.

Una PCR > 1.1 mg/L presenta una sensibilidad del 100% en nuestro estudio, si se aplica a una muestra que no esté con un régimen de tratamiento esteroideo.

Un valor progresivamente mayor de la PCR conlleva una mayor probabilidad de positividad de la BAT.

result_bio~a	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
pcr	1.036975	.0149567	2.52	0.012	1.008071	1.066708

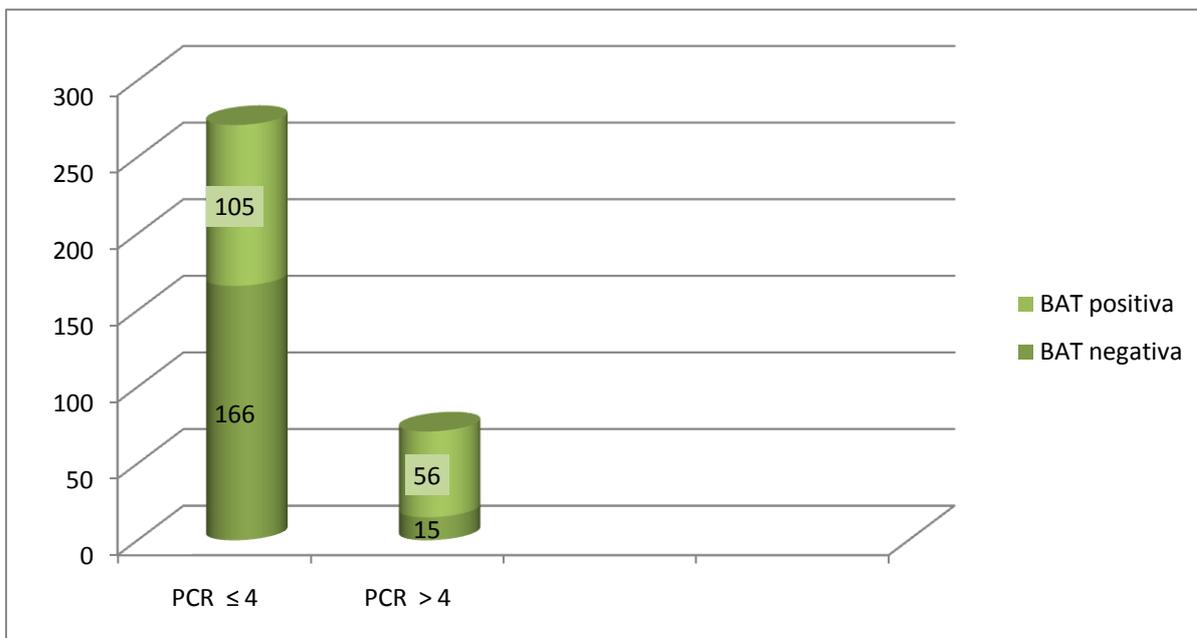


Figura 58: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según el nivel de PCR: mayor o menor a 4 mg/L.

P=0.000

Un rango de PCR > 4 mg/ L concentra la mayor proporción de resultados positivos de la BAT. Un valor de la PCR > 4 mg/L se asocia con un resultado positivo de la BAT (p=0.000) y presenta una especificidad muy alta: 91.17% (fig. 58).

[95% Confidence Interval]

Prevalence	Pr (A)	21%	17%	25.5%
Sensitivity	Pr (+ A)	34.78%	29.3%	39.2%
Specificity	Pr (- N)	91.17%	85.6%	96.6%
ROC area	(Sens. + Spec.) / 2	.629	.575	.694
Likelihood ratio (+)	Pr (+ A) / Pr (+ N)	3.93	2.68	4.81
Likelihood ratio (-)	Pr (- A) / Pr (- N)	.71	.574	.862
Odds ratio	LR (+) / LR (-)	5.53	3.82	7.98
Positive predictive value	Pr (A +)	78.87 %	64.3%	84.2%
Negative predictive value	Pr (N -)	38.74%	33.6%	44.9%

10- PLAQUETAS (> 400.000/ mm³).

Se realizaron diferentes puntos de corte en los diferentes niveles plaquetarios observándose que un número plaquetario mayor de 400.000 plaquetas / mm³ presentaba asociación estadísticamente significativa con un resultado positivo de la BAT (p=0.000) (fig. 59).

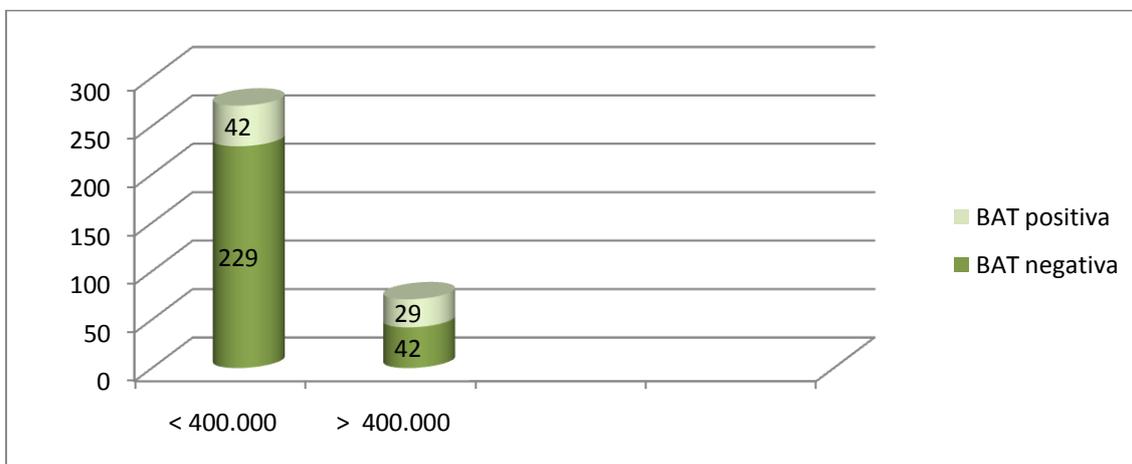


Figura 59: Distribución de los pacientes según el nivel de plaquetas: mayor o menor a 400.000/ mm³. P= 0.000

[95% Confidence Interval]

Prevalence	Pr (A)	21%	17%	25.5%
Sensitivity	Pr (+ A)	40.8%	29.3%	53.2%
Specificity	Pr (- N)	84.5%	79.6%	88.6%
ROC area	(Sens. + Spec.) / 2	.627	.565	.688
Likelihood ratio (+)	Pr (+ A) / Pr (+ N)	2.64	1.78	3.91
Likelihood ratio (-)	Pr (- A) / Pr (- N)	.7	.573	.855
Odds ratio	LR (+) / LR (-)	3.76	2.12	6.68
Positive predictive value	Pr (A +)	40.8%	29.3%	53.2%
Negative predictive value	Pr (N -)	84.5%	79.6%	88.6%

El 40.85% de los pacientes con un valor plaquetario superior a las 400.000/ mm³ tuvieron un resultado positivo de la BAT. Solamente un 15.50% de los que tenían un valor plaquetario inferior presentaron este resultado de la biopsia.

Presenta un especificidad elevada: 84.5%.

11- ALTERACIONES DE LA SENSIBILIDAD (cuero cabelludo/ cara).

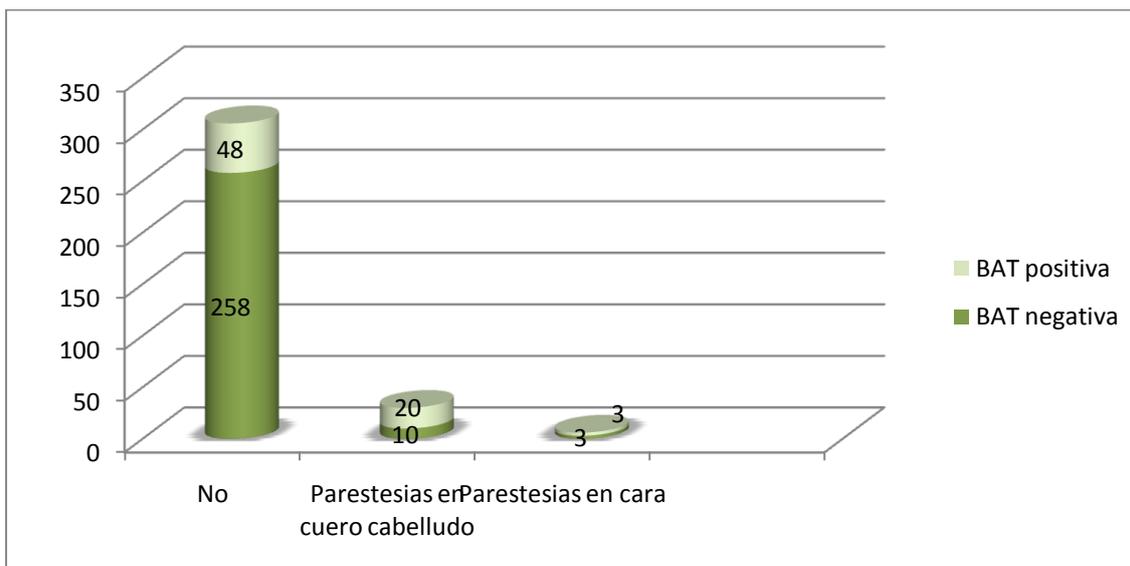


Figura 60: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron alteraciones sensitivas. P= 0.000

El 63.89% de los pacientes que presentaban alteración de la sensibilidad tuvieron una BAT con resultado positivo (fig. 60)

Presenta una alta especificidad, pero una muy baja prevalencia. Solo el 10.52% de los pacientes presentaron alteraciones de la sensibilidad a nivel craneal.

[95% Confidence Interval]

Prevalence	Pr (A)	21%	17%	25.5%
Sensitivity	Pr (+ A)	32.4%	21.8%	44.5%
Specificity	Pr (- N)	95.2%	91.9%	97.4%
ROC area	(Sens. + Spec.) / 2	.638	.582	.694
Likelihood ratio (+)	Pr (+ A) / Pr (+ N)	6.75	3.6	12.7
Likelihood ratio (-)	Pr (- A) / Pr (- N)	.71	.603	.836
Odds ratio	LR (+) / LR (-)	9.51	4.55	19.9
Positive predictive value	Pr (A +)	63.9%	46.2%	79.2%
Negative predictive value	Pr (N -)	84.3%	79.7%	88.2%

Se observa asociación con el resultado positivo de la BAT ($p= 0.000$).

12- ANEMIA

Hemoglobina < 12 g/dl en varones / < 11 g/dl en mujeres.

El 45.07% de los pacientes con BAT positiva presentaban anemia (fig. 61).

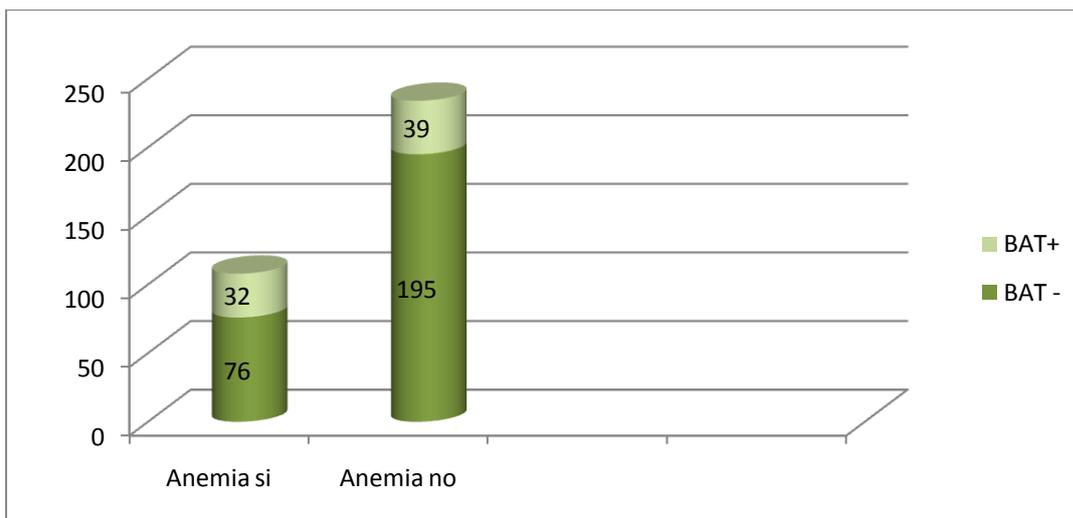


Figura 61: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron anemia. $p= 0.11$

[95% Confidence Interval]

Prevalence	Pr (A)	21%	17%	25.5%
Sensitivity	Pr (+ A)	45.1%	37.8%	54.5%
Specificity	Pr (- N)	71.95%	61.9%	79.4%
ROC area	(Sens. + Spec.) / 2	.585	.498	.669
Likelihood ratio (+)	Pr (+ A) / Pr (+ N)	1.61	1.4	2.2
Likelihood ratio (-)	Pr (- A) / Pr (- N)	.66	.553	.856
Odds ratio	LR (+) / LR (-)	2.41	1.98	2.79
Positive predictive value	Pr (A +)	29.62%	22.2%	36.2%
Negative predictive value	Pr (N -)	83.33%	76.7%	88.8%

No presenta una sensibilidad ni una especificidad destacadas pero presenta capacidad discriminativa “significativa”.

La anemia, cuando se considera como variable predictora de forma aislada no muestra asociación estadística ($p= 0.11$) con el resultado de la biopsia. No obstante, al incorporarla al algoritmo predictor sí ($p=0.008$).

13- ALTERACIONES VISUALES

Se recogieron 5 presentaciones clínicas a nivel oftalmológico:

- Disminución agudeza visual
- Amaurosis
- Diplopia
- Pérdida transitoria de visión.

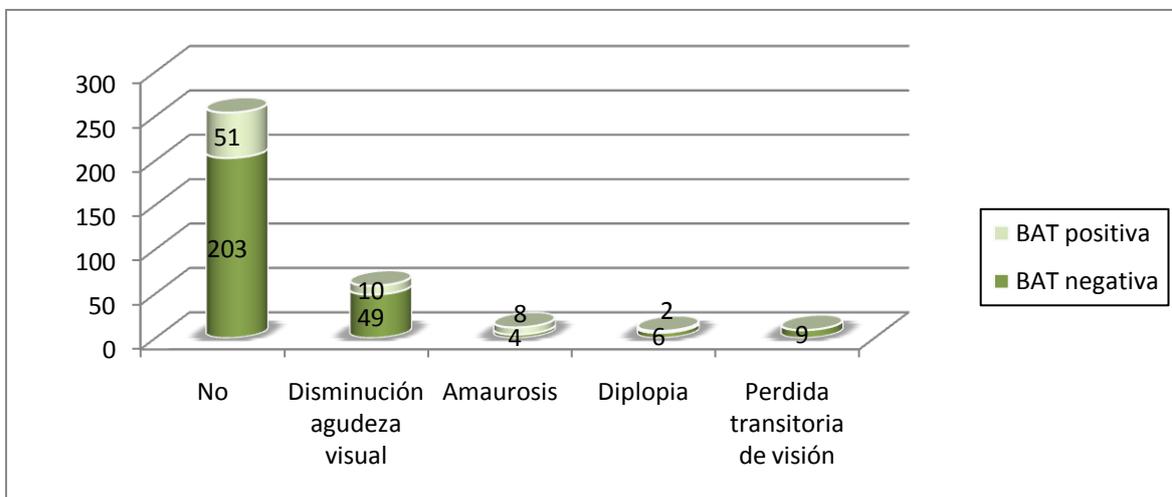


Figura 62: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron clínica a nivel oftalmológico.

El 20.73% de los pacientes que fueron sometidos a una BAT presentaban clínica oftalmológica. De éstos, el 22.72% tuvieron una BAT positiva (fig.62).

De los pacientes que no presentaron clínica oftalmológica, el 20.08% de presentaron una BAT positiva para ACG.

La amaurosis es la única de las presentaciones de clínica visual recogidas en este trabajo, que presenta significación estadística por sí misma. ($p=0.00$). No obstante esta solo apareció en 12 casos. (Sensibilidad 11.2 , especificidad 98.52, VPP= 66.66, VPB= 80.9).

La clínica oftalmológica de forma global, cuando se considera como variable predictora de forma aislada no muestra asociación estadística ($p= 0.598$) con el resultado de la biopsia.

Se identificaron diferencias en los valores de los reactantes de fase aguda (PCR, VSG) entre el grupo con clínica oftalmológica y el grupo sin clínica

oftalmológica. En los pacientes con clínica oftalmológica éstos eran inferiores, presentando significación estadística (P=0.001).

critério	Sen (IC)	Esp (IC)	LR+ (IC)	LR- (IC)	ORD (IC)
VSG >50 mm	95,9 (88,5-99,1)	29,8 (24,6-35,4)	1,37 (1,25-1,49)	0,138(0,045-0,424)	9,9 (3,21-30,4)
Edad >55 años	100 (95,1-100)	5,17 (2,92-8,39)	1,06 (1,03-1,08)		0
Respuesta 48 h corticoid	100 (95-100)	42,8 (35,6-50,2)	1,75 (1,54-1,98)		0
Sind. Polimiálgico	21,1 (12,3-32,4)	79 (73,6-83,7)	1 (0,606-1,66)	0,999 (0,873-1,14)	1,01 (0,534-1,9)
Claudicación mandibular	32,9 (22,3-44,9)	95,9 (92,9-98)	8,0 (4,16-15,8)	0,7 (0,6-0,82)	11,3 (5,39-24,8)
Alt. explo.territ. temporal	27,4 (17,6-39,1)	96,7 (93,8-98,5)	8,28 (3,94-17,4)	0,75 (0,65-0,87)	11 (4,83-25,1)
S. constitucional	56,9 (44,7-68,6)	59,9 (53,8-65,8)	1,42 (1,11-1,82)	0,72 (0,54-0,95)	1,98 (1,17-3,34)
Cefalea reciente	74 (62,4-83,5)	70,6 (64,8-75,9)	2,56 (2-3,16)	0,36 (0,25-0,55)	7,16 (3,82-12,2)
PCR > 1,1	98,6 (92,6-100)	32,9 (27,5-38,6)	1,42 (1,31-1,55)	0,046 (0,006-0,32)	30,9 (5,32-)
PCR > 4	34,78 (29,3-39,2)	98,17 (85,6-96,6)	3,93 (2,68-4,81)	0,71 (0,57-0,86)	5,53(3,82-7,98)
Plaquetas > 400000	29,3 (29,3-53,2)	84,5 (79,6-88,6)	2,64 (1,78-3,91)	0,7 (0,57-0,85)	3,76 (2,12-6,68)
Amaurosis	11,2 (4,7-18,8)	98,52 (93,8- 99,2)	7,56 (3,1-17,2)	0,9 (0,86-0,95)	8,4 (3,7-18,61)
Anemia	45,1 (37,8-54,5)	71,95 (61,9-79,4)	1,61 (1,4-2,2)	0,76 (0,64-0,86)	2,41 (1,98-2,79)

Tabla 3: Resumen de los valores obtenidos por las diferentes variables analizadas en cuanto a sensibilidad, especificidad, ratio de probabilidad positiva, ratio de probabilidad negativa y odds ratio.

MODELO PREDICTIVO DEL RESULTADO DE LA BIOPSIA:

Se elaboró un algoritmo predictivo del resultado de la biopsia a partir de 11 variables: 3 variables selectivas con una sensibilidad del 100% y 8 variables que presentaron asociación con un resultado positivo de la BAT.

3 variables selectivas (sensibilidad 100%):

- VSG > 50 mm/Hora (excepto pacientes en tratamiento esteroideo).
- Edad > 55 años
- PCR > 1.1mg/L (excepto pacientes en tratamiento esteroideo).

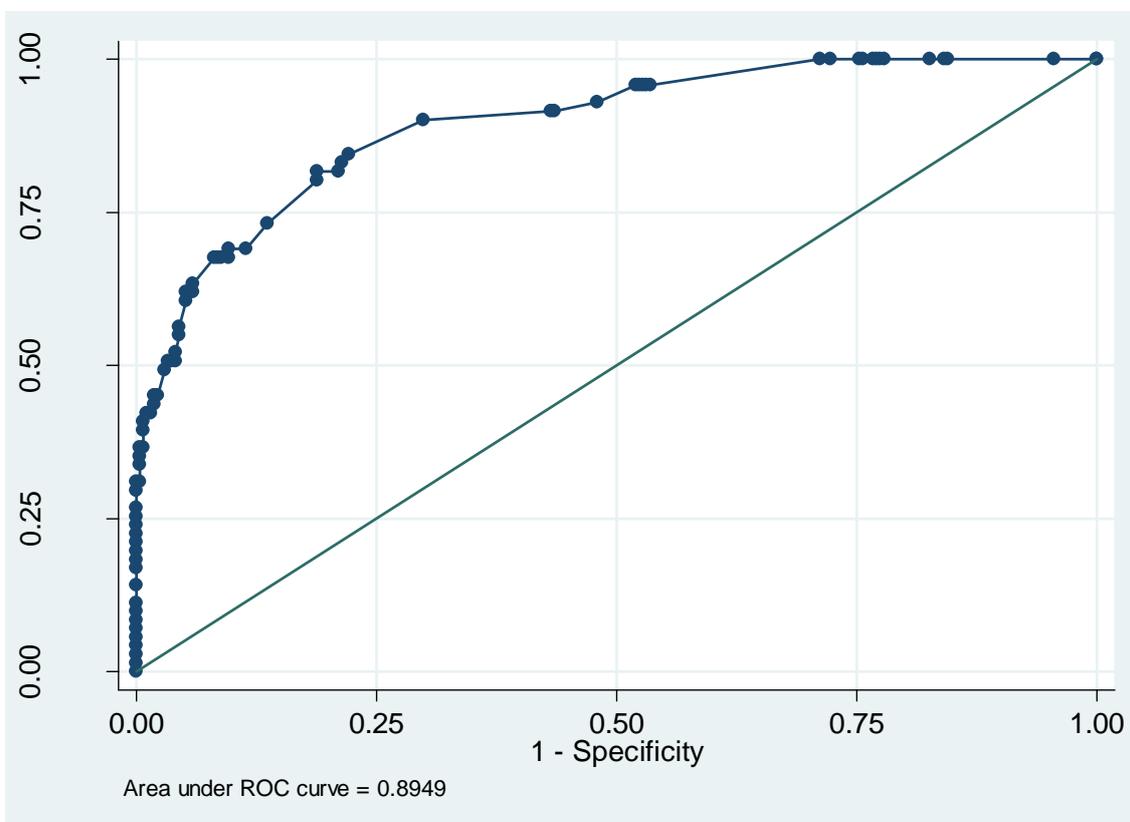
Resto de variables:

- Clínica mandibular (dolor/clauidicación al masticar)
- Alteraciones en la exploración de la arteria temporal.
- Cefalea de reciente aparición.
- Amaurosis.
- Alteraciones de la sensibilidad (a nivel facial/ cuero cabelludo).
- Anemia.
- PCR> 4 mg/L.
- Plaquetas > 400.000

	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P > z	95% Conf Int
Clínica mandibular	5.213834	2.659411	3.24	0.001	1.918608-14.16864
Alteración exploración AT	5.406317	3.215821	2.84	0.005	1.684939-17.34678
Cefalea	4.913526	1.808486	4.33	0.000	2.388349-10.10855
Amaurosis	4.512596	1.775498	2.97	0.000	1.674373-16.285652
PCR > 4 mg/L	2.979597	1.182107	2.75	0.006	1.369169-6.484222
Plaqa > 400.000	2.517631	1.026161	2.27	0.023	1.132533-5.596714
Anemia	2.851813	1.135498	2.63	0.008	1.306775-6.223595
Alteraciones sensibilidad	6.225423	3.31148	3.44	0.001	2.194777-17.65824

Tabla 4: Predictores clínicos con capacidad discriminativa para el resultado positivo de la BAT.

Área bajo la curva ROC = 0.8949



Respecto a las plaquetas (> 400.000), tras aplicar el Irtest la significación fue $p = < 0.05$.

Ciento noventa y siete pacientes presentan según el algoritmo una probabilidad menor del 10% de presentar una biopsia positiva. De éstos, 6 presentaron un resultado positivo (falsos negativos). Cuatro de estos 6 pacientes presentaban una clínica de síntomas generales y polimialgia reumática sin sintomatología a nivel craneal. Los dos pacientes restantes debutaron con una clínica oftalmológica.

Los pacientes que presentan más del 90% de probabilidades de tener una biopsia con resultado positivo fueron 17. De éstos, 16 presentaron una BAT positiva. El 100% fueron diagnosticados y tratados como una ACG.

Los pacientes con una probabilidad de resultado de la biopsia mayor al 10% y menor del 90% son en total 128. De éstos, 49 (38.28%) presentaron una biopsia de arteria temporal positiva.

RESULTADO DE LA BIOPSIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NEGATIVA	79	61.72%
POSITIVA	49	38.28%
Total	128	100%

Tabla 5: Pacientes con un riesgo intermedio de presentar un resultado positivo de la BAT (mayor al 10% y menor al 90%).

Si decidiéramos no realizar la BAT a los pacientes que presentan una probabilidad del algoritmo menor del 10% y mayor del 90%, dejaríamos de realizar 214 BAT, el 62,57% del total de BAT realizadas. El coste sería dejar de diagnosticar a 6 pacientes. En 6 casos de los 197 pacientes la biopsia fue positiva. De ellos, 4 pacientes presentaban síntomas generales sin clínica a nivel craneal. Los 2 pacientes restantes, debutaron con clínica oftalmológica.

OBJETIVO 3: Analizar la utilidad de los predictores clínicos para lograr el diagnóstico de la ACG. Analizar el rendimiento diagnóstico de los 2 algoritmos diagnósticos más utilizados (Ellis y Ralston, Colegio Americano de Reumatología) no considerando el resultado de la biopsia, para determinar el valor intrínseco de la BAT en el proceso diagnóstico. ¿Qué aporta la biopsia? Como habrían sido clasificados estos pacientes si no se hubiera realizado la BAT?

Desde que el resultado positivo de la BAT forma parte de la mayoría de algoritmos diagnósticos, es difícil precisar la aportación de los criterios clínicos/analíticos en el diagnóstico de esta enfermedad. Dado que estos algoritmos permiten el diagnóstico con independencia del resultado de la biopsia, y que el resultado anatomopatológico tiene un valor diagnóstico absoluto en la clasificación de estos pacientes (*Gold Standard*), se han analizado estos algoritmos, únicamente considerando variables clínicas/analíticas. De esta manera podemos calcular el valor potencial de añadir la biopsia.

Los diagnósticos exclusivamente clínicos (BAT negativa / ACG positiva) pueden ser siempre cuestionables por no existir certeza absoluta (confirmación histológica), que garantice la presencia de la enfermedad. En este trabajo se consideró el diagnóstico de ACG con BAT cuando el paciente presentaba un diagnóstico al alta compatible con ACG, recibía un tratamiento como tal, no se hallaba ningún diagnóstico alternativo tras un año de seguimiento y contaba con al menos tres Criterios del colegio de Reumatología 1 (CAR1). Se eligió este algoritmo por ser el que presentaba una mayor sensibilidad.

1) Analizar el rendimiento diagnóstico de los criterios de Ellis y Ralston (CER) y los del Colegio Americano de Reumatología (CAR) en nuestra muestra.

CRITERIOS DE ELLIS Y RALSTON (CER)

En los Criterios de Ellis y Ralston presentan 3 criterios que son selectivos:

- Más de 50 años.
- Buena respuesta a los corticoides a las 48 horas.
- Más de 2 semanas de evolución.

La respuesta a los corticoides solamente se podía valorar en pacientes que hubieran sido tratados con este fármaco. Ochenta y cinco pacientes de nuestra serie no habían

recibido tratamiento esteroideo durante el proceso diagnóstico, por lo que tuvimos que reducir el valor de la muestra hasta los 257 pacientes. De los 257 pacientes 178 presentaron una buena respuesta a las 48 horas del inicio del tratamiento esteroideo. Es de destacar que ninguno de los 85 pacientes que no recibieron tratamiento esteroideo durante el momento diagnóstico fuera diagnosticado de ACG.

El 100% de estos 257 tenían más de 50 años.

En cuanto al último criterio, se consideró que el 100% de los pacientes presentaban una evolución de la clínica mayor de 2 semanas. Ésta se observa en la mayoría de series estudiadas por la dificultad de precisar en estos pacientes, y por tratarse de un período de tiempo relativamente corto. La mayoría de series revelan que más del 80% de estos pacientes son diagnosticados en un periodo comprendido entre los 3 meses y los 6 meses del inicio de los síntomas.²²

Por todo esto, el estudio se realizó sobre los 178 pacientes que habían presentado una buena respuesta a corticoides.

Según los Criterio de Ellis y Ralston, se acepta el diagnóstico para una ACG cuando el paciente presenta 3 o más de los siguientes criterios⁵⁴:

- Síndrome polimiálgico.
- Cefalea de reciente inicio.
- Alteraciones visuales.
- Claudicación mandibular.
- Síndrome constitucional.
- Biopsia de arteria temporal positiva .

Clasificación de los criterios de Ellis y Ralston sin considerar el resultado de la BAT (fig. 63):

- Ciento treinta y cinco pacientes presentaban menos de 3 criterios de Ellis y Ralston por lo que se descartaba el diagnóstico para ACG. De estos 135 pacientes, 40 presentaron BAT-POSITIVA. De los 95 pacientes con resultado negativo en la BAT, 23 fueron diagnosticados y tratados como ACG a pesar del resultado de la BAT (en nuestro trabajo solo se consideraron como verdaderos positivos a 8 de estos 23 pacientes (CAR1-POSITIVOS).

- Cuarenta y tres pacientes presentaron más de 3 criterios de Ellis y Ralston compatibles con el diagnóstico de ACG. De estos, 31 presentaban BAT-POSITIVA y 12 BAT-NEGATIVA (8 pacientes fueron diagnosticados y tratados como una ACG según la asignación diagnóstica establecida en el material y métodos de este trabajo).

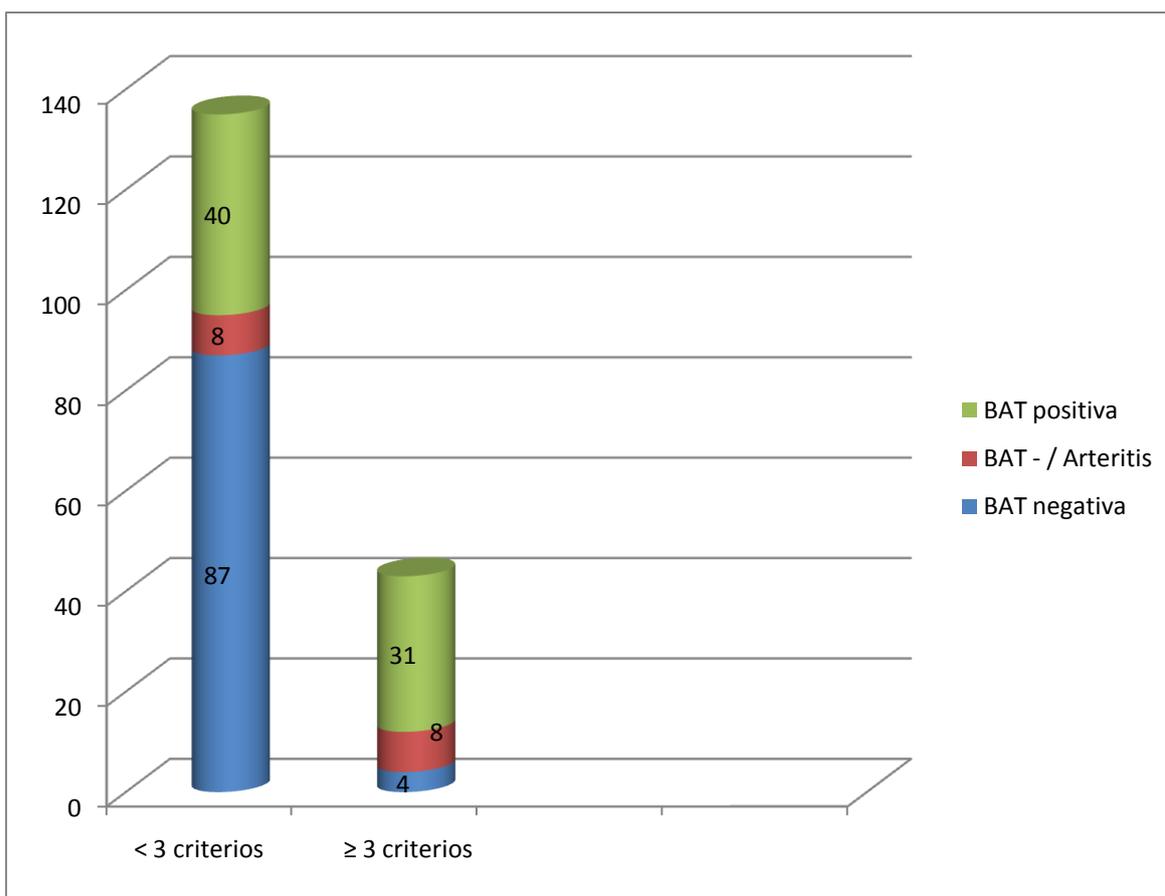


Figura 63: Distribución de los pacientes según si presentaron más/menos de 3 criterios del algoritmo diagnóstico de Ellis y Ralston.

Veintinueve de los 178 pacientes no presentaban ningún criterio de Ellis y Ralston.

Teniendo en cuenta que ninguno de los 79 pacientes que no habían respondido favorablemente al tratamiento corticoideo fueron diagnosticados de ACG, podríamos considerar que este algoritmo los ha clasificado correctamente (79 verdaderos negativos).

La sensibilidad de este algoritmo aplicado a los 257 pacientes es de solo el 44.83% (36.6-51.2). Cuarenta y ocho pacientes habrían dejado de ser diagnosticados si se hubiera aplicado estrictamente este algoritmo.

No obstante presenta una especificidad muy alta : 97.64% (93.5-99.30), con un ratio de probabilidad positiva de 19.01 (8.84- 29.5) y un valor predictivo positivo de 90.7% (76.9-97.3). La presencia de 3 o más de estos criterios está altamente asociada con la presencia de ACG.

		[95% Confidence Interval]		
Prevalence	Pr(A)	39%	33%	45.2%
Sensitivity	Pr(+ A)	44,83%	36.6%	51.2%
Specificity	Pr(- N)	97.64%	93.5%	99.3%
ROC area	(Sens. + Spec.)/2	.712	.632	.741
Likelihood ratio (+)	Pr(+ A)/Pr(+ N)	19.01	8.84	29.5
Likelihood ratio (-)	Pr(- A)/Pr(- N)	.564	.455	.783
Odds ratio	LR(+)/LR(-)	22.5	7.99	62.8
Positive predictive value	Pr(A +)	90.2%	76.9%	97.3%
Negative predictive value	Pr(N -)	77.57%	65.3%	79.8%

En nuestra serie, 23 pacientes con BAT negativa y CER negativos fueron diagnosticados y tratados en nuestro hospital como ACG positiva (diagnóstico compatible con una arteritis de células gigantes con biopsia negativa). Ocho pacientes presentaban ≥ 3 criterios del CAR1 (Considerados como verdaderos positivos según el material y métodos de este trabajo), y 15 pacientes con < de 3 criterios del CAR1. Estos pacientes presentaron una buena respuesta al tratamiento esteroideo sin identificarse diagnóstico alternativo tras más de un año de seguimiento. Es importante destacar que estos pacientes se deberían **considerar falsos negativos** tanto de la biopsia como de los CAR1 **o también como falsos positivos**.

Si consideráramos a estos 15 pacientes como verdaderos positivos, la sensibilidad disminuiría hasta el 38.24%, y la especificidad hasta el 97.42% .

CRITERIOS DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA

Para analizar el rendimiento de los Criterios del Colegio Americano de Reumatología se utilizó la misma muestra de 257 pacientes. En el artículo de 1991 se presentaban 2 algoritmos diagnósticos.⁵⁵ Ambos aceptaban el diagnóstico de ACG cuando se presentaban 3 o más criterios .

Algoritmo 1:

Edad > 50 años

Cefalea de reciente inicio

Alteraciones en la exploración de la arteria temporal

VSG > 50

BAT positiva

Algoritmo 2:

Edad > 50 años

Cefalea de reciente inicio.

Alteraciones en la exploración de la arteria temporal.

Hiperestesias del cuero cabelludo

Claudicación mandibular

BAT positiva

Clasificación del Algoritmo 1 del Colegio Americano de Reumatología (CAR1) sin considerar el resultado de la BAT (fig. 64)

- 148 pacientes presentaban menos de 3 criterios por lo que según este algoritmo, descartaba el diagnóstico de ACG. De estos, 25 presentaron una BAT-POSITIVA. Entre los 123 que presentaron una BAT-NEGATIVA 15 fueron diagnosticados y tratados como una ACG (BAT-NEGATIVA/CAR1-NEGATIVOS).
- Ciento y nueve pacientes presentaron más de 3 criterios compatibles con el diagnóstico de ACG, 46 con BAT-POSITIVA . De los 63 pacientes con BAT-NEGATIVA y criterios positivos 16 fueron diagnosticados y tratados como una ACG (BAT-NEGATIVA / CAR1-POSITIVOS).

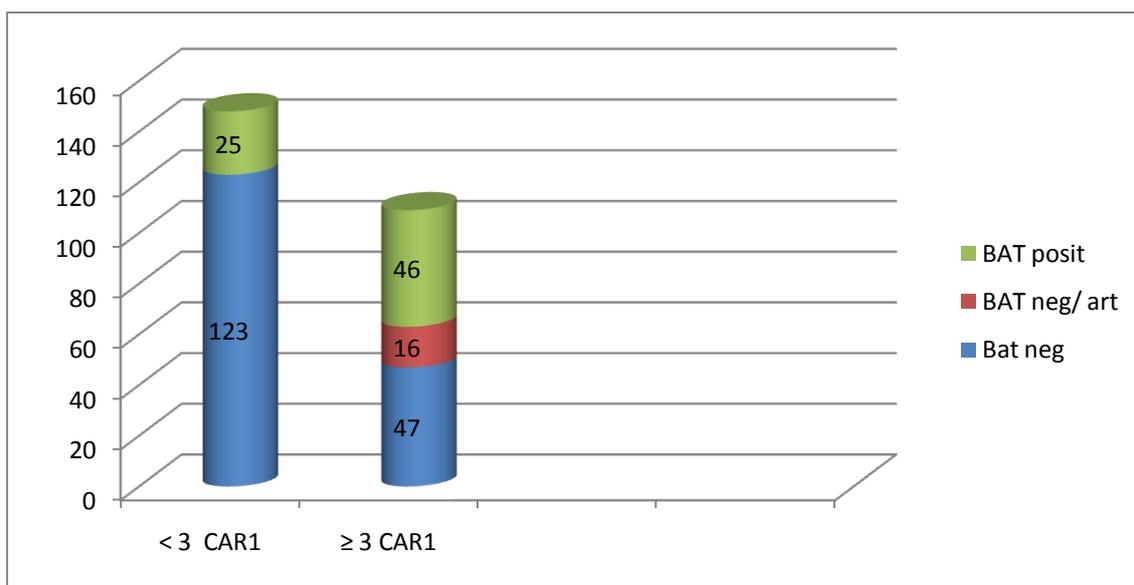


Figura 64: Distribución de los pacientes según el algoritmo diagnóstico 1 del Colegio Americano de Reumatología (CAR1).

Estos resultados presentan un sesgo comparativo con los demás algoritmos, ya que el Algoritmo 1 de los Colegio Americano de Reumatología (CAR1) fue el que se utilizó para la asignación diagnóstica de los pacientes con ACG por ser el que presentaba mayor sensibilidad. Por este motivo, los resultados de este algoritmo serán comparativamente mejores a los obtenidos por los demás.

Sensibilidad del 71.12%

Especificidad del 72.35%

Valor predictivo positivo: 56.88%

Valor predictivo negativo: 83.11%

Ratio de probabilidad positiva: 2.57%

Veinticinco pacientes no habrían sido diagnosticados si no se hubiera realizado la BAT.

Si consideráramos el resultado de la biopsia, conseguiríamos aumentar la sensibilidad, pero la especificidad seguiría siendo del 72.35% con 47 falsos positivos.

Es remarcable que 15 pacientes de nuestra serie con BAT negativa y CAR1 negativos fueron diagnosticados y tratados como una ACG. Estos pacientes podrían ser considerados falsos negativos de la BAT y de los CAR1, así como también, como falsos positivos.

Si considerásemos a estos 15 pacientes como verdaderos positivos, la sensibilidad disminuiría hasta el 60.78%, y la especificidad hasta el 69.67%.

Clasificación del Algoritmo diagnóstico 2 del Colegio Americano de Reumatología (CAR2) sin considerar el resultado de la BAT (fig. 65)

- 207 pacientes presentaban menos de 3 criterios por lo que, según este algoritmo, descartaba el diagnóstico de ACG. De estos 32 presentaron BAT-POSITIVA. De los 175 pacientes con BAT-NEGATIVA 24 recibieron un tratamiento (se consideraron como verdaderos positivos según los criterios de asignación diagnóstica de este trabajo a 9 de estos 24 pacientes).
- 50 pacientes presentaban 3 o más criterios compatibles con el diagnóstico de ACG, 39 BAT-POSITIVA. De los 11 con BAT-NEGATIVA, 7 recibiendo tratamiento.

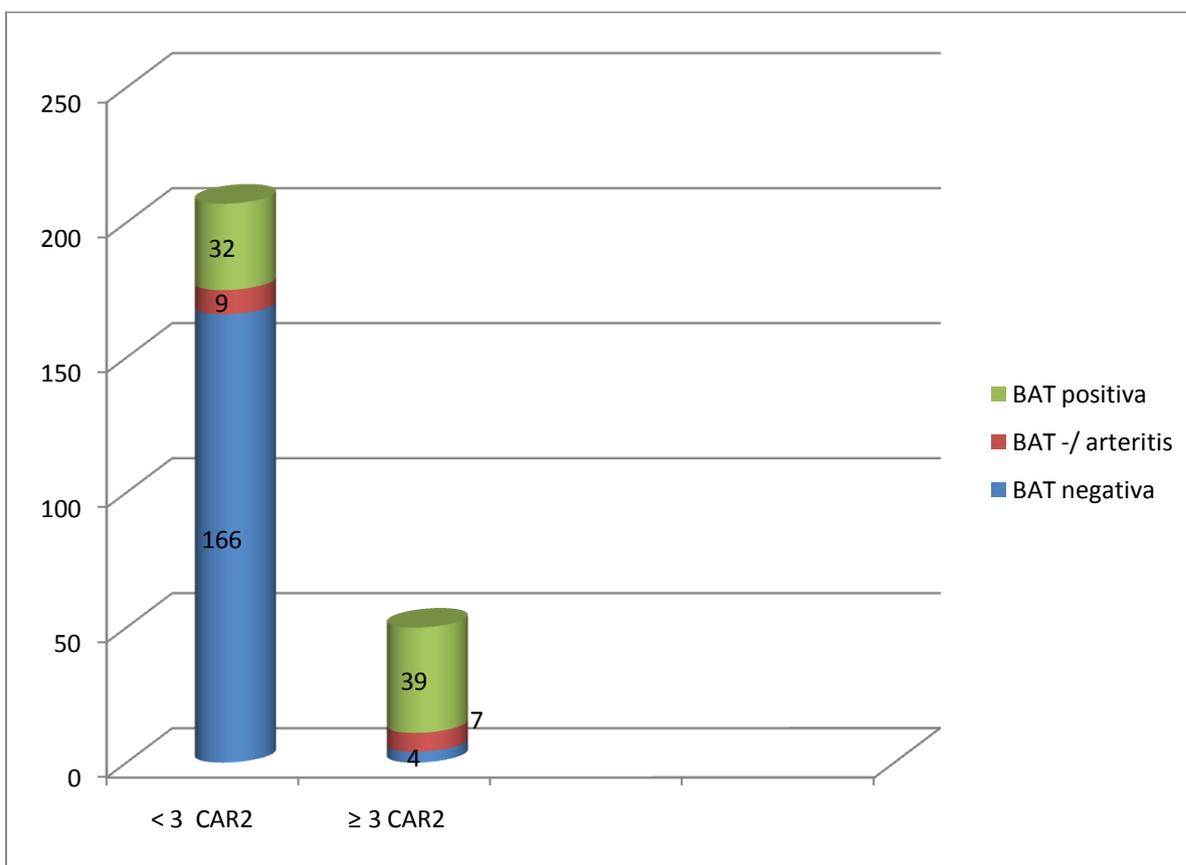


Figura 65: Distribución de los pacientes según el algoritmo 2 del Colegio Americano de Reumatología (CAR2).

Criterios CAR2	RESULTADO DE LA BAT		
	Negativa	Positiva	Total
0	2	0	2
1	112	13	125
2	61	19	80
3	10	21	31
4	1	15	16
5	0	3	3
TOTAL	186	71	257

Tabla 6 : Distribución de los pacientes según el número de criterios del algoritmo 2 del Colegio Americano de Reumatología y el resultado de la BAT.

Ciento veinticinco pacientes solamente presentaron 1 criterio de este algoritmo CAR2. De estos, 13 tuvieron una BAT positiva (tabla 6).

Sensibilidad : 52.87 % (35.2-59.3)

Especificidad 97.64% (93.5-99.3)

Valor predictivo positivo: 92%

Valor predictivo negativo: 80.19%

Ratio de probabilidad positiva : 22.4 (7.5-47.1)

Estos criterios son más sensibles que los de Ellis y Ralston. Por tanto clasifican mejor. Es también muy específica, curiosamente con el mismo valor (97.64%) .

No obstante la sensibilidad alcanzada es de solo el 52,87%; cuarenta y un pacientes habrían dejado de ser diagnosticados si se hubiera aplicado estrictamente este algoritmo sin considerar el resultado de la BAT (32 pacientes con BAT positiva).

Veinticuatro pacientes con BAT negativa y CAR2 negativos fueran considerados y tratados como ACG (9 con ≥ 3 criterios del CAR1 y 15 con < 3 criterios del CAR1).

Si se consideraran a estos 15 pacientes como verdaderos positivos, la sensibilidad y la especificidad disminuirían hasta el 45.09% y el 97.42% respectivamente

2) Analizar el rendimiento obtenido por un algoritmo propio elaborado a partir de nuestros resultados.

EVALUANDO ALGORITMO PROPIO (n=257):

Sobre la misma muestra de 257 pacientes de los dos análisis anteriores (257 pacientes que había recibido tratamiento corticoideo) se obtiene un algoritmo diagnóstico con las variables que presentan asociación con la presencia de la enfermedad (diagnóstico clínico/ diagnóstico anatomopatológico).

Se obtiene un algoritmo diagnóstico con 11 variables.

- **4 variables selectivas (100% sensibilidad)**
 - Edad > 55 años
 - Buena respuesta al tratamiento esteroideo a las 48 horas.
 - PCR > 1.1 mg/ L. (Excepto pacientes en tratamiento esteroideo).
 - VSG > 50 mm/ Hora (Excepto pacientes en tratamiento esteroideo).

- **Resto de variables**
 - Cefalea de reciente inicio.
 - Síndrome polimiálgico.
 - Clínica mandibular.
 - Alteraciones en la exploración de la arteria temporal.
 - Plaquetas > 400.000
 - Alteraciones de la sensibilidad.
 - Amaurosis.

Variable	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P	Intervalo de Confianza 95%	
Cefalea	2.599	0.97	2.55	0.011	1.25	5.42
PMR	0.197	0.10	-3.19	0.001	0.07	0.53
Clínica Mandibular	6.941	4.44	3.03	0.002	1.98	24.31
Alt. explo. art. temp	10.877	10.31	2.52	0.012	1.70	69.77
Plaquetas > 400.000	2.646	1.23	2.09	0.036	1.06	6.59
Alteración sensibilidad	2.332	1.28	1.53	0.043	1.28	6.88
Amaurosis	3.893	1.84	2.73	0.005	1.67	18.37

Tabla 7: Variables estadísticamente asociadas con la enfermedad (ACG BAT-POSTIVA / ACG BAT-NEGATIVA).

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	(95% Conf. Interva)	
Edad	1.052178	.0264169	2.03	0.043	1.001656	1.10525

Vemos que por cada año de edad hay un 5% más de probabilidad de tener la enfermedad.

En nuestra serie, la presencia de síndrome polimiálgico sería un factor protector para el diagnóstico de ACG (OR=0.197).

En nuestro estudio se observó que un valor plaquetario mayor a 400.000 estaba asociado con la presencia de enfermedad ($p=0.036$). Esta variable no aparece en los algoritmos clásicos.

El área obtenida bajo la curva ROC es de 0.9057

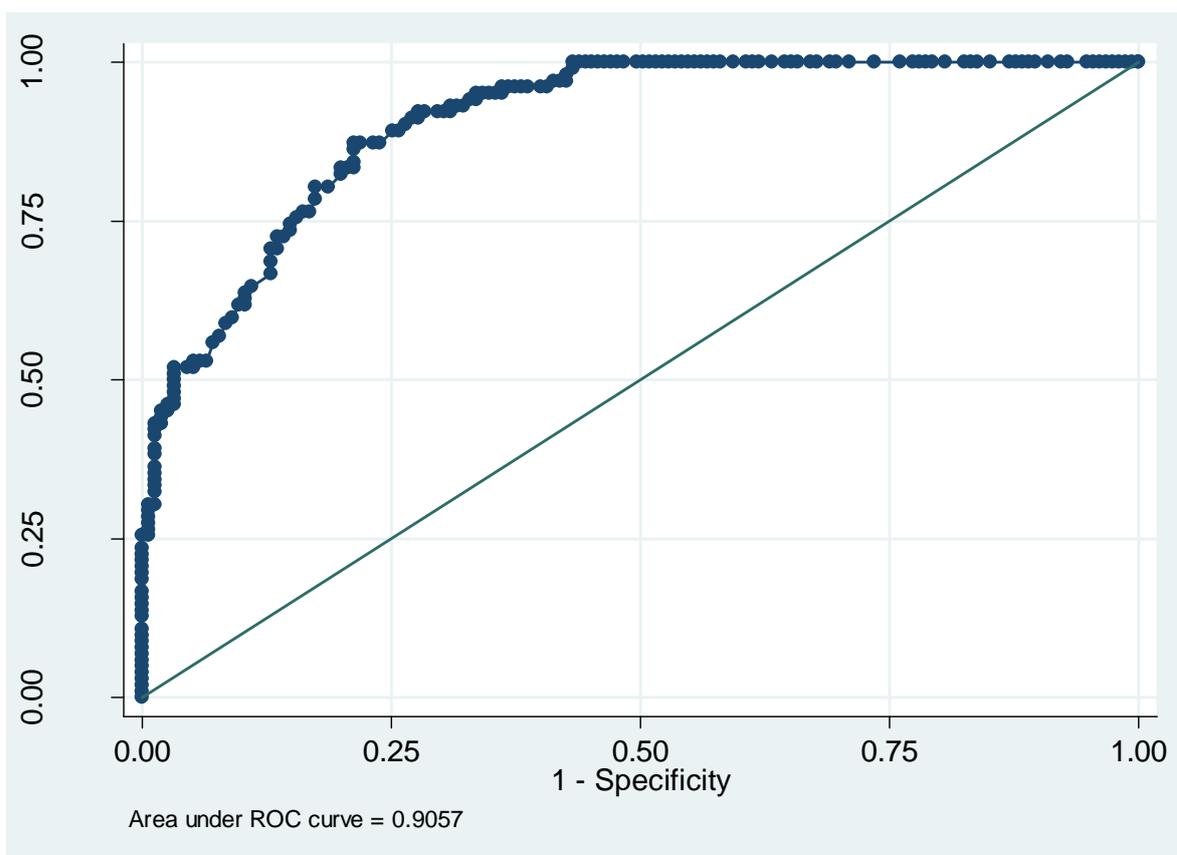


Figura 66: Área bajo la curva ROC= 0.9057

Según nuestro trabajo, y según las variables recogidas en nuestro protocolo de estudio, este sería el algoritmo que clasificaría mejor a los pacientes en los grupos “ACG SI / ACG NO” .

La muestra de 257 utilizada (pacientes que había recibido tratamiento esteroideo durante el proceso diagnóstico) ha sido útil para poder comparar rendimientos con los otros algoritmos (Ellis y Ralston, Colegio Americano de Reumatología) y para poder analizar una de las variables que se asociaban con la presencia de la enfermedad (Respuesta al tratamiento esteroideo a las primeras 48 horas).

Ninguno de los 85 pacientes que no habían recibido dicho tratamiento fueron diagnosticados/tratados como una ACG. Por tanto, este grupo de 257 pacientes, se trataría de un grupo seleccionado entre los 342 pacientes del estudio. Y por tanto nos mostraría la máxima eficacia que se podría obtener de un algoritmo a partir de variables clínicas/analíticas, en nuestra serie.

La siguiente ilustración (fig. 67) muestra cómo clasifica a los individuos en función de la probabilidad estimada por el modelo de que cada individuo tenga ACG; se presentan los resultados en percentiles. Se ve que cuando el modelo estima una probabilidad inferior al 20%, el error (falsos negativos) es inferior al 5% y cuando la probabilidad estimada es superior al 80%, el error (falsos positivos) es del 8%. A partir de esta tabla se pueden utilizar distintos puntos de corte (fig. 68) (Tabla.8).

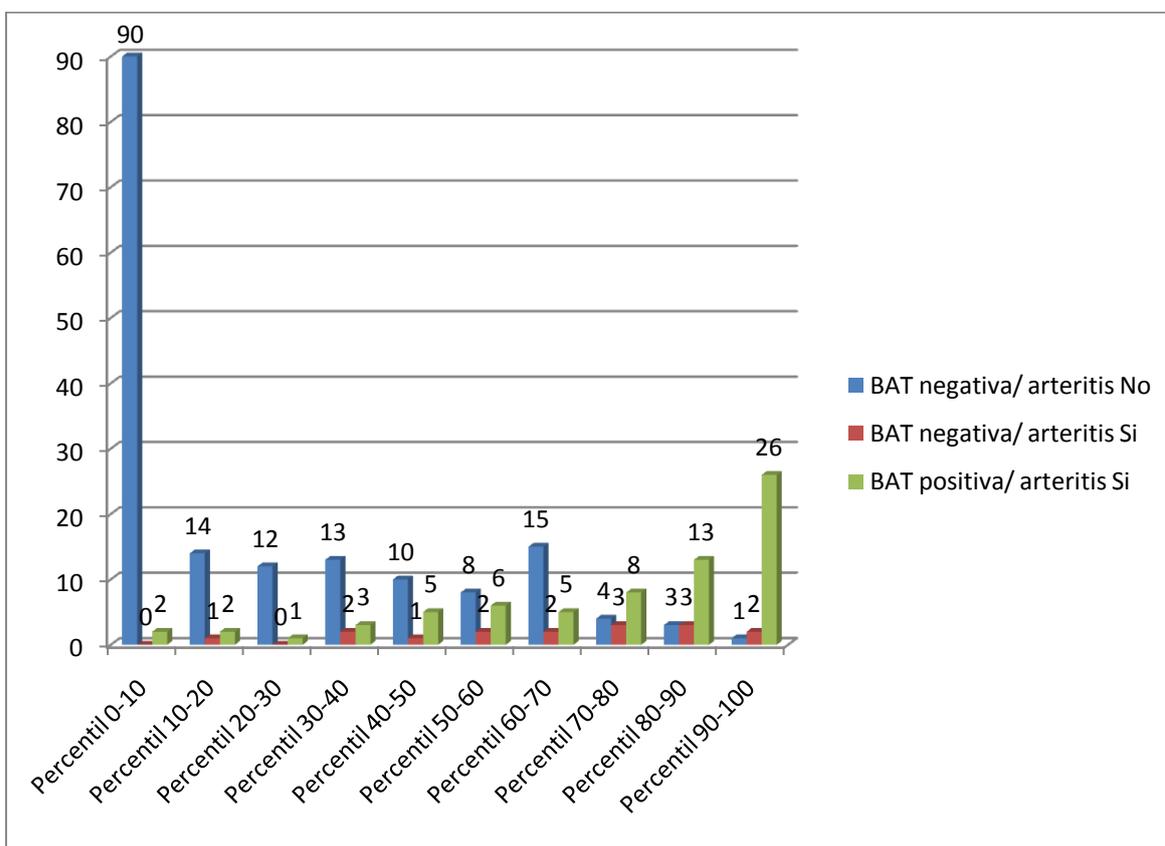


Figura 67: Distribución de los casos según nuestro algoritmo por percentiles. Se consideran como falsos negativos de la BAT (Enfermos con BAT-NEGATIVA) a aquellos casos que fueron diagnosticados y tratados como una ACG y que además, presentaban ≥ 3 criterios del algoritmo 1 del Colegio Americano de Reumatología (n=87).

PERCENTIL 90	SENSIBILIDAD	32.18%	VPP	96.55%
	ESPECIFICIDAD	99.41%	VPN	74.12%
PERCENTIL 80	SENSIBILIDAD	50.57%	VPP	91.67%
	ESPECIFICIDAD	97.64 %	VPN	79.43%
PERCENTIL 70	SENSIBILIDAD	64.36%	VPP	87.30%
	ESPECIFICIDAD	95.29%	VPN	83.51%
PERCENTIL 60	SENSIBILIDAD	71.26%	VPP	72.94%
	ESPECIFICIDAD	86.47%	VPN	85.47%
PERCENTIL 50	SENSIBILIDAD	80.45%	VPP	69.31%
	ESPECIFICIDAD	81.76%	VPN	89.10%
PERCENTIL 40	SENSIBILIDAD	87.35%	VPP	64.96%
	ESPECIFICIDAD	75.88%	VPN	92.14%
PERCENTIL 30	SENSIBILIDAD	93.10%	VPP	60%
	ESPECIFICIDAD	68.24%	VPN	95.08%
PERCENTIL 20	SENSIBILIDAD	94.25%	VPP	55.41%
	ESPECIFICIDAD	61.17%	VPN	95.41%
PERCENTIL 10	SENSIBILIDAD	97.70%	VPP	51.52%
	ESPECIFICIDAD	52.94%	VPN	97,82%

Tabla 8 : Sensibilidad ,especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del modelo según los diferentes puntos de corte (percentiles).

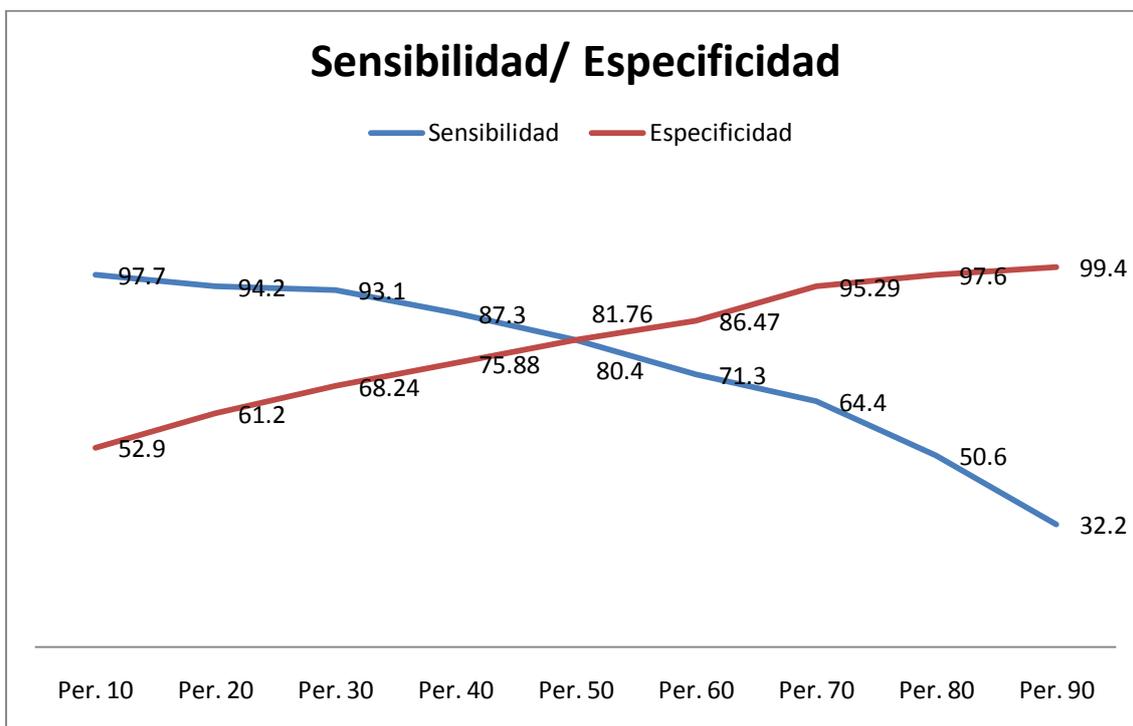


Fig 68: Gráfica que muestra la sensibilidad/ especificidad que obtendría el modelo según los diferentes puntos de corte. Si se consideran como enfermos los que se encuentran por encima del percentil 50, y como sanos los que se encuentran por debajo, el modelo ofrecería una sensibilidad del 80.4% y una especificidad del 85.6% en el diagnóstico de la ACG.

Si analizamos los diferentes puntos de corte se observan las limitaciones que un modelo que utilice únicamente variables clínicas/analíticas podría presentar.

Si consideramos que un paciente tiene arteritis cuando presenta una probabilidad en nuestro modelo superior al 70%, se dejarían de diagnosticar a 32 pacientes (entre los percentiles 0-70), 24 con BAT positiva. La especificidad y la sensibilidad obtenidas serían del 95.29% y el 64.36% respectivamente.

Se identifican pacientes con BAT positivas en todos los grupos de percentiles por lo que, al realizar puntos de corte para poder clasificar a estos pacientes según “ACG SI/ ACG NO” cometeríamos errores diagnósticos.

Un 19.54% de los pacientes diagnosticados de ACG (n=17 ; 13 con BAT positiva) se encontraban por debajo del percentil 50. Estos pacientes, podría considerarse como enfermos, clasificados por nuestro algoritmo como pacientes de baja probabilidad.

Se observan un valor predictivo negativo elevado en todos los percentiles a pesar de que no se han considerado para este algoritmo a 85 verdaderos negativos (85 pacientes que no habían tomado tratamiento esteroideo); este dato es debido al gran

porcentaje de pacientes sanos y podría poner de manifiesto una baja selección de los candidatos a la biopsia vascular.

Como ya se ha comentado anteriormente, 15 pacientes fueron diagnosticados y tratados como una ACG a pesar de presentar BAT negativa y CAR1 negativos. Si consideráramos a estos pacientes como verdaderos positivos la sensibilidad y la especificidad en el punto de corte 70 sería 54.90% y el 95.48% respectivamente. (fig.69). Considerar a los pacientes con muy baja probabilidad de enfermedad (percentil 10) como no enfermos implicaría un riesgo de error de un 3%.

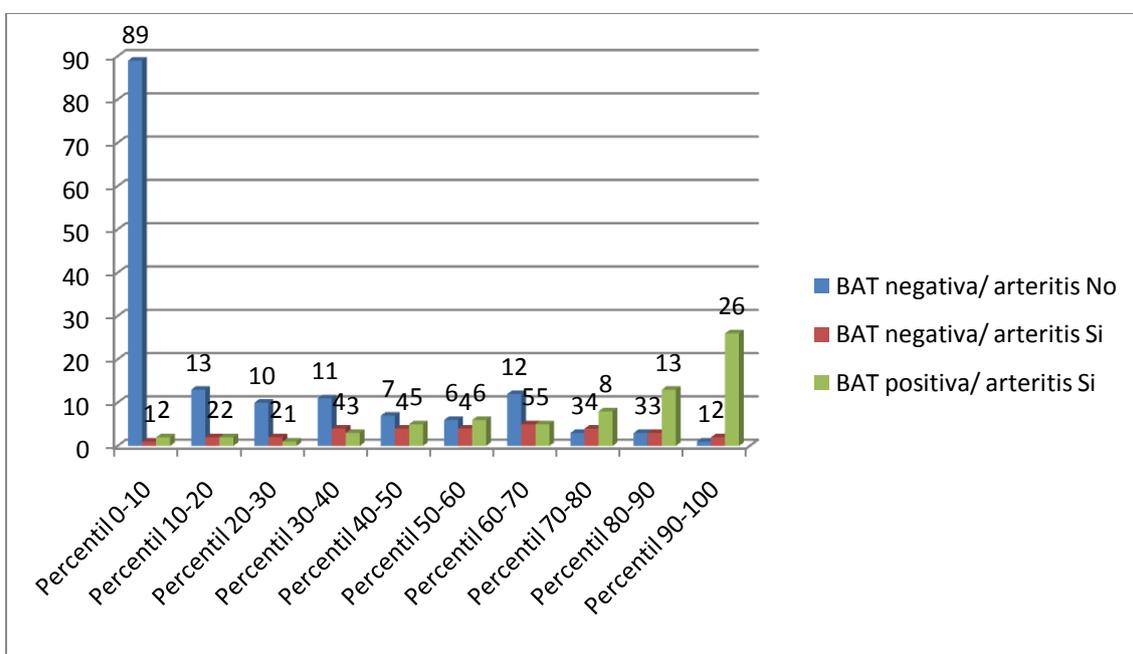


Figura 69: Distribución de los casos según nuestro algoritmo por percentiles. Se consideran como falsos negativos de la BAT (Enfermos con BAT-NEGATIVA) a todos los pacientes que fueron tratados como una ACG (n= 102).

9.- DISCUSIÓN

La gran cantidad de artículos sobre la ACG publicados desde su descripción en 1932, son el reflejo del gran interés que suscita esta enfermedad. Investigadores de todo el mundo han aportado su experiencia y sus resultados para intentar esclarecer y facilitar el manejo diagnóstico de los pacientes con sospecha de ACG. Diferentes trabajos han analizado los criterios clínicos más asociados con la presencia de la enfermedad a partir del “gold estándar” que es la demostración histológica de la enfermedad, mediante una biopsia vascular. Se han propuesto herramientas varias en forma de algoritmos clínicos o pruebas de imagen para dirigir el diagnóstico y se ha analizado hasta la saciedad el proceso de obtención de la BAT para intentar reducir el porcentaje de falsos negativos. A pesar de todos estos trabajos la ACG sigue siendo un reto diagnóstico de primer nivel. Se trata de una enfermedad compleja, variable, potencialmente peligrosa, y que afecta selectivamente a un grupo de pacientes con alta prevalencia de diferentes patologías. Además, es importante remarcar que a pesar de todo lo publicado y lo mucho que se ha descubierto durante estos últimos años, su etiología sigue siendo desconocida. Todo esto hace que esta entidad siga generando curiosidad en muchos investigadores.

El cirujano maxilofacial solamente participa en un hecho puntual, esencial en muchos casos, pero limitado al proceso diagnóstico. No obstante al ser un procedimiento habitual, semanal, hace que la ACG genere curiosidad científica entre los médicos del nuestro servicio, especialmente sobre el rendimiento diagnóstico de la biopsia vascular, ya que incide en la gestión.

Son muchas las conclusiones que se pueden extraer de nuestro trabajo. No obstante hay que reconocer sus limitaciones. Nuestro estudio es retrospectivo y las conclusiones hechas a posteriori pueden estar sujetas a errores de interpretación, especialmente en la clasificación de los pacientes. Los diagnósticos clínicos pueden ser siempre cuestionables por no existir certeza absoluta que garantice la presencia de la enfermedad. Este posible sesgo lo hemos intentado minimizar considerando el diagnóstico de ACG con BAT negativa, únicamente cuando reunía al menos 3 de los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología, que el paciente hubiera presentado buena respuesta a la corticoterapia y que tras un seguimiento de al menos 1 año no se hubiera hallado diagnóstico alternativo.

Por otro lado, somos conscientes que siendo el análisis descriptivo del proceso diagnóstico uno de los objetivos principales de nuestro trabajo, éste puede verse afectado por la calidad de la anamnesis y la exploración física realizada por diferentes clínicos de diferentes servicios de nuestro hospital; punto difícilmente controlable. No obstante, al haber sido evaluado por un único evaluador externo, el doctorando, y además de forma independiente, se ha limitado el sesgo intraobservador.

Todo estudio que analice un proceso diagnóstico de forma retrospectiva requiere de un análisis exhaustivo de las historias clínicas. El hecho de contar en nuestro hospital con historias clínicas digitalizadas ha facilitado la consulta y ha minimizado la pérdida de información, especialmente de los historiales más antiguos.

Se ha desestimado todo caso que no cumpliera la totalidad de las variables del protocolo de recogida o aquellos en los que no fue posible la realización de un

seguimiento durante el año siguiente al diagnóstico (76 pacientes fueron retirados del estudio).

El tamaño muestral del estudio (342 pacientes) se podría considerar medio-alto en relación a otros estudios similares de la literatura. Este hecho ha obligado al manejo de una gran cantidad de información que ha dificultado el estudio estadístico de todas las variables.

Análisis descriptivo

La sensibilidad obtenida en nuestra serie para la biopsia de arteria temporal en el diagnóstico de la ACG ha sido del 81.16% con 16 falsos negativos. La tasa de positividad de la BAT fue del 20.76%, cifra inferior a la publicada en la mayoría de series, aunque similar a otras.^{58,109, 180,184}

Los valores obtenidos en el presente trabajo están en sintonía con otros publicados, donde la sensibilidad publicada de la BAT varía entre el 56% y el 93%.^{46,59,60-62}

La sensibilidad obtenida en nuestra serie es ligeramente inferior a la que presenta una de las mayores series publicadas en España sobre ACG. Además, el origen de la población del estudio (Lugo, Galicia) comparte un ámbito geográfico común: el norte de la península ibérica. En este trabajo de 2001, con casos recogidos desde 1981, se analiza una muestra de 199 pacientes diagnosticados de ACG. La sensibilidad calculada de la BAT fue del 85.42% considerándose el diagnóstico, en los casos con BAT negativa, en base a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (CAR1).²⁴⁸

Destacar también otra serie de 57 pacientes diagnosticados de ACG, de los cuales en 55 (96.5%) se estableció el diagnóstico tras una BAT positiva, y solo en 2 tras una BAT negativa (≥ 3 criterios del colegio Americano de Reumatología). La sensibilidad calculada de esta serie es muy alta: 96.5%.²⁴⁹

En un trabajo de 1991 de nuestro mismo centro, que contaba con una muestra de 68 pacientes con ACG se obtuvo una sensibilidad de la BAT del 67.6%, con una positividad tras 186 biopsias realizadas del 25%.²²

La incidencia calculada en nuestra serie es de 10.87 casos nuevos de ACG / año con predominio del sexo femenino (62.07%). El 28.49% de las mujeres que se sometieron a una BAT fueron diagnosticadas de ACG, mientras que en los hombres, la proporción fue del 21.15%. A pesar de estas diferencias, no se halló significación estadística entre la variable género y la presencia de enfermedad.

Si analizamos los criterios clínicos guía, las alteraciones visuales fue el motivo de consulta (signo/síntoma guía) en el 20.76%, la cefalea en el 15.2%, la fiebre en el 14.32%, el síndrome polimiálgico en el 12.28% y el deterioro del estado general (DEG) en el 11.11%. En nuestra serie el 25.7% de los pacientes presentaron trastornos visuales, siendo la visión borrosa y la disminución de la agudeza visual el trastorno más habitual, en el 67% de estos pacientes. El 13.6% de los pacientes que

presentaron trastornos visuales lo hicieron en forma de ceguera permanente. Este dato coincide con otros presentados por otros autores.^{20, 83, 156, 192, 221, 248.}

La edad media de los pacientes con ACG fue de 74.9 años; DS 6.7. El paciente más joven diagnosticado tenía 57 años. La probabilidad de positividad de la BAT aumenta con la edad del paciente. Así, un 14.58% de los pacientes de 56-65 años tuvieron un resultado positivo de la BAT, mientras que entre 86-94 años este fue del 50%.

La longitud media del espécimen de la biopsia en nuestra serie fue de 1.26 cm (0.87-1.65). No se hallaron diferencias destacables entre el tamaño de la muestra en pacientes con BAT positiva: 1.28 (0.92- 1.64) y los de BAT negativa 1.23 (0.89-1.57). El tamaño es notablemente inferior al recomendado, de 2 a 5 cm de longitud,^{150, 175, 195} aunque similar al obtenido en otras series.^{22,157, 196} Sharma E. et al, por ejemplo demostraron que las muestras mayores de 2 cm tenían 2.8 más posibilidades de resultar positivas que las menores de 2 cm.⁴⁸ Otros autores, no obstante, concluyeron que incluso fragmentos tan cortos como 5 mm ofrecían una sensibilidad similar a fragmentos mayores siempre y cuando, estos fueran procesados convenientemente (cortes seriados en segmentos de 1 mm y con un mínimo de nueve secciones de cada segmento).¹⁹⁶

Es lógico pensar que dada la naturaleza segmentaria de las lesiones, el poder procesar muestras de mayor tamaño, podría aumentar la sensibilidad de la BAT, no obstante es importante tener en cuenta que lograr muestras superiores a los 2.5 cm incrementa sustancialmente la dificultad y la morbilidad del procedimiento.¹⁹⁷

En nuestra serie solo en 5 pacientes se realizó una BAT contralateral tras un primer resultado negativo (un paciente con PMR y nueva clínica craneal tuvo un resultado positivo tras 14 meses). Esto contrasta con otras series donde la realización de BAT contralateral es habitual.^{55, 187} Se ha observado que la realización de una biopsia contralateral tras una primera BAT con resultado negativo aumenta ligeramente la sensibilidad.^{47,198} No obstante los beneficios que ofrece la realización de este procedimiento no son suficientes como para recomendar que la BAT bilateral se practique de forma sistemática en todos los casos, siempre y cuando la primera biopsia haya sido realizada en el lado más sintomático; diferentes series de biopsias bilaterales en pacientes con ACG han demostrado afectación exclusivamente unilateral en el 8% -14% de los casos.^{32,47} Según diferentes trabajos el porcentaje de positivización de una segunda BAT tras un primer resultado negativo es de solo el 1%-5%.^{182,185, 199,200} Así, Hayreh et al. informaron que de una serie de 363 pacientes con alta sospecha de ACG, 76 fueron sometidos a una BAT contralateral tras un primer resultado negativo. Siete de estos 76 pacientes presentaron un resultado positivo. Estos autores consideraban, que la realización de una BAT contralateral es justificable cuando existen dudas razonables tras un primer resultado negativo.¹⁸⁵

En cuanto al inicio del tratamiento esteroideo, un 48.83% iniciaron el tratamiento con esteroides previamente a la realización de la BAT. En conjunto el 69% de todos los pacientes que tomaron corticoides en el proceso diagnóstico respondieron favorablemente al tratamiento esteroideo. A pesar del riesgo que un tratamiento con esteroides pueda producir un resultado falso negativo en la BAT, estudios recientes demuestran que la biopsia de la arteria temporal puede ser útil incluso en pacientes que hayan iniciado el tratamiento varias semanas antes de la realización de la misma;

por lo tanto no estaría justificado retrasar el tratamiento ante una sospecha razonable de enfermedad.^{20, 210}

En un trabajo con una muestra de 535 pacientes que comparaba 2 grupos de estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis anatomopatológico entre el grupo que había recibido tratamiento esteroideo 2 semanas antes de la biopsia y el que no había recibido tratamiento alguno.²¹¹

Estudio analítico de las variables

Entre los criterios clínicos que presentan mayor sensibilidad están: la VSG mayor de 50 mm/hora (95.8% IC 88.1-99.1), la edad mayor de 55 años (100%), la respuesta favorable al tratamiento esteroideo (100%) y una PCR > 1.1 mg/l (98.6% IC 92.4%-100%). Por tanto, la respuesta a las 48 horas del inicio del tratamiento esteroideo y la edad superior a los 55 años se podrían considerar como variables selectivas al presentar una sensibilidad del 100%.

Un valor elevado de la VSG según el método de Westegren es un importante indicador diagnóstico y de la respuesta al tratamiento. Solo en 3 pacientes se obtuvo un valor inferior a 50 mm/hora. En los tres casos, los pacientes estaban recibiendo una terapia con esteroides.

No obstante, es importante tener en cuenta el aumento de la VSG con la edad. Boyd et al. informaron que una VSG de 40 mm /hora podría ser normal para personas de más de 65 años. Bottiger et al. rebajaron este valor hasta 30 mm/hora para las mujeres y de 20 mm/hora para los hombres.^{20, 24}

En nuestro trabajo los pacientes presentaron valores de VSG elevados. El valor medio obtenido en el grupo de pacientes diagnosticados de ACG fue de 89.83 (66.45-113.18), mientras que en pacientes con otros diagnósticos este fue de 69.08 (34.23-103.93).

La PCR demostró, en nuestro estudio, mayor capacidad de discriminación para la ACG que la VSG. Este dato coincide con el publicado por Hayreh et al. en 1997. Según estos autores, una elevación de la PCR superior a 2,45 mg /L aumentaba 3.2 veces la probabilidad de ACG mientras que una VSG > 47 mm/hora solo lo hacía 2 veces. La PCR también presentó mayor sensibilidad (100%) que la VSG (92%) para la detección de la ACG. Este estudio también determina que la PCR en combinación con la VSG ofrece la mayor especificidad para el diagnóstico (97%).¹⁸⁵ Este dato sorprende, ya que en nuestro estudio los indicadores de inflamación presentan altas sensibilidades pero no destacan por ser muy específicas. De hecho tanto la VSG > 50 mm/ hora y la PCR > 1.1 mg/ L (**aplicado en pacientes sin tratamiento esteroideo**) fueron considerados criterios selectivos al presentar un 100% de sensibilidad. La especificidad, no obstante fue de solo el 30.6% (25.2 - 35.5) en el caso de la PCR y del 27.7% (22.4 - 33.4) en el caso de la VSG.

El valor obtenido de la PCR en pacientes con ACG fue de 7.11 (11.5 de rango intercuartílico), y en pacientes con otros diagnósticos: 2.63 (8.6). El 98.6% de los pacientes que tuvieron una BAT positiva presentaron unos valores de la PCR

superiores a 1.1 mg/L. Además la PCR (>4 mg/L) presentó asociación con la positividad de la biopsia y fue incluida en el algoritmo.

Otro indicador relacionado con los procesos inflamatorios sistémicos como la trombocitosis también presentó asociación estadísticamente significativa con un resultado positivo de la biopsia, concretamente, el valor plaquetario superior a 400.000 plaquetas/mm³. Dos estudios recientes ya concluyeron que la trombocitosis (niveles plaquetarios mayores de 375.000/mm³) podían ser tan útiles como una VSG elevada en el proceso diagnóstico de la ACG; de la misma manera concluían que un valor plaquetario normal podía ser incluso más preciso que un valor normal de la VSG para el descarte de la enfermedad.^{59, 177}

En nuestra serie, el 43.66% de los pacientes con más de 400.000 plaquetas/m³ (n=71) fueron diagnosticados de ACG; presentando una especificidad del 84.5% (79.6-88.6), una de las más elevadas de esta serie.

En conjunto, podemos determinar que las alteraciones analíticas que se pueden encontrar en la ACG son de carácter inespecífico, y relacionadas con el proceso inflamatorio. No obstante, su ausencia nos permite dudar y en el caso de algunos parámetros, incluso descartar la enfermedad.

Autores como Cid et al. concluyeron que la presencia de una fuerte respuesta de fase aguda definiría un subgrupo de pacientes con un menor riesgo de complicaciones isquémicas a nivel craneal.⁹⁴ Sin embargo, en nuestro trabajo no se apreciaron diferencias entre los reactantes de fase aguda entre el grupo de pacientes diagnosticados de ACG que padeció de clínica oftalmológica y el grupo que no las sufrió.

Sesenta y un pacientes fueron diagnosticados de polimialgia reumática. El síndrome polimiálgico, está claramente asociado con el grupo "arteritis no", hecho constante a lo largo de la literatura, ya que estos pacientes son orientados hacia la polimialgia reumática. De hecho la clínica muscular solamente estuvo presente en el 37.63% de los pacientes diagnosticados de ACG, y el síndrome polimiálgico solamente en el 19.54%. Nuestros valores son inferiores a la mayoría de series.^{22,53,61, 62,76,83,92,150,156,158,160, 175,185,223,249}

La cefalea de reciente inicio presentó una sensibilidad del 74.6% y una especificidad del 70.8% en relación a la positividad de la BAT; el 74.74% de los pacientes con BAT positiva presentaron este hallazgo clínico. Chmelewski et al.¹⁷⁶ compararon las características clínicas iniciales de 30 pacientes con BAT positiva, con las de 68 pacientes con BAT negativa. Se observó una incidencia significativamente más alta de cefalea (93% vs 62% respectivamente) y de claudicación mandibular (50% vs 18%) en el grupo que había presentado una biopsia positiva.

Hayreh et al. consideraron que la claudicación mandibular multiplicaba por 9 la probabilidad de una BAT positiva, el dolor cervical la multiplicaba por 3.3, 3.2 veces superior con una proteína C-reactiva (PCR) de más de 2.45 mg / dL, 2.1 veces mayor con un VSG de 47-107 mm/h, 2.7 veces mayor con una VSG de más de 107 mm/h, y 2 veces mayor cuando el paciente era mayor de 75 años de edad (en comparación con una edad inferior a 75 años).¹⁸⁵

En nuestra serie, las variables que presentaron mayor especificidad para la presencia de una ACG con BAT positiva fueron:

1. Clínica mandibular: 95.9% (92.9-98). Ratio de probabilidad positiva: 7.93 (4.1-15.6)
2. Alteraciones en la exploración de la arteria temporal: 96.7% (93.8-98.5)
3. Plaquetas > 400.000: 84.5% (79.6-88.6)
4. Alteraciones de la sensibilidad del cuero cabelludo: 95.2 (91.9-97.4)
5. Amaurosis: 98.5 (92.7-99.2).

Las variables más específicas comparten una baja o muy baja incidencia. La clínica mandibular (dolor/claudicación) solo se identificó en el 9.9%.

El algoritmo predictivo del resultado de la BAT se elaboró a partir de 8 variables que presentaban asociación con un resultado positivo de la biopsia. ($P < 0.05$)

- Clínica mandibular (dolor/claudicación al masticar) (OR 5.21)
- Alteraciones en la exploración de la arteria temporal. (OR 5.41)
- Cefalea de reciente aparición. (OR 4.91)
- Amaurosis (OR 4.91)
- Alteraciones de la sensibilidad (a nivel facial/ cuero cabelludo) (OR 6.22)
- Anemia. (OR 2.85)
- PCR > 4 mg/L. (OR 2.97)
- Plaquetas > 400.000 (OR 2.52).

El algoritmo ofrecía una área bajo la curva de ROC de 0.8949.

Rendimiento de la BAT ¿ podríamos aumentar la rentabilidad de la BAT?

El debate sobre la indicación de la BAT sigue abierto. La opinión mayoritaria defiende que se debería considerar la realización de una BAT en todo paciente en el que el clínico tenga sospechas razonables de una ACG. No obstante las opiniones pueden variar en un rango que va desde: realizar la BAT en todo paciente mayor de 55 años con una VSG elevada en el que no se halla diagnóstico alternativo hasta incluso, los que consideran que casi se podría prescindir de la realización de la misma.

Los primeros enfatizan la importancia de demostrar inequívocamente la existencia de la enfermedad. Estos autores destacan que el diagnóstico definitivo puede ser de una trascendencia importante para el enfermo, especialmente en el campo oftalmológico y en el pronóstico de estos enfermos.²⁵⁶

Hall et al.¹⁹⁰ observaron que la BAT dirigía correctamente el tratamiento con esteroides prediciendo la ausencia de enfermedad en el 91% y ayudando a determinar el tratamiento adecuado en el 94% de los casos. Éstos y otros autores concluyeron que la BAT debería siempre realizarse antes de comprometer a estos pacientes a largos ciclos de esteroides, debido a la conocida asociación de éstos a

efectos secundarios significativos (Síndrome de Cushing, hipertensión, diabetes, osteoporosis, las fracturas por compresión (hasta un 25% experimenta síntomas de fracturas vertebrales), miopatía esteroidea, psicosis por esteroides, retención de líquidos que requieren diuréticos, infecciones oportunistas...).^{38,53,190,254} Nadeau llegó a la conclusión que, las complicaciones de los esteroides justificaban la realización de una BAT incluso en aquellos pacientes con una sospecha prebiopsia muy alta.²⁵⁵

Otros autores determinaron que la combinación de los resultados de pruebas de laboratorio, o la conjunción de diferentes síntomas o signos clínicos en forma de algoritmos diagnósticos, no presentaban una mayor sensibilidad y/o especificidad que la BAT.^{22 193}

La opinión contraria a la indicación generalizada de la biopsia ante una sospecha de ACG se sustenta por la relativa baja eficiencia de la BAT, y está inspirada especialmente por el gran porcentaje de biopsias con resultado negativo (63%-92%) y por el uso generalizado de la terapia esteroidea en los pacientes con BAT negativa.^{180,184} Se trata, en conjunto, de una opinión minoritaria, defendida especialmente por grupos de trabajo de los equipos quirúrgicos que realizan las BAT. Algunos trabajos observaron que los predictores clínicos de la enfermedad clasificaban por sí mismo correctamente a la mayoría de estos pacientes, presentando la BAT una aportación muy pobre. Otros, destacaron que “solamente” en el 20% de los casos, el manejo de estos pacientes cambiaba tras el resultado de la biopsia.^{58, 209} En la misma línea, otro trabajo analizó 111 BAT (88% negativas); los autores observaron que de las 20 BAT con resultado positivo, 19 presentaban 3 o más criterios del Colegio Americano de Reumatología, por lo que estos pacientes podían haber sido diagnosticado sin la realización de la biopsia. Este trabajo tampoco observó una reducción significativa del tratamiento esteroideo a pesar del resultado negativo de la BAT.

La realización de la BAT no evita que muchos de estos pacientes sean tratados. En nuestra serie, a pesar de contar con un 79,24% de BAT negativas (pacientes supuestamente poco seleccionados), el 71% de los pacientes fueron dados de alta con un tratamiento esteroideo y de éstos, el 56.7% con dosis altas, mayores de 40 mg/ día de prednisona o un fármaco equivalente. Ciento seis pacientes (el 31% de todos los pacientes biopsiados) recibieron un tratamiento que podría considerarse equivalente al recomendado para tratar una ACG (≥ 40 mg/ día de prednisona (dosis inicial) con una duración del tratamiento $>$ de 6 meses). Estos datos dan fe de la alta prescripción de estos fármacos en estos pacientes.

Estos datos ponen de manifiesto las dificultades diagnósticas que puede entrañar esta enfermedad. Si bien éste, así como otros trabajos confirman la utilidad de la BAT y de los algoritmos clínicos diagnósticos, en no pocas ocasiones el clínico se mueve en un mar de dudas, enfrentándose a casos de difícil diagnóstico y clasificación, donde la BAT podría ser solicitada más para descartar la enfermedad que para lograr el diagnóstico propiamente dicho. Ésto es especialmente acusado en el grupo de pacientes que presentan una baja o muy baja prevalencia de enfermedad (grupo mayoritario en este trabajo). El gran número de biopsias negativas (79.24%), así como el valor predictivo negativo de la BAT obtenido en nuestro estudio (94.1%, engañosamente elevado) podría ser una consecuencia.

Es importante destacar que en este importante grupo de pacientes lo que acabará guiando el diagnóstico final será la intuición del clínico, la respuesta al tratamiento y la evolución clínica.

El predominio de pacientes con muy baja prevalencia de enfermedad es evidente cuando se analizan los resultados obtenidos por el algoritmo de predicción del resultado de la biopsia, elaborado a partir de 11 variables, 3 selectivas y 8 que presentaban asociación con la positividad de esta. Se calculó la probabilidad de cada uno de los 342 pacientes de obtener un resultado positivo de la BAT. Ciento noventa y siete pacientes presentaron menos de un 10% de probabilidad de positividad de la BAT según este algoritmo. De éstos, solamente 6 pacientes fueron diagnosticados de ACG al presentar un resultado positivo en la BAT. Cuatro de estos 6 pacientes no presentaban clínica craneal pero sí buena respuesta al tratamiento esteroideo. Los otros 2 pacientes debutaron con clínica oftalmológica. Por otra parte, 17 pacientes presentaron más de un 90% de probabilidad de positividad de la BAT. El 100% de estos pacientes fueron diagnosticados y tratados como una ACG. Pacientes con tan alta sospecha serían tratados, casi con toda seguridad, a pesar de haber presentado un casual resultado negativo de la biopsia.

Si extrapolamos estos resultados de forma experimental podríamos concluir que según este algoritmo, se podría haber prescindido de 214 BAT (el 62.57% del total) con el riesgo de error en 6 pacientes. El porcentaje de positividad de la BAT aumentaría hasta el 38.28% (49 pacientes de 128 biopsias).

Además, es importante recalcar que existe en algunos casos una prevalencia muy baja de entrada. En nuestro caso, un 12.57% de los pacientes que fueron sometidos a una BAT presentaban como motivo de consulta/ingreso: "estudio" (n=43). Ninguno de estos pacientes presentó un resultado positivo de la BAT, y solo un paciente fue diagnosticado de ACG. Se trata de pacientes con cuadros complejos, inespecíficos, y con una probada baja prevalencia de enfermedad. En estos pacientes de baja sospecha, un resultado negativo de la BAT rápidamente descarta el diagnóstico. En contraposición a estos, un 7.3% presentaban como motivo de consulta/ingreso "sospecha de ACG". El 48% de estos pacientes (n=25) fueron diagnosticados de ACG.

Otro hecho que pone de manifiesto la presencia de un importante grupo de pacientes de baja sospecha de ACG, lo constituye el inicio o no del tratamiento esteroideo.

Ninguno de los 85 pacientes en los que no se testó un tratamiento con esteroides durante el proceso diagnóstico fue diagnosticado de ACG.

Estos resultados, junto con una prescripción generalizada de corticoterapia al alta en estos pacientes, hace que la indicación de la BAT en pacientes de baja sospecha preprueba pueda resultar controvertida y más si cabe en pacientes de edad avanzada. Podríamos por tanto decir que más allá del potencial riesgo de esta enfermedad, en ocasiones, el afán de lograr el diagnóstico por encima de la medicina basada en la evidencia, podría ser motivo de debate.

Se observa que el reto diagnóstico no está tanto en los pacientes con una gran sospecha de enfermedad, ni en los que la presentan muy baja; el reto se encuentra en el rango de pacientes más amplio, aquel comprendido entre estos dos extremos.

Determinar un índice de sospecha para cada caso, seleccionando mejor los casos candidatos a una BAT es esencial para poder reducir el número de resultados negativos de la biopsia. Los indicadores de inflamación sistémica son determinantes para orientar, y cuando son normales rechazar el diagnóstico de ACG. Los reactantes de fase aguda (PCR, VSG), la anemia y la trombocitosis presentan asociación con la positividad de la biopsia y su ausencia hacen altamente improbable la positividad de la misma, así como la presencia de la enfermedad. En nuestra serie, un porcentaje importante de pacientes con clínica oftalmológica fueron biopsiados a pesar de presentar niveles de estos indicadores muy por debajo de los exigidos. De hecho, los niveles de la VSG y la PCR de los pacientes biopsiados en nuestro estudio, eran menores ($p < 0.05$) en el grupo que presentaba clínica oftalmológica, en comparación al grupo que no la presentaba. Determinaría un grupo con una irregular indicación de la BAT.

En cuanto al proceso quirúrgico, un tamaño de aproximadamente 2 cm de la muestra de la biopsia podría reducir también el porcentaje de BAT negativas. Nuestras muestras fueron notablemente inferiores: 1.26 cm (0.39).^{48, 150, 175, 195}

Fiabilidad de la biopsia y de los predictores clínicos: ¿podríamos prescindir de la BAT?

El valor absoluto que tiene la positividad de la BAT en el diagnóstico de esta enfermedad es incuestionable. Si el estudio anatomopatológico es correcto, una BAT positiva conduce de forma inequívoca hacia un diagnóstico de certeza. Ningún otro test diagnóstico ofrece una especificidad tan alta, y ahí radica su poder y su atractivo por encima de las demás pruebas diagnósticas.

No obstante, el hecho de que se trate de una prueba invasiva y que presente una sensibilidad variable ha hecho que, en ciertos casos, se cuestione su indicación en pacientes con baja prevalencia pre-prueba.

En la hipótesis de trabajo establecíamos la sospecha de un predominio de los criterios clínicos por encima del resultado de la BAT en el manejo final de la ACG.

Previamente a la realización de este estudio, se sospechaba que los pacientes con BAT positiva presentarían una prevalencia preprueba tan elevada que podría permitir el diagnóstico de la enfermedad sin el concurso de la biopsia. Además, se sospechaba que en los casos sin clínica craneal, que según la literatura presentan un porcentaje de positividad de la BAT reducido, el diagnóstico se realizaría generalmente por criterios clínicos.

La importancia de la BAT, y por consiguiente del diagnóstico anatomopatológico quedará establecida en relación a la existencia y rendimiento de otros métodos diagnósticos alternativos: algoritmos clínicos diagnósticos y pruebas de imagen.

El algoritmo de referencia en la práctica clínica y el más utilizado en la mayoría de estudios es el que propuso el Colegio Americano de Reumatología (CAR1) en un

artículo de 1990. Se analizaron 214 pacientes con ACG (196 con demostración histológica mediante una BAT positiva) y los compararon con 593 pacientes con otras formas de vasculitis. En este trabajo se consideraba el “resultado negativo de la BAT” como una variable de alta sensibilidad, por tanto obtuvieron pocos falsos negativos de la biopsia. La especificidad y la sensibilidad calculada del algoritmo fue del 91,2% y el 93,5% respectivamente.

No obstante, este algoritmo se describió para aplicarse cuando ya existe un diagnóstico de vasculitis. Aplicado en una población no seleccionada ofrece unos resultados más pobres como se extraen de este trabajo, y más pobres aún cuando no se considera el resultado de la BAT. Sin el concurso de la BAT, el algoritmo 1 del Colegio Americano de Reumatología ofrecería una sensibilidad y una especificidad de entre el 60.78%-71.12 % y el 69.67%- 72.35 % respectivamente. La realización de la BAT incrementaría la sensibilidad del modelo pero no modificaría su especificidad.

Estos criterios han sido utilizados para uniformar el diagnóstico en la mayoría de publicaciones a partir de 1991. En algunas publicaciones se establece el diagnóstico directamente, independientemente del resultado de la BAT. Vistos los resultados obtenidos en nuestro estudio, este proceder puede llevar a errores graves. La BAT suele solicitarse en pacientes mayores de 50 años y que presentan unos valores de la VSG superiores a 50 mm/h. En este contexto, y si somos estrictos, un paciente que presente cefalea y/o alteraciones en la exploración de la arteria temporal podría ser diagnosticado de ACG a pesar de un resultado negativo de la BAT; aceptar el diagnóstico automáticamente sin ninguna otra evidencia como afirman algunas publicaciones, conduciría a la asignación de falsos positivos .

Los criterios de Ellis y Ralston y el algoritmo 2 del Colegio Americano de Reumatología (CAR2) mejoran la especificidad pero son mucho menos sensibles si no se considera el resultado de la BAT. Son unos algoritmos que ofrecen un alto índice de sospecha con un porcentaje de falsos positivos muy bajo, pero que precisan del concurso de la BAT para poder ofrecer una sensibilidad alta.

Otros estudios también han buscado la asociación entre determinadas asociaciones de signos y síntomas clínicos y/o analíticos con la presencia de ACG, e incluso con el riesgo de desarrollar procesos isquémicos craneales en estos pacientes.²²¹

Fernández-Herlihy et al. determinaron una sensibilidad del 94.8% y especificidad del 100% para el diagnóstico de la ACG, cuando se asocian una VSG mayor de 50 mm/hora, cefalea de reciente inicio, hiperestusias del cuero cabelludo, claudicación mandibular alteraciones visuales, polimialgia reumática, anomalías en la exploración de las arterias temporales y buena respuesta al tratamiento esteroideo. De hecho cualquier combinación que incluyera la claudicación mandibular con cualquier de las anteriores variables en un paciente de más de 50 años era considerado, por estos autores, como pacientes de alta sospecha clínica.¹⁸⁷

Vilaseca et al. determinaron una especificidad del 94.8% cuando se reunían claudicación mandibular, alteraciones en la exploración de las arterias temporales y cefalea de reciente inicio en pacientes de edad avanzada.²⁵⁷

No obstante, los criterios más sugestivos de la presencia de la enfermedad (claudicación mandibular, hiperestésias del cuero cabelludo, amaurosis, alteraciones en la exploración de la arteria temporal...) son altamente infrecuentes y los más habituales son de baja especificidad.

El algoritmo propuesto por nosotros incluye 4 variables selectivas de alta sensibilidad (Edad > 55 años, VSG > 50 mm/ H, PCR >1.1 mg/L, buena respuesta al tratamiento esteroideo) y otras 7 variables que presentan asociación con la presencia de ACG ($p < 0.05$): cefalea (OR 2.59), síndrome polimiálgico (OR 0.19), clínica mandibular (OR 6.94), alteraciones en la exploración de la arteria temporal (OR 10.87), plaquetas > 400.000, alteraciones de la sensibilidad (OR 2.33), amaurosis (OR 3.89).

El análisis, demuestra limitaciones en la clasificación de estos pacientes por parte de este algoritmo, a pesar de testarse en una población seleccionada (incluye solo a pacientes que habían tomado corticoides / elaborado a partir de la misma población en la que se ha testado) .

La sensibilidad y especificidad obtenida variaron según el punto de corte. A mayor especificidad, menor sensibilidad. Con un punto de corte en el percentil 70 se obtenía una sensibilidad del 64.36% y una especificidad del 95.29%.

Puede ser sencillo identificar a un grupo de pacientes con una clínica muy sugestiva, que fácilmente serán clasificados correctamente. Otros, con una clínica más atípica solo pueden ser diagnosticados tras un resultado positivo en la BAT o tras un tratamiento empírico y un estrecho seguimiento clínico. Un número no despreciable de pacientes a priori negativos, en la práctica serán finalmente considerados y tratados como una ACG. Se enfatizan mucho las imperfecciones de la BAT (sensibilidad variable) pero no tanto las que podrían presentar los algoritmos clínicos. No hay que olvidar que hasta en el 40% de los pacientes la presentación clínica es atípica²⁵¹ y en algunas series la frecuencia de los síntomas clásicos es cada vez menor.²⁵²

De hecho, si analizamos los diagnósticos al alta, 31 pacientes de nuestra serie fueron diagnosticados de ACG con BAT negativa, recibiendo tratamiento. De estos, solamente 16 han sido considerados como falsos negativos de la BAT, ya que eran los únicos que presentaron al menos 3 de los criterios del Colegio Americano de Reumatología (CAR1).

Este punto plantea la dificultad diagnóstica de un paciente con una BAT negativa y con sospecha de ACG en el que no se halla un diagnóstico alternativo. Además, estos datos ponen de manifiesto la existencia de un porcentaje de pacientes de difícil clasificación; estos pacientes serán sometidos a un tratamiento empírico al responder favorablemente al tratamiento esteroideo. En nuestra serie un 4.39% fueron considerados de "diagnostico compatible con ACG" y tratados a pesar de presentar negatividad en la BAT y de los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (CAR1). Además, el 19% de los 87 (n=17 , 13 con BAT positiva) pacientes diagnosticados de ACG presentaron probabilidades menores al 50% según nuestro algoritmo clasificador. Si tuviéramos en cuenta todos los pacientes que fueron tratados (87 +15) como una ACG, esta cifra aumentaría hasta el 25.5%.

En una población no seleccionada, propensa a presentar diferentes procesos patológicos, además de otras disfunciones propias de la vejez, los algoritmos diagnósticos resultan insuficientes para poder clasificar a los pacientes con sospecha de ACG por si solos y con garantías.

La función principal de estos algoritmos es orientar la sospecha diagnóstica y la decisión de realizar la biopsia o el inicio de la terapia. Si la sospecha es muy baja o muy alta se podría prescindir de la realización de la misma bajo estrecho seguimiento médico. En los casos de baja sospecha, testar un tratamiento empírico con esteroides podría facilitar el descarte diagnóstico, siempre que éste no sea favorable. No obstante en pacientes de riesgo intermedio, la realización de la BAT es necesaria para no cometer errores de asignación diagnóstica.

Otro frente abierto interesante en el estudio de la ACG lo constituye el empleo de pruebas de imagen como herramientas diagnósticas, o para orientar el tratamiento. Estudios que han analizado la eficacia de la ecografía doppler color de alta resolución, observaron un “halo” en la arteria (una zona circunferencial de más densidad), probablemente debido al edema inflamatorio de la pared del vaso, una estenosis focal por una hiperplasia intimal o a una obstrucción de la luz,^{202, 212} así como compromiso hemodinámico de las arterias oculares en pacientes con ACG.²¹³

La sensibilidad y especificidad de la presencia de este “halo” varía entre los diferentes investigadores, con una sensibilidad de entre el 40-100% y una especificidad 68-100% cuando ésta se compara con un resultado positivo en el estudio histológico.²¹²

Un “halo” bilateral, sin embargo, ha sido considerado 100% específico para ACG.²¹⁴ Un trabajo de 2007 que comparaba el rendimiento diagnóstico de una ecografía doppler bilateral con la BAT, observó una utilidad muy similar. Recomendaba la realización del estudio con ultrasonidos reservando la BAT únicamente en los casos poco consistentes.⁵¹

Sin embargo, un meta-análisis reciente⁵² llegó a la conclusión que los estudios hasta la fecha son limitados en cuanto a tamaño muestral. Este estudio constata que los rangos de sensibilidad y especificidad del ultrasonido para el diagnóstico de la ACG son demasiado bajos, como para recomendar esta prueba diagnóstica como sustituto de la biopsia (sensibilidad estimada en el 69%, intervalo 57%-79%, y especificidad en el 82% intervalo 75%-87%, respectivamente). Dada estas limitaciones, la ventaja marginal que ofrece el ultrasonido sigue siendo incierta, aunque el hecho de que se trate de una prueba no invasiva, le podría dar un papel en el screening inicial de estos pacientes previo a la biopsia, o para rastrear otros territorio vasculares diferentes al temporal en un caso de BAT negativa, e incluso, para seleccionar el fragmento a biopsiar.²¹⁵

De la misma manera, el uso de la angi resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones (PET) para el estudio de la sospecha de ACG con afectación de vasos craneales es incierta, aunque prometedora. Así como la PET solo permite imágenes de vasos de un diámetro mínimo de 4 mm, (el diámetro habitual de la arteria temporal de 1-3 mm)²¹⁶ la RM puede detectar cambios a nivel vascular con una resolución espacial submilimétrica. En un reciente estudio con 64 pacientes, la RM demostró una sensibilidad y una especificidad para detectar inflamación a nivel de las

arterias temporales de un 80.6% y un 97% respectivamente, comparado con un diagnóstico positivo usando los criterios del Colegio Americano de Reumatología.
217,218

A pesar de estos resultados, estos abordajes todavía no están validados para detectar inflamación en vasos del tamaño de las arterias temporales, y por lo tanto, aún no podrían reemplazar a la BAT. No obstante, cada vez más estudios van demostrando la capacidad de la RM, y sobre todo de la angioresonancia magnética, para aportar una información detallada de las arterias craneales, cervicales, torácicas y abdominales de una forma rápida y no invasivas, aunque caras; en el futuro pueden ser muy útiles no solo para el diagnóstico, sino también para guiar el tratamiento y la respuesta al mismo.

Precisamente estos estudios han destacado la posible afectación de otros territorios vasculares más allá del territorio craneal. Estos trabajos evidencian que la afectación de los grandes vasos podría ser generalizada, también en los pacientes diagnosticados de ACG exclusivamente con clínica craneal. La importancia de este hecho es múltiple, pero se podrían destacar tres puntos:

- Podría empeorar el pronóstico de un paciente afecto de una ACG.
- Permite nuevas herramientas diagnósticas a través de pruebas de imagen.
- Hace pensar en las limitaciones que puede tener una biopsia vascular sistemáticamente realizada en un mismo lecho.

Mejorando el arsenal en técnicas de imagen existente o desarrollando otras de nuevas podría revolucionar el algoritmo que los clínicos siguen en el diagnóstico y evaluación de la ACG; además, podrían hacer innecesaria la realización de la biopsia de arteria temporal en determinados casos y/o mejorar el porcentaje de positividad de la BAT. Además, el descubrimiento de nuevos tratamientos que permitan reducir el uso de esteroides y sus efectos secundarios, permitiría la instauración de tratamientos empíricos sin las consideraciones negativas que presentan en la actualidad.

La conclusión principal de este trabajo es que todos estos test diagnósticos (algoritmos, BAT, pruebas de imagen...) más que excluyentes, se presentan como complementarios. Dadas las dificultades diagnósticas que entraña la ACG, en un determinados casos, no se puede permitir prescindir de ninguna de estas herramientas. La sospecha clínica que conduce a la decisión de realizar una BAT es un juicio clínico que demasiadas veces es difícil de definir exactamente, y de cuantificar con algoritmos.

10.- Conclusiones

- Respecto a las características clínicas y analíticas de los pacientes con ACG, no hemos detectado diferencias significativas con otras series publicadas.
- La selección de los candidatos a BAT en el Hospital de Cruces es mejorable en términos generales (79.24% de BAT con resultado negativo). No obstante, la longitud insuficiente del espécimen de la biopsia (1.26 cm de media frente a los 2 cm recomendados) contribuye también a estos resultados.
- La indicación generalizada de la BAT en pacientes con sospecha de ACG no disminuye significativamente la prescripción de tratamiento esteroideo al alta.
- El uso de algoritmos clínicos multivariados que permitan el cálculo de la probabilidad preprueba puede reducir de forma significativa el número de BAT realizadas.
- El algoritmo 1 del Colegio Americano de Reumatología presentó una sensibilidad entre el 60%-71% y una especificidad entre el 69%-72% cuando no tiene en cuenta el resultado de la BAT. Añadiendo el valor de la biopsia, la sensibilidad del modelo aumenta, sin embargo no existen variaciones respecto a la especificidad.
- El algoritmo diagnóstico 2 del Colegio Americano de Reumatología y el de Ellis y Ralston, si no tenemos en cuenta el resultado de la BAT, mejoran el modelo de la especificidad pero disminuyen el de la sensibilidad. Ofrecen un alto índice de sospecha, pero precisan del concurso de la BAT para poder ofrecer una sensibilidad alta.
- La sensibilidad y la especificidad obtenidas por nuestro algoritmo diagnóstico fueron del 64.36% y el 95.29% (en el percentil 70). Se identifican casos de ACG en todos los percentiles. Entre un 19%-25% de los pacientes diagnosticados de ACG presentaron una clínica atípica. (menos del 50% de probabilidad de enfermedad).
- La BAT se presenta como una prueba indispensable en aquellos pacientes que presentan un riesgo intermedio según nuestro algoritmo. Pero podría descartarse en aquellos con un riesgo muy elevado. Descartar los pacientes con un riesgo muy bajo (grupo mayoritario) implica un riesgo de error del 3%. En este último supuesto y no siendo posible descartar al 100% la enfermedad, debería valorarse cuidadosamente la relación riesgo beneficio de cada caso.

11.- BIBLIOGRAFÍA

- 1- Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM, Hunder GG, Gabriel SE. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. *Arthritis Rheum.* 2004;51:264-8.
- 2- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41:778-799.
- 3- Horton BT, Magath TB, Brown GE. An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. *Mayo Clin Proc.* 1932;7:700-701.
- 4- Maksimowicz-Mckinnon K, Hoffman GS. Large vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(44):58-9.
- 5- Cid MC, Font C, Coll- Vinent B, Grau JM. Large vessel vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 1998 ; 10 :10-28.
- 6- Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol.* 2002; 55:481-6.
- 7- Tovilla-Canales JL. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Curr Opin Ophthalmol.* 1998;9:73-9.
- 8- Ghanchi FD, Dutton GN. Current concepts in giant cell (temporal) arteritis. *Surv Ophthalmol.* 1997;42:99-123.
- 9- Mangat HS. Retinal artery occlusion. *Surv Ophthalmol.*1995;40:145-156.
- 10- Cid MC, Garcia-Martínez A, Lozano E, Espígol-Frigolé G, Hernán dez Rodríguez J. Five clinical conundrums in the management of giant-cell arteritis. *Clin Rheum Dis North Am* 2007; 33:819-834.
- 11- Esteban MJ, Font C, Hernández- Rodríguez J, Valls J, Sanmartí R, García- Martínez A, et al. Small vessel vasculitis surrounding a spared temporal artery: clinical and pathologic findings ina series of 28 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1387-1395.
- 12- Weyand CM, Goronzy JJ. Medium and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 2003; 349:160-9.
- 13- Savage CO, Harper L, Holland M. New findings in pathogenesis of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:15-22.
- 14- Weyand CM., Goronzy JJ. Arterial wall injury in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:844-853.

- 15- Machado EB, Michet CJ, Ballard DJ, Hunder GG, Beard CM, Chu CP, et al. Trends in incidence and clinical presentation of temporal arteritis in Olsmtd Country, Minnesota, 1950-1985. *Arthritis Rheum* 1988;31:745-9.
- 16- Levin M, Ward TN. Horton's disease: past and present. *Curr Pain Headache Rep.* 2005;9:259-266.
- 17- Calamia KT, Hunder GG. Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. *Arthritis Rheum.* 1981;24:1414-8.
- 18- Evans JM, Hunder GG. Polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:493-515.
- 19- Levine SM, Hellmann DB. Giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:3-10.
- 20- Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA.* 2002; 287:92-101.
- 21- Hazleman BL. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology.* 3rd ed. Philadelphia, Pa: Mosby; 2003:1623-1633.
- 22- Martinez Ortiz de Zárate JM. Arteritis de células gigantes: Valor predictivo de diversos criterios clínicos y de la biopsia de arteria temporal en el diagnóstico de la arteritis de células gigantes. Tesis Doctoral Universidad del País Vasco. 1990.
- 23- Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med.* 2003; 139:505-515.
- 24- Lee AG, Brazis PW. Temporal arteritis: A clinical approach. *JAGS.* 199; 47(11): 1364-1370.
- 25- Nirodi NS, Stirling WJ, White MF. Giant cell arteritis presenting as a breast lump. *Br J Clin Pract.* 1985;39(2):84-6.
- 26- Cocksedge SH, Pozniak AL, Dixon AS. Giant cell (temporal) arteritis presenting with syncope. *Clin Rheumatol.* 1984;3(2): 235-7.
- 27- Stephenson TJ, Underwood JC. Giant cell arteritis: an unusual cause of palpable masses in the breast. *Br J Surg.* 1986;73(2):105.
- 28- Clark AE, Victor WH. An unusual presentation of temporal arteritis. *Ann Ophthalmol.* 1987;19(9):343-6.
- 29- Dutroit A, Dubus V, Croccel L, Routier G, Godeau P. Aspects cliniques et

- evolutifs de la maladie de Horton. Etude retrospective de 100 observations. *Ann Cardiol Angeoil.* 1988;37(4):199-204.
- 30- Polák P, Pokorný V, Stvrtina S, Tauchmannova H, Malis F, Roversky J. Temporal arteritis presenting with paresis of the oculomotor nerve, and polymyalgia rheumatica, despite a low erythrocyte sedimentation rate. *JCR* .2005;11(4):242-4.
- 31- Albert DM, Searl SS, Craft JL. Histologic and ultrastructural characteristics of temporal arteritis. The value of the temporal artery biopsy. *Ophthalmology.*1982;89(10):1111-1126.
- 32- Hall S, Hunder GG. Is temporal artery biopsy prudent? *Mayo Clin Proc.* 1984;59(11):793-6.
- 33- Delecoeuillerie G, Joly P, Cohen de Lara A, Paolaggi JB. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a retrospective analysis of prognostic features and different corticosteroid regimens (11 year survey of 210 patients) *Ann Rheum Dis.* 1988;47:733-9.
- 34- Neshet G, Rubinow A, Sonnenblick M. Efficacy and adverse effects of different corticosteroid dose regimens in temporal arteritis: a retrospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:303-6.
- 35- Aiello PD, Trautmann JC, McPhee TJ, Kunselman AR, Hunder GG. Visual prognosis in giant cell arteritis. *Ophthalmology.* 1993; 100:550-5.
- 36- Seo P, Stone JH. Large-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2004;51:128-139.
- 37- Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, et al. Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2005;53:293-7.
- 38- Goodman BW. Temporal arteritis. *Am J Med.* 1979;67:839-852.
- 39- Siemssen SJ, Larsen OD, McNair A: Necrotising tongue and skin lesions in temporal arteritis: follow up of a case with a possible iatrogenic factor. *Br Med J.*1985; 290:819-820.
- 40- Perruquet JL, Davis DE, Harrington TM. Aortic arch arteritis in the elderly. An important manifestation of giant cell arteritis. *Arch Intern Med.* 1986;146(2):289-291.
- 41- Monterio ML, Coppeto JR, Greco P. Giant- Cell arteritis of the posterior cerebral circulation presenting with ataxia and ophthalmoplegia. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:407-9.
- 42- Howard GF, Ho SU, Kim KS, Wallach J. Bilateral carotid artery occlusion

- resulting from giant-cell arteritis. *Ann Neurol* 1984;15:204-7.
- 43- Small P. Giant-cell arteritis presenting as a bilateral stroke. Arthritis presenting as a bilateral stroke. *Arthritis Rheum* 1984; 27:819-821.
- 44- Collado A, Santamaría J, Cid MC, Ribalta T, Tolosa Sarro E. Giant cell arteritis presenting with ipsilateral hemiplegia and lateral medullary syndrome. *Eur Neurol* 1989; 29:266-8.
- 45- Walz-Leblanch BE, Michael Ameli F, Keystone EC. Giant-cell arteritis presenting as limb claudication. Report and review of the literature. *J Rheumatol* 1991; 18: 470-2.
- 46- Allsop Y, Gallagher PJ. Temporal artery biopsy in giant cell arteritis. *Am J Surg. Pathol* . 1981;5:317-323.
- 47- Klein RG, Campbell RJ, Hunder GG, Gamey JA. Skip lesions in temporal arteritis. *Mayo Clin Proc.* 1976;51:504-510.
- 48- Sharma NS, Ooi JL, McGarity BH, Vollmer-Conna U, McCluskey P. The length of superficial temporal artery biopsies. *ANZ J Surg.*2007;77:437-9.
- 49- Lee AG. Efficacy of Unilateral versus bilateral temporal artery biopsies for the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol.* 2000; 129(1):118.
- 50- Bienfang DC. Use of the Doppler probe to detect the course of the superficial temporal artery. *Am J Ophthalmol.* 1984;97(4):526-7.
- 51- Alberts MS, Mosen DM. Diagnosing temporal arteritis: duplex vs. Biopsy. *Q J Med.* 2007;100:785-9.
- 52- Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Loannidis JP. Meta-analysis: Test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. *Ann Intern Medicine.* 2005; 142:359-369.
- 53- Huston KA, Hunder GG, Lie JT, Kennedy RH, Eiveback LR. Temporal arteritis: a 25 years epidemiologic, clinical and pathologic study. *Ann Intern med.* 1978;88:162-7.
- 54- Ellis ME, Ralston S. The ESR in the diagnosis and management of the polymyalgia rheumatica /giant cell arteritis syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(2):168-170.
- 55- Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1122-8.
- 56- Kirsch U. Temporal artery biopsy. *Lancet.* 1983;1 (8321): 396-7.

- 57- Davies C, Frost B, Eshan O, McLain AD, Shandall A . Temporal artery biopsy... Who needs one? . Postgrad Med J. 2006 July; 82(969): 476–8.
- 58- Chong EWT, Robertson AJ. Is temporal artery biopsy a worthwhile procedure?. ANZ J Surg. 2005;75(6):388-391.
- 59- Niederkohr RD, Levin LA. Management of the patient with suspected temporal arteritis: A decision-analytic approach. Ophthalmology. 2005;112:744.
- 60- Hunder GG. Sonografía in giant-cell arteritis. N Engl J Med 1997; 337:1.385-6.
- 61- Aguirre Errasti C, González-Zárate Apiñaniz P. Arteritis de la temporal: consideraciones diagnósticas. Rev Clín Esp 1989; 184:55-6.
- 62- Cid MC, González A, Vilaseca J. Utilidad e indicaciones de la biopsia de la arteria temporal en el diagnóstico de la arteritis de Horton. Med Clín (Barc). 1987; 89: 653-6.
- 63- Horton BT, Magath TB. Arteritis of the temporal vessels: report of seven cases. Proc Mayo Clin. 1937;12:548-551.
- 64- Jennings GH. Arteritis of the temporal vessels. Lancet. 1938;1:424-7.
- 65- Gilmour JR. Giant cell chronic arteritis. J Path Bact. 1941;53:263-8.
- 66- Anderson T. Arteritis temporals (Horton): A symptom of generalized vascular disease. A survey and a case with glaucoma. Acta Med Scand. 1947;128:151-2.
- 67- Harrison CV. Giant cell or temporal arteritis. A review. J Clin Path. 1947;1:197-200.
- 68- Heptinstall RA, Porter KA, Barkley H. Giant cell (temporal) arteritis. J Path Bact. 1954;67:507-511.
- 69- Hamrin B, Jonsson n, Landberg T. Involvement of large vessels in polymyalgia arteritica. Lancet. 1965;1:1193-5.
- 70- Harrison MJG, Bevan AT. Early symptoms of temporal arteritis. Lancet. 1967;2:638-640.
- 71- Barber HS. Myalgic syndrome with constitucional effects polymyalgia rheumatica. Ann Rheum Dis. 1957;16:230-3.
- 72- Paulley JW. An arthritic rheumatoid disease. Lancet. 1956;2:946-8.
- 73- Paulley JW, Hughes JP. Giant cell arteritis or arteritis of the aged. Brit Med J.

- 1960;2:562.
- 74- Alestig K, Barr J. Giant cell arteritis. A biopsy study of polymyalgia rheumatica, including one case of Takayasu's disease. *Lancet*. 1963;1:1228-1231.
- 75- Healey LA. The relationship of polymyalgia rheumatica to giant cell arteritis. Single separate syndromes?. *J Rheumatol*. 1986;13(6):1190.
- 76- Hunder GG, Michet CJ. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Clin Rheum Dis*. 1985;11(3):471-483.
- 77- Mc Gregor GA. Giant cell arteritis without headache. *Lancet*. 1961;2:1160-3.
- 78- Kogstad OA. Polymyalgia rheumatica and its relation to temporal arteritis. *Acta Med Scand*. 1965;178:591-586.
- 79- Reilly PA, Maddison PJ. Giant cell arteritis precipitated by a diagnostic trial of prednisolone in suspected polymyalgia rheumatica. *Clin Rheumatol*. 1987;6(2):270-2.
- 80- Dixon ASTJ, Beardwell C, Kay A. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *Ann Rheum Dis*. 1968;25:203.
- 81- Huskisson EC, Dieppe PA, Balme HW. Complicated polymyalgia. *Brit Med J* .1977;2:1459.
- 82- Cid MC, Prieto-Gonzalez S, Arguis P, Espigol-Frigole G, Butjosa M, Hernandez-Rodriguez J, et al. The spectrum of vascular involvement in giant-cell arteritis: clinical consequences of detrimental vascular remodelling at different sites *APMIS*.2009; 117 (127):10-20.
- 83- Armona JV, Rodríguez Valverde V, González-Gay MA, Figueroa M, Fernández-Sueiro JL, Martínez-Taboada VM. Arteritis de células gigantes. Estudio de 191 pacientes. *Med Clín (Barc)* 1995; 105:734-7.
- 84- Goodman BW, Shepard FA. Jaw claudication: its value as a diagnostic clue. *Postgrad Med*.1983;73:177-183.
- 85- Gertz MA, Kyle RA, Griffing WL, Hunder GG. Jaw claudication in primary systemic amyloidosis. *Medicine*. 1986;65:173-9.
- 86- Vermeulen JP, Mahowald ML. A case of Wegener's granulomatosis presenting with jaw claudication. *J Rheumatol*.1984;11(5):707-9.
- 87- Kelly SP, Robertson DA, Rostrom CK. Preventable blindness in giant cell arteritis. *Br Med J*. 1987;294:431-2.
- 88- Lipton RB, Solomon S, Wertenbaker C. Gradual loss and recovery of vision in

- temporal arteritis. *Arch Intern Med.* 1985;145(12):2252-3.
- 89- Calvo Romero JM. Arteritis de células gigantes. *An Med Interna.* 2004;21:471-2.
- 90- Liozon E, Herrmann F, Ly K, Robert PY, Loustaud V, Soria P, et al. Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: a prospective study of 174 patients. *Am J Med.* 2001;111(3):211-7.
- 91- Font C, Cid MC, Coll-Vinent B, López Soto A, Grau JM. Clinical features in patients with permanent visual loss due to biopsy-proven giant cell arteritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:251-4.
- 92- Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:269–276.
- 93- Neshet G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Neshet R, Rubinow A, et al. Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:114-122.
- 94- Cid MC, Font C, Oristrell J, de la Sierra A, Coll- Vinent B, López-Soto A, et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:26-32.
- 95- Chrisholm IH. Cortical blindness in cranial arteritis. *Br J Ophthalmol.* 1975;59:332-3.
- 96- Zimmermann AT, Brown M. Tongue infarction in giant cell (temporal) arteritis. *Int Med J.* 2008; 38(5) :376.
- 97- Kusanale A, Boardman H, Khoshnaw H. Tongue necrosis: a rare presentation of temporal arteritis. *Age Ageing .* 2008; 37(1): 119.
- 98- Goicochea M, Correale J, Bonamico L, Dominguez R, Bagg E, Famulari A, Ameriso S, Sevlever G. Tongue Necrosis in Temporal Arteritis Headache. 2007; 47(8): 1213–5.
- 99- Browne WG. Oral necrosis accompanying giant cell arteritis. *J Oral Maxillof Surg.* 1982; 40(7): 450-3.
- 100- Abdullah AN, Keczek K, Wyatt EH. Skin necrosis in giant cell (temporal) arteritis: report of three cases. *Br J Dermatol.* 2006; 120: 843-6.
- 101- Campbell FA, Clark C, Holmes S. Scalp necrosis in temporal arteritis. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28: 488- 490.

- 102- Adams WB, Becknell CA. Rare manifestation of scalp necrosis in temporal arteritis. *Arch Dermatol.* 2007; 143(8):1079-1080.
- 103- Ostberg G. Morphological changes in the large arteries in polymyalgia arteritica. *Acta Med Scand* 1972;533:133-159.
- 104- Blockmans D, Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Montelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant-cell arteritis: a preoperative study of 35 patients. *Arthritis Rheum* 2006;55:131-7.
- 105- Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathological documentation. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24:422-431.
- 106- Tatò Federico, Hoffmann Ulrich. Clinical presentation and vascular imaging in giant cell arteritis of the femoropopliteal and tibioperoneal arteries. Analysis of four cases. *J Vasc Surg.* 2006; 44:176-182.
- 107- Bongartz T, Matteson EL. Large-vessel involvement in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:10–7.
- 108- Evans JM, O'Fallon M, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant-cell (temporal) arteritis. A population based study. *Ann Intern Med* 1995;122:502–7.
- 109- García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Arguis P, Paredes P, Lozano E, Nicolau C, et al. Development of aortic aneurysm/dilatation during the follow-up of patients with giant-cell arteritis. A cross-sectional screening in 54 prospectively treated patients. *Arthritis Rheum* 2008;59:422–430.
- 110- Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, Krause A, Natusch A. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant-cell arteritis. *Rheumatology.*2008;47:96-101.
- 111- Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJH, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large artery complication/aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant-cell arteritis. A population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum.*2003;48:3522–3531.
- 112- Brack JA, Martínez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:311-7.
- 113- Piette AM, Bletry O. Atteinte des gros troncs artériels dans la maladie de Horton. *Rev Prat.* 1999; 49:609-612.

- 114- Klein RG, Hunder GG, Stanson AW, et al. Large artery involvement In giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med* 1975; 83:806-812.
- 115- Nesi G, Anichini Ch, Pedemonte E, Tozzini S, Calamai G, Montesi, Gian F, Gori F. Giant cell arteritis presenting with annuloaortic ectasia. *Chest*.2002; 121(4): 1365-7.
- 116- Pedrini L, Palumbo N, Sacca A, Bacchini P. Arteritis de células gigantes de localización subclavioaxilar: a propósito de dos casos. *Angiología*. 1987;39(3):137-143.
- 117- Gil Aguado A, Vazquez JJ, Lavilla P, Puig JG, Redondo C. Arteritis de la temporal del arco aortico. *Med Clin*. 1984;81(6):275-6.
- 118- Spence RK, Estella F, Gisser S, Sciffman R, Camishion RC. Thoracic aortic aneurysm secondary to giant cell arteritis: a reappraisal of etiology, treatment and possible prevention. *J Cardiovasc Surg*. 1985;26(5):492-5.
- 119- Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Molina-Catenario CA, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabin J, Vilardell-Tarres M. Stroke and multi-infarct dementia as presenting symptoms of giant cell arteritis: report of 7 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:335–344.
- 120- Rüegg S, Engelter S, Jeanneret C, Hetzel A ,Probst A, Steck A ,et al. Bilateral Vertebral Artery Occlusion Resulting from Giant Cell Arteritis: Report of 3 Cases and Review of the Literature. *Medicine*. 2003; 82: 1-12.
- 121- Gonzalez-Gay MA, Vazquez R, Gomez I, Pego R, Lopez MJ, Vazquez C,et al. Strokes at time of diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine*. 2009; 88(4): 227-235.
- 122- Lipton RB, Rosenbaum D, Mehler MF. Giant cell arteritis causes recurrent posterior circulation transient ischemic attacks which respond to corticosteroids. *Eur Neurol* 1987; 27: 97–100.
- 123- Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology*. 1988; 38: 352–9.
- 124- Michotte A, De Keyser j, Dierck X, Impens N, Solheid C, Ebinger G. Brain stem infarction as a complication of giant arteritis. *Clin Neurol Neurosurg*. 1986;88(2):127-9.
- 125- Caselli RJ, Daube JR, Hunder GG, Whisnant JP. Peripheral neuropathic syndromes in giant cell (temporal) arteritis. *Neurology*. 1988;38(5):685-9.

- 126- Vargas Nuñez JA, Yebra Bango M, Jimenez Ortiz C, Menendez Caro JL. Arteritis temporal y neuropatía periférica. *Med Clin*. 1987;87(13):565-6.
- 127- Golbus J, McCune WJ. Giant cell arteritis and peripheral neuropathy: a report of 2 cases and review of the literature. *J Rheumatol*. 1987;14(1):129-134.
- 128- Jay WM, Nazarian SM. Bilateral sixth nerve pareses with temporal arteritis and diabetes. *J Clin Neuro Ophthalmol*. 1986;6(2):91-5.
- 129- Bloch T, Waller BF, Vakli ST. Giant cell arteritis of the coronary arteries. *Indiana Med*. 1987;80(3):262-4.
- 130- Blockmans D, Stroobans S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med*. 2000;108:246-9.
- 131- Scola CJ, Li C, Upchurch KS. Mesenteric involvement in giant cell arteritis. An underrecognized complication? Analysis of a case series with clinicoanatomic correlation. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:45–50.
- 132- Sujobert P, Fardet L, Marie I, Duhaut P, Cohen P, Grange C, et al. Mesenteric ischemia in giant cell arteritis: 6 cases and a systematic review. *J Rheumatol*. 2007;34:1727-1732.
- 133- Onuma Kazuya, Chu Charleen T, Dabbs David J. Asymptomatic giant-cell (temporal) arteritis involving the bilateral anexa: case report and literature review. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26(3):352-5.
- 134- Lui IO, Taylor W, Chin SH. Giant cell arteritis of the uterus and anexa. Case report. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985;92(10):1064-6.
- 135- Leong AS, Alp MA. Hepatocellular disease in the giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1981;40:92-5.
- 136- Glover MU, Muniz J, Bessone L, Carta M, Casellas J, Mariscalco BS. Pulmonary artery obstruction due to giant cell arteritis. *Chest*. 1987;91(6):924-5.
- 137- Larson TS, Hall S, Hepper NG, Hunder GG. Respiratory tract symptoms as a clue to a giant cell arteritis. *Ann Intern Med*. 1984;101(5):594-7.
- 138- Karam GH, Fulmer JD. Giant cell arteritis presenting as interstitial lung disease. *Chest*. 1982;82:781-4.
- 139- Srigley JR, Gardiner GW. Giant cell arteritis with small bowel infarction. *Am J Gastroenterol*. 1980;73:157-161.

- 140- Smith JA, O'Sullivan M, Gough J, Williams BD. Small intestinal perforation secondary to localized giant-cell arteritis of the mesenteric vessels. *Br J Rheumatol.* 1988;27(3):236-8.
- 141- Morinaga A, Ono K, Komai k, Yamada M. Microscopic polyangitis presenting with temporal arteritis and multiple cranial neuropathies. *J Neurol Sci.* 2005; 2005;256:81-3.
- 142- Truong L, Kopeiman RG, Williams GS, Pirani CL. Temporal arteritis and renal disease. Case report and review of the literature. *Ann J Med.* 1985;78(1):171-5.
- 143- Clement PB, Senges H, How AR. Giant cell arteritis of the breast: Case report and literature review. *Hum Pathol.* 1987;18(11):1186-9.
- 144- Thael JF, Saue GL. Giant cell arteritis involving the breasts. *J Rheumatol.* 1983;10(2):329-331.
- 145- Goldberg JW, Lee ML, Saijad SM. Giant cell arteritis of the skin simulating erythema nodosum. *Ann Rheum dis.* 1987;45(9):706-8.
- 146- Bello Cueto F, Costa Roma J, González de Zárata P, Pujol Farriol R, Aguirre Errasti, Martínez L, De Letona J. Arteritis de células gigantes. Estudio multicéntrico de 100 casos con biopsia positiva. *Med Clín (Barc)* 1985; 85:43-8.
- 147- Bleeker-Rovers Ch P, Vos F J, de Kleijn, E, Mudde, A H, Dofferhoff, T, Richter C, Smilde TJ. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: The yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine*, 2007. 86: 26-38.
- 148- Villalta J, Vilaseca J, Ingelmo M, Gonzalez L, Cardellach F, Tor J, et al. Arteritis de celulas gigantes y fiebre de origen desconocido. *Med Clin.* 1981;77:322-6.
- 149- Rigau Canardo J, Subias Sobrevia R, Villalba V, Mastai R, Babasseda J. Anemia como forma de presentación de una arteritis temporal. *Med Clin.* 1983;79(9):433-4.
- 150- Younge BR, Cook BE Jr, Bartley GB, Hodge D, Hunder GGI. Initiation of Glucocorticoid therapy: before or after temporal artery biopsy? *Mayo Clin Proc.* 2004;79:483-491.
- 151- Wong RL, Korn JH. Temporal arteritis without an elevated erythrocyte sedimentation rate. Case report and review of the literature. *Am J Med.* 1986;80(5):959-964.

- 152- Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: Frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Care Res.* 2001;45(2):140-5.
- 153- Myklebust G, Gran JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations a onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol.* 1996;35:1161-8.
- 154- Healey LA. Relation of giant cell arteritis to polymyalgia rheumatica. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1991;5:371-8.
- 155- Healey LA. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum.* 1984;13(4):322-8.
- 156- Weyand CM, Goronzy JJ. Giant Cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med.* 2003;139:505-515.
- 157- Martínez L, De Letona J, Carreño MC, Bilbao J, Román F, Pérez Maeztu R, et al. ¿Es necesaria la biopsia de la arteria temporal? Estudio de 204 biopsias. *Rev Clín Esp* 1991; 189:325-7.
- 158- González-Gay MA, García-Porrúa C, Salvarani C, Hunder GG. Diagnostic approach in a patient presenting with polymyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17:276-8.
- 159- Kyle V, Hazleman BL. The clinical and laboratory course of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis after the first two months of treatment. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:847-850.
- 160- Rodríguez-Valverde V, Sarabia JM, González-Gay MA, et al. Risk factors and predictive models of giant cell arteritis in polymyalgia rheumatic. *Am J Med* 1994; 102:331.
- 161- Hernandez-Rodriguez J, Font C, Garcia-Martinez A, Espigol-Frigole G, Sanmarti R, Canete JD, Grau JM , Cid MC. Development of ischemic complications in patients with giant cell arteritis presenting with apparently isolated polymyalgia rheumatic: study of a series of 100 patients. *Medicine* 2007; 86(4):233-241.
- 162- Ma-Krupa W, Kwan M, Goronzy JJ, Weyand CM. Toll-like receptors in giant cell arteritis. *Clin Immunol.* 2005;115:38-46.
- 163- Goronzy JJ, Weyand CM. Cytokines in giant-cell arteritis. *Cleve Clin J Med.* 2002;69(2):91-4.
- 164- Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenic mechanisms in giant cell arteritis. *Cleve Clin J Med.* 2002;69:28-32.

- 165- Powers JF, Bedri S, Hussein S, Salomon RH, Tisahler AS. High prevalence of herpes simplex virus DNA in temporal arteritis biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 2005; 123:261-4.
- 166- Rimenti G, Blasi F, Cosentini R, Moling O, Pristera R, Tarsia P, et al. Temporal arteritis associated with *Chlamydia pneumoniae* DNA detected in an artery specimen. *J Rheumatol.* 2000;27:2718-2720.
- 167- Cooper RJ, D'Arcy S, Kirby M, Al Buhtori M, Rahman MJ, Proctor L, Bonshek RE. Infection and Temporal Arteritis: A PCR-Based Study to Detect Pathogens in Temporal Artery Biopsy Specimens. *J Med Virol.* 2008;80(3):501-5.
- 168- Alvarez R, Fernandez B, Jover JA, Judez E, Loza E, et al. Human parvovirus B19, varicella zoster virus, and human herpes virus 6 in temporal artery biopsy specimens of patients with giant cell arteritis : analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann rheum dis.* 2005; 64(5): 780-2.
- 169- Hellmann DB, Schlott DW, Sisson SD, Cooper DS. Temporal Arteritis: A Cough, Toothache, and Tongue Infarction. *JAMA.* 2002; 287(22): 2996–3000.
- 170- González-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Rivas MJ. Epidemiology of biopsy proven giant cell arteritis in northwestern Spain. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:367–371.
- 171- Rueda B, Miranda Filloy JA, Martin J, Gonzalez Gay MA. Association of CD24 gene polymorphisms with susceptibility to biopsy-proven giant cell arteritis. *J Rheumatol.* 2008; 35(5): 850-4.
- 172- Evans RW. Diagnostic testing for headache. *Med Clin North Am.* 2001;85:865-885.
- 173- Buchbinder R, Detsky AS. Management of suspected giant cell arteritis: a decision analysis. *J Rheumatol.* 1992;19:1220-8.
- 174- Wilke W S. Large vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis). *Baillieres Clin Rheumatol* 1997; 11: 285 –313.
- 175- Gabriel SE, O'Fallon WM, Achkar AA, Lie JT, Hunder GG. The use of clinical characteristics to predict the results of temporal artery biopsy among patients with suspected giant cell arteritis. *J Rheumatol.* 1995; 22: 93-6.
- 176- Chmelewski WL, McKnight KM, Agudelo CA, Wise CM. Presenting features and outcomes in patients undergoing temporal artery biopsy. A

- review of 98 patients. *Arch Intern Med.* 1992;152(8):1690-5.
- 177- Foroozan R, Danesh-Meyer H, Savino PJ, Gamble G, Mekari-Sabbagh ON, Sergott RC. Thrombocytosis in patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology.* 2002; 109: 1267-1271.
- 178- Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med.* 1998; 129:345-350.
- 179- Armstrong A T, Tyler W B, Wood G C, Harrington T M. Clinical importance of the presence of giant cells in temporal arteritis. *Journal of Clinical Pathology.* 2008; 61(5): 669-671.
- 180- Chatelain D, Duhaut P, Schmidt J, Loire R, Bosshard S, Guernou M, et al. Pathological features of temporal arteries in patients with giant cell arteritis presenting with permanent visual loss. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(1):84-8.
- 181- Taylor Gjevre R, Vo Minh, Shukla D, Resch L. Temporal artery biopsy for giant cell arteritis. *J rheumatol.* 2005; 32 (7):1279-1282.
- 182- Mockford KA, Baroni ML. Temporal artery biopsies: poor selection wastes time and money. *Br J Surg* 2008; 95(3):165.
- 183- Rodriguez Pla A, Rossello Urgell J, Bosch Gil JA, Huguet Redecilla P, Vilardell Tarres M. Proposal to decrease the number of negative temporal artery biopsies. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(2):111-8.
- 184- Danesh HV, Savino PJ, Eagle RC, Kubis KC, Sergott RC. Low diagnostic yield with second biopsies in suspected giant cell arteritis. *J Clin Neuro Ophthalmol.* 2000; 20(3):213-5.
- 185- Moutray TN, Williams MA, Best JL. Suspected giant cell arteritis: a study of referrals for temporal artery biopsy. *Can J Ophthalmol.* 2008; 43(4):445-8.
- 186- Lenton J, Donnelly R, Nash JR. Does temporal artery biopsy influence the management of temporal arteritis? *Q J Med* 2006;99:33-6.
- 187- Hayreh SS, Podhajsky PA, Raman R, Zimmerman B. Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. *Am J Ophthalmol.* 1997;123(3):285-296.
- 188- Guitart R, Rodellar MT, Coronas E, Videña F, Serrano X. *Revista Española de Reumatología.* 2003; 30(7): 370-5.
- 189- Fernandez-Herlihy L. Temporal arteritis: clinical aids to diagnosis. *JRheumatol.* 1988 ;15(12):1797-801.

- 190- Hall S, Persellin S, Lie JT. The therapeutic impact of temporal artery biopsy. *Lancet*. 1983;2:1217-1220.
- 191- Breuer GS, Neshet R, Neshet G. Negative temporal artery biopsies eventual diagnoses and features of patients with biopsy-negative giant cell arteritis compares to patients without arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(6):1103-6.
- 192- Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Louzao C, Rodriguez-Ledo P. Biopsy-negative giant cell arteritis: clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30:249-256.
- 193- Hedges TR, Gieger GL, Albert DM: The clinical value of negative temporal artery biopsy specimens. *Arch Ophthalmol*. 1983;56:1251-4.
- 194- Poller DN, Van Wyk Q, Jeffrey MJ. The importance of skip lesions in temporal arteritis. *J Clin Pathol*. 2000;53:137-9.
- 195- Sudlow C. Diagnosing and managing polymyalgia rheumatica and temporal arteritis, sensitivity of temporal artery biopsy varies with the length and sectioning strategy. *BMJ* 1997;315:549.
- 196- Mahr A, Saba M, Kambouchner M, Polivka M, Baudrimont M, Brochériou I, et al. Temporal artery biopsy for diagnosing giant cell arteritis: the longer, the better? *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(6): 826–8.
- 197- Font RL, Prabhakaran VC. Histological parameters helpful in recognising steroid-treated temporal arteritis: an analysis of 35 cases. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:204-5.
- 198- Boyev LR, Miller NR, Green WR. Efficacy of unilateral versus bilateral temporal artery biopsies for the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:211-5.
- 199- Hall JK, Volpe NJ, Galetta SL. The role of unilateral temporal artery biopsy. *Ophthalmology*. 2003;110:543-8.
- 200- Ponge T, Barrier JH, Grolleau JY. The efficacy of selective unilateral temporal artery biopsy versus bilateral biopsies for diagnosis of giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1988; 15:997-1000.
- 201- Barrier J, Potel G, Renault-Hovasse H, Hanh TH, Peltier P. The use of Doppler flow studies in the diagnosis of giant cell arteritis. Selection of temporal artery biopsy site is facilitated. *JAMA*. 1982;248 (17):2158-9.

- 202- Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Volker L, Gromnica-Ihle. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med.* 1997; 337:1336-1342.
- 203- Genereau T, Lortholary O, Pottier MA, Michon-Pasturel U, Ponge T. French Vasculitis Study Group. Temporal artery biopsy: a diagnostic tool for systemic necrotizing vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2674-2681.
- 204- Chiu, CS, Dryja TP, Lessell S. A Negative” Temporal Artery Biopsy, Positive for Arteritis. *JAMA.* 2004 ; 122(7): 1074–5.
- 205- Lie JT. When is arteritis of the temporal arteries not temporal arteritis? *J Rheumatol.* 1994;21:186-9.
- 206- Haugeberg G, Bie R, Johnsen V. Vasculitic changes in the temporal artery in polyarteritis nodosa. *Scand J Rheumatol.* 1997;26:383-5.
- 207- Cetinkaya A, Kersten R, Brannan P, Thiagarajah C, Kulwin D. Intraoperative Predictability of Temporal Artery Biopsy Results. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2008;24(5):372-6.
- 208- Makkuni D, Bharadwaj A, Wolfe K, Payne S, Hutchings A, Dasgupta B. Is intimal hyperplasia a marker of neuro-ophthalmic complications of giant cell arteritis? *Rheumatology* 2008; 47: 488-490.
- 209- Ikard RW. Clinical efficacy of temporal artery biopsy in Nashville Tennessee. *Southern Med J.* 1988; 81(10):1222-4.
- 210- Ray-Chaudhuri N , Kiné DA , Tijani SO , Parums D V , Cartlidge N , Strong NP , et al. Effect of prior steroid treatment on temporal artery biopsy findings in giant cell arteritis. *B J Ophthalmol.* 2002; 86(5): 530-2.
- 211- Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, O’Fallon WM, Gabriel SE. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med.* 1994;120:987-992.
- 212- Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. What is the best approach to diagnosing large-vessel vasculitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005; 19: 223-242.
- 213- Ho A, Segott R, Regillo C, Savino P, Lieb W, Flaharty P. Color doppler hemodynamics of giant cell arteritis. *Arch ophthalmol* 1994; 112: 938-945.
- 214- Karahaliou M, Vaiopoulos G, Papaspyrou S. Colour dúplex sonography of temporal arteries before decisión for biopsy: a prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Res Ther.* 2006; 8:116.

- 215- Schmidt WA. Technology insight: the role of color and power Doppler ultrasonography in rheumatology. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007; 3:35-42.
- 216- Turlakow A, Yeung HWD, Pui J, Macapinlac H, Liebovitz E, Rusch V, et al. Fludeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Arch Intern Med*. 2001; 161:1003-7.
- 217- Brodmann M, Lipp RW, Passath A, Seinost G, Pabst E, Pilger E. The role of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis of the temporal arteries. *Rheumatology*. 2004;43:241-2.
- 218- Bley TA, Wieben O, Uhl M, Thiel J, Schmidt d, Langer M . High-resolution MRI in giant cell arteritis: imaging of the wall of the superficial temporal artery. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184:283-7.
- 219- Pipitone N, Salvarani C. Improving therapeutic options for patients with giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:17-22.
- 220- Hunder GG: Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Med Clin North Am*. 1997; 81:185-219.
- 221- Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodriguez-Valverde V, Martinez-Taboada VM, Delgado-Rodriguez M, Figueroa M, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum*. 1998; 41:1497-1504 .
- 222- Andersson R, Malmvall BE, Bengtsson BA: Long-term corticosteroid treatment in giant cell arteritis. *Acta Med Scand* .1986; 220:465-9.
- 223- Bengtsson BA, Malmvall BE. Prognosis of giant cell arteritis including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica: a follow-up study on ninety patients treated with corticosteroids. *Acta Med Scand*. 1981; 209:337-345.
- 224- Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum*. 2003;49:703-8.
- 225- Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: epidemiological clues to its pathogenesis and an update on its treatment. *Rheumatology* . 2003;42:413-421.
- 226- Hachulla E, Boivin V, Pasturel-Michon U, Fauchais AL, Bouroz-Joly J, Perez-Cousin M, et al. Prognostic factors and long-term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:171-6.

- 227- Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, Vargas E, Banares A, Fernandez-Gutierrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:106-114.
- 228- Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Schousboe J, Cohen P, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1309-1318.
- 229- Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, Padula A, Olivieri I. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2933-5.
- 230- Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Bertoni M, Salvarani C. Diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Drug Aging.* 2008; 25(4): 281-297.
- 231- Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Carreno L, Lopez-Longo J, Figueroa M, Belzunegui J, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(5):625-630.
- 232- Hoffman GS, Cid M, Rendt-Zagar K, Merkel P, Weyand C, Stone J, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis. *Ann Intern Med.* 2007; 146:621-630.
- 233- Sailer L, Carreiro M, Ollier S, Juchet H, Delobel P, Ferrand D, et al. Non-complicated Horton's disease: initial treatment with methylprednisolone 500 mg/day bolus for three days followed by 20 mg/day prednisone-equivalent: evaluation of 15 patients. *Rev Med Interne.* 2001;22:1032-8.
- 234- Mazlumzadeh M, Calamia KT, Matteson EL. High dose pulse intravenous glucocorticoid infusion as the initial treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:269.
- 235- Spiera RF, Kupersmith M, Paget S, et al.: Vision loss in giant cell arteritis patients treated with alternate-day corticosteroids: comment on the article by Hoffman et al. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:1158-1170.
- 236- Hunder GG, Sheps SG, Allen GL. Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: comparison in a prospective study. *Ann Intern Med.* 1975; 82:613-8.
- 237- Bengtsson BA, Malmvall BE. An alternate-day corticosteroid regimen in maintenance therapy of giant cell arteritis. *Acta Med Scand.* 1981; 209:347-350.
- 238- Rueggsegger P, Medici TC, Anliker M. Corticosteroid-induced bone loss. A

- longitudinal study of alternate-day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983; 25:615-620.
- 239- Salvarani C, Canini F, Boiardi L, Hunder GG. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(32):23-8.
- 240- Brack A, Rittner HL, Younge CK. Glucocorticoid-mediated repression of cytokine gene transcription in human arteritis-SCID chimeras *J Clin Invest.* 1997; 99:2842-2850.
- 241- Schmidt D, Vaith P, Hetzel A. Prevention of serious ophthalmic and cerebral complications in temporal arteritis? *Clin Exp Rheumatol.* 2000; 20:61-3.
- 242- Gonzalez-Gay M A, Garcia-Porrúa C, Llorca J. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 283 –292.
- 243- Loddenkemper T ,Sharma P , tzan I , Plant GT . Risk factors for early visual deterioration in temporal arteritis. *J Neurol neurosurg psychiatry.* 2007;78(11): 1255-9.
- 244- Frauman AG. An overview of the adverse reactions to adrenal corticosteroids. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 1996;15:203-6.
- 245- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis update. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1496-1503.
- 246- Foroozan R, Deramo VA, Buono LM. Recovery of visual function in patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology.* 2003;110:539-542.
- 247- Neshar G, Berkun Y, Mates M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1332-7.

- 248- Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa, Llorca J, Gonzalez-louzao C, Rodriguez-Ledo P. Biopsy-negative giant cell arteritis: Clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. *Semin Arthritis Rheum.* 2001; 30(4):249-256.
- 249- Rivero A, Berasategui JI, Murie JM, Rivero M, Garcia-Bragado F. Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática: diagnóstico y Evolución de 90 casos. *An Med Interna (Madrid).* 2001;18:191-4.
- 250 - International Committee of Medical Journal Editors Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med* 1997; 336(4): 309-316.
- 251- Levine SM, Hellmann DB. Giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:3-10.
- 252- Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Sánchez-Andrade A, Vázquez-Caruncho M. Giant cell arteritis in Lugo, Spain: A more frequent disease with fewer classic features. *J Rheumatol* 1997; 24:14:3-10.
- 253- Corona E, Guitart-Blas R, Rodellar MT. Análisis retrospectivo de biopsias de arteria temporal en un hospital comarcal. *Revista Española de Reumatología.* 2003; 30(7):370-5.
- 254- Evans J, Hunder GG. The implications of recognizing large-vessel involvement in elderly patients with giant cells arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1997; 9:37-40.
- 255- Nadeau SE. Temporal arteritis: A decision-analytical approach to temporal Artery biopsy. *Acta Neurol Scand.* 1988;78:90-100.
- 256- Nordborg E, Bengtsoon BA. Death rate and causes of death in 284 consecutive patients with giant cell arteritis confirmed by biopsy. *J Intern Med* 1990; 227:233-6.
- 257- Vilaseca J, Gonzalez A, Cid MC, Lopez-Vivancos J, Ortega A. Clinical Usefulness of temporal artery biopsy. *Ann Rhem Dis.* 1987;46:282-5.

12.- Anexo

PROTOCOLO CLÍNICO

A) IDENTIFICACIÓN: Nombre y número de historia

B) SEXO

1- Mujer 2- Varón

C) EDAD (Años).

D) SERVICIO QUE SOLICITA LA BAT:

1- Medicina Interna 2- Reumatología 3- Neurología 4- Otros

E) AÑO DE LA BIOPSIA

F) LADO DE LA BIOPSIA

1- Unilateral 2- Bilateral

G) LONGITUD DE LA BIOPSIA (cm).

H) RESULTADO DE LA BIOPSIA

0- Negativa 1- Positiva

I) INICIO DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES

0- No 1- Antes de la biopsia 2- Después de la biopsia
3- Paciente en tratamiento de larga evolución con esteroides

**J) TIEMPO TRASCURRIDO DESDE EL INICIO DEL TRATAMIENTO ESTEROIDEO/
BAT: Días**

K) RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES A LAS 48 HORAS

0- Nulo 1- Bueno 2- Regular

L) MOTIVO DE LA CONSULTA

1- Cefalea 2- Fiebre 3- Sdm Polimiálgico 4- Disminución de la agudeza visual

5- DEG 6- Amaurosis 7- Diplopia 8- Sospecha BAT

9- Anemia 10- Estudio 11- Dolor articular

M) VSG

N) PCR (mg/L).

O) Leucocitos.

P) Plaquetas

Q) Fiebre

0- No 1- Febrícula 2- Fiebre

R) CEFALEA DE RECIENTE APARICIÓN

0- No 1- Holocraneal 2- zona temporal 3- Frontal 4- Periorbitaria
5- Hemicraneana 6- Leve 7- Occipital 12- Migraña

S) ALTERACIONES VISUALES

0- No 1- Disminución agudeza visual-visión borrosa 2- Amaurosis
3- Diplopia 4- Pérdida transitoria de la visión con recuperación

T) SÍNTOMAS MUSCULARES

0- No 1- Sdm. Polimiálgico 2- Debilidad en Cintura pelviana 3- Debilidad en
cintura escapular
4- Dolor en cintura pelviana 5- Dolor en cintura escapular 6- PMR antigua.

U) CLÍNICA ARTICULAR

0- No 1- Si

V) ANEMIA (Hb < 11 g/dl en mujeres, Hb < 12 g/dl en varones)

0- No 1- Si

W) SÍNDROME CONSTITUCIONAL

0- No 1- Astenia+ Anorexia+ pérdida de peso 2- Astenia+ Anorexia
3- Astenia+ pérdida de peso 4- Astenia

X) CLÍNICA MANDIBULAR

0- No 1- Claudicación mandibular 2- Dolor mandibular

Y) ALTERACIÓN DE LA SENSIBILIDAD EN EL TERRITORIO CRANEAL

0- No 1- Parestesias en Cuero cabelludo 2- Parestesias faciales

Z) EXPLORACIÓN DE LA ARTERIA

0- Normal 1- Disminución del pulso 2- Dolor a la palpación
3- Induración 4- Engrosada

AA) DIAGNÓSTICO DEFINITIVO TRAS EL RESULTADO DE LA BIOPSIA

1- Arteritis de la arteria temporal 2- Polimialgia reumática
3- Infeccioso 4- Neoplásico 5- Sistémico 6- Otros
7- Indistinguible AAT-PMR

BB) CORTICOIDES AL ALTA (Prednisona en mg/ día o equivalente)

0- No 1- De 5 - 19.9 mg / día 2- De 20-39.9 mg/ día
3- Más de 40 mg / día 4- Corticoides + Inmunosupresor
(metotrexate)

CC) DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CORTICOIDEO

0- Nada, no toma 1- Menos de 1 mes 2- De 1 a 6 meses 3- Más de 6
meses

DD) EVOLUCIÓN DE LA PATOLOGÍA OFTALMOLÓGICA TRAS EL TRATAMIENTO

0- No mejoría 2- Recuperación completa 3- Recuperación parcial
4- Empeora/ se hace bilateral 5- Mejoría sin tratamiento con corticoides

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

TABLAS

TABLA 1: Costes minuto en los diferentes quirófanos del Hospital de Cruces. Año 2006. Página 47

TABLA 2: Distribución de los pacientes en relación a la respuesta al tratamiento esteroideo a las 48 horas, el resultado de la BAT y el tratamiento esteroideo recibido al alta. Página 74.

TABLA 3: Resumen de los valores obtenidos por las diferentes variables analizadas en cuanto a sensibilidad, especificidad, ratio de probabilidad positiva, ratio de probabilidad negativa y odds ratio. Página 108.

TABLA 4: Predictores clínicos con capacidad discriminativa para el resultado positivo de la BAT. Página 109.

TABLA 5: Pacientes con un riesgo intermedio (riesgo de BAT positiva mayor a 10% y menor al 90%). F: frecuencia/ P: porcentaje. Página 110.

TABLA 6: Distribución de los pacientes según el número de criterios del algoritmo 2 del Colegio Americano de Reumatología y el resultado de la BAT. Página 118.

TABLA 7: Variables estadísticamente asociadas con la enfermedad (ACG BAT-POSITIVA / ACG BAT-NEGATIVA). Página 120.

TABLA 8: Sensibilidad y especificidad del modelo según los diferentes puntos de corte (percentiles). Página 123.

FIGURAS

FIGURA 1: Representación del ojo humano del libro Tadhkirat de Ali Ibn Isa. Página:19

FIGURA 2: La oclusión de la luz de las ramas terminales de la arteria carótida son las responsables de la clínica isquémica craneal típica de la ACG. Página: 22.

FIGURA 3: Necrosis lingual. Imagen extraída del artículo de Kusanale A. et al. Página 23.

FIGURA 4: Ulceración del cuero cabelludo en una paciente con arteritis de células gigantes. Imagen extraída de Adams WB et al. Página 24.

FIGURA 5: Los linfocitos T activados y los macrófagos producen una reacción granulomatosa en la pared arterial. A nivel de la adventicia, se produce la activación de células T, y los vasa vasorum proporcionan una puerta de entrada para las células inflamatorias (IFN- γ : una citoquina que regula las funciones de los macrófagos reclutados en el infiltrado inflamatorio). Estos macrófagos reclutados, se diferencian en distintos subgrupos de células efectoras perjudiciales para los tejidos; producen metaloproteinasas de la matriz e intermediarios reactivos del oxígeno. Los macrófagos y células gigantes multinucleares también proporcionan factores de crecimiento y factores angiogénicos que intensifican la respuesta inflamatoria a nivel arterial. La reacción de la arteria es desadaptativa, y conduce a la oclusión de la luz vascular por hiperplasia intimal. DC: células dendríticas; GC: células gigantes multinucleadas; IL: interleuquinas; M: macrófagos; MMP: metaloproteinasas de la matriz; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; ROI: Intermediarios reactivos del oxígeno; VEGF: factor de crecimiento endotelial. Página 29.

FIGURA 6: Imagen microscópica de una biopsia de arteria temporal con diagnóstico de arteritis de células gigantes. Se observa la pared arterial con infiltrado inflamatorio linfocitario localizado preferentemente en la adventicia y en la lámina elástica externa. Página 42.

FIGURA 7: Imagen microscópica de una biopsia de arteria temporal con diagnóstico de arteritis de células gigantes. Se observa desestructuración y fragmentación de la lámina elástica externa. Página 43.

FIGURA 8:Imagen microscópica de una biopsia de arteria temporal con diagnóstico de arteritis de células gigantes. La inflamación afecta focalmente a la lámina elástica interna, y se acompaña de proliferación miointimal suboclusiva de la luz vascular. Página 43.

FIGURA 9: Anestesia local. Página 44.

FIGURA 10:Incisión preauricular. Página 45.

FIGURA 11:Disección del vaso arterial. Página 45.

FIGURA 12:Extirpación del trayecto preauricular de la arteria temporal. Página 46.

FIGURA 13:Signo del “halo” en el examen con ultrasonografía doppler color en un paciente con arteritis de células gigantes. Corte longitudinal a la arteria temporal (panel superior) y transversal (panel inferior). Imagen extraída de Karahaliou M et al. Página 49.

FIGURA 14:Relación del número de BAT por año en el Hospital de Cruces de 2000 a 2007. Página 66.

FIGURA 15:Relación de BAT solicitadas por diferentes servicios del Hospital de Cruces de 2000 a 2007. Página 66.

FIGURA 16:Resultado de la biopsia de arteria temporal. Página 67.

FIGURA 17:Patientes diagnosticados de arteritis de células gigantes. Página 68.

FIGURA 18:Motivos de consulta de los pacientes que fueron sometidos a una biopsia de arteria temporal. Página 68.

FIGURA 19:División por género de los pacientes que fueron sometidos a una biopsia de arteria temporal. Página 70.

FIGURA 20:Distribución de los pacientes según el resultado de la biopsia y la edad menor/mayor de 50 años. Página 70.

FIGURA 21:Distribución de los pacientes biopsiados según el inicio del tratamiento esteroideo. Página 72.

FIGURA 22: Distribución de los pacientes según la respuesta favorable/desfavorable al tratamiento esteroideo. Página 74.

FIGURA 23: Tratamiento esteroideo recibido al alta. Página 75.

FIGURA 24: Duración del tratamiento esteroideo. Página 75.

FIGURA 25: Relación del número de pacientes de nuestra serie que recibieron un tratamiento equivalente al recomendado para tratar una ACG. Página 76.

FIGURA 26: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron fiebre/febrícula. Página 76.

FIGURA 27: Localización de la cefalea. Página 77.

FIGURA 28: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron cefalea de reciente inicio. Página 77.

FIGURA 29: Evolución de la clínica oftalmológica en los pacientes que presentaron disminución de la agudeza visual. (ACG-SI y ACG-NO). Página 78.

FIGURA 30: Evolución de la clínica de amaurosis. Página 78.

FIGURA 31: Evolución de la clínica de diplopia. Página 79.

FIGURA 32: Evolución de los pacientes que presentaron pérdida transitoria de visión. Página 79.

FIGURA 33: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron clínica oftalmológica. Página 79.

FIGURA 34: Distribución de los pacientes con clínica oftalmológica según el hallazgo clínico, el resultado de la BAT y el diagnóstico final. Página 80.

FIGURA 35: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron clínica muscular. Página 80.

FIGURA 36: Distribución de los pacientes con clínica muscular según las características clínicas. Página 81.

FIGURA 37: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron clínica articular. Página 81.

FIGURA 38: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron síndrome constitucional. Página 82.

FIGURA 39: Distribución de los pacientes según las características del síndrome constitucional. Página 82.

FIGURA 40: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron clínica mandibular. Página 83.

FIGURA 41: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron alteraciones sensitivas. Página 83.

FIGURA 42: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron alteración de la exploración de la arteria temporal. Página 84.

FIGURA 43: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron anemia. Página 85.

FIGURA 44: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron niveles de VSG superiores/inferiores a 50 mm/hora. Página 85.

FIGURA 45: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron niveles de PCR superiores/inferiores a 1.1 mg/L. Página 86.

FIGURA 46: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron niveles plaquetarios mayores o menores a 400.000/ mm³. Página 87.

FIGURA 47: Diagrama que muestra los diagnósticos al alta de los pacientes que

recibieron una BAT en el Hospital de Cruces entre enero de 2000 y Diciembre de 2007. Página 88.

FIGURA 48: Distribución de los pacientes según si presentaron niveles de VSG superiores e inferiores a 50 mm/hora. Página 92.

FIGURA 49: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según la edad: mayor o menor a 55 años. Página 93.

FIGURA 50: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según la edad: mayor o menor a 75 años. Página 94.

FIGURA 51: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron una respuesta favorable/desfavorable al tratamiento esteroideo en las primeras 48 horas. Página 95.

FIGURA 52: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron síndrome polimiálgico. Página 96.

FIGURA 53: Distribución de los pacientes según si presentaron clínica mandibular en relación al resultado de la BAT. Página 97.

FIGURA 54: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron alteraciones en la exploración de la arteria temporal. Página 98.

FIGURA 55: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron síndrome constitucional. Página 99.

FIGURA 56: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron cefalea de reciente inicio. Página 100.

FIGURA 57: Distribución de los pacientes según los niveles de PCR: mayores o menores a 1.1 mg/L. Página 101.

FIGURA 58: Distribución de los pacientes según los niveles de PCR: mayores o menores a 4 mg/L. Página 103.

FIGURA 59: Distribución de los pacientes según el nivel de plaquetas: mayor o

menor a 400.000/mm³. Página 104.

FIGURA 60: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron alteraciones sensitivas. Página 105.

FIGURA 61: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron anemia. Página 106.

FIGURA 62: Diagrama que muestra la distribución de los pacientes según si presentaron clínica a nivel oftalmológico. Página 107.

FIGURA 63: Distribución de los pacientes según el algoritmo de Ellis y Ralston. Página 113.

FIGURA 64: Distribución de los pacientes según el algoritmo 1 del Colegio Americano de Reumatología. Página 116.

FIGURA 65: Distribución de los pacientes según el algoritmo 2 del Colegio Americano de Reumatología. Página 117.

FIGURA 66: Área bajo la curva ROC: 0.9057. Página 121.

FIGURA 67: Distribución de los casos por percentiles. Se considera como falsos negativos de la BAT (Enfermos con BAT-Negativa) a aquellos casos que fueron diagnosticados y tratados como una ACG y que además, presentaron ≥ 3 criterios del Algoritmo 1 del Colegio Americano de Reumatología. Página 122.

FIGURA 68: Gráfica que muestra la sensibilidad/ especificidad que obtendría el modelo según los diferentes puntos de corte. Si se consideran como enfermos los que se encuentran por encima del percentil 50, y como sanos los que se encuentran por debajo, el modelo ofrecería una sensibilidad del 80.4% y una especificidad del 85.6% en el diagnóstico de la ACG. Página 124.

FIGURA 69: Distribución de los casos según nuestro algoritmo por percentiles. Se consideran como falsos negativos de la BAT (Enfermos con BAT-NEGATIVA) a todos los pacientes que fueron tratados como una ACG (n= 102). Página 125.

