



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Diana
Sueiro Delgado

Tesis doctoral

CORRELACIÓN CLÍNICO-
HISTOLÓGICA EN ARTERITIS
DE CÉLULAS GIGANTES.
ESTUDIOS DE LA BIOPSIA
TEMPORAL

Santiago de Compostela, 2024

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina

TESIS DOCTORAL

**CORRELACIÓN CLÍNICO-
HISTOLÓGICA EN ARTERITIS DE
CÉLULAS GIGANTES. ESTUDIOS
DE LA BIOPSIA TEMPORAL**

Autor

Diana Sueiro Delgado

Directores: José Ramón Antúnez López y Miguel Ángel González-Gay Mantecón

Tutor: Antonio Mera Varela

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA



DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE CONFLICTO DE INTERÉS

Diana Sueiro Delgado, como doctorando declaro no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral no habría sido posible sin el apoyo y la colaboración de mis dos directores de tesis, el Dr. Miguel Ángel González-Gay Mantecón y el Dr. José Ramón Antúnez López, gracias por su valiosa dirección y ayuda a lo largo de esta tesis. A mi tutor, el Dr. Antonio Mera, por los años de formación a su lado, y enseñarme la parte más clínica de la reumatología. Al Dr. Juan Jesús Gómez-Reino Carnota, por promover en mi un interés especial en el campo de la investigación. Agradecer también todo el servicio de reumatología del Hospital Universitario de Santiago a mis adjuntos y referencia durante mi residencia (Dr. Manuel Caamaño, Dr. Juan Garel, Dr. Jorge Blanco, Dr. Santos Insua, Dra. Eva Pérez Pampin, Dr. Manuel Pombo), a mis compañeros de residencia y también a mis compañeros de trabajo del Hospital Clínico Universitario de Ourense.

Profundo agradecimiento a toda mi familia (abuelos, tíos, primos), amigos que ya forman parte de mi familia y mi familia política. Quiero hacer especial mención a mi madre y hermano, por ser siempre el apoyo que he necesitado en la vida. A mi marido Raúl, por su apoyo y confianza, por acompañarme en cada proyecto y en el mejor que hemos podido hacer juntos que es nuestra hija. A ti Valeria, por tu amor incondicional.

A todos vosotros gracias.

CORRELACIÓN CLÍNICO-HISTOLÓGICA EN ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES. ESTUDIOS DE LA BIOPSIA TEMPORAL

RESUMEN

Introducción: La arteritis de células gigantes (ACG) es una vasculitis de medianos y grandes vasos que afecta predominantemente a mayores de 50 años. El gold standard del diagnóstico es la biopsia de arteria temporal (BAT), aunque en los últimos años se han realizado estudios con el fin de ayudar en el enfoque diagnóstico mediante técnicas de imagen (ecografía, PET).

Objetivo: Establecer las diferencias entre las manifestaciones clínicas de pacientes con ACG con biopsia probada (criterios clásicos) y aquellos pacientes con diagnóstico de ACG (por criterios clínicos) con biopsia negativa, buscando la correlación clínica con los cambios histológicos de la arteria temporal, detectando cambios incipientes que podrían apoyar el diagnóstico de forma precoz y en las fases iniciales, por lo que tendría mejor pronóstico.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo, revisando las muestras de anatomía patológica de biopsia de arteria temporal registradas entre el 1 de enero de 2000 y del 31 de diciembre de 2015, en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, un total de 336 BAT. Se revisaron todas las muestras de anatomía patológica, en busca de cambios o alteraciones histológicas. Se descartaron 16 por no cumplir criterios de inclusión.

Resultados: Se revisaron 320 BAT, de las cuales 99 pacientes (33%) presentaban alteraciones histológicas típicas de BAT. De las biopsias negativas se revisaron los pacientes con diagnóstico de ACG (n=106, 33%), a los que se les aplicamos los criterios de clasificación ACR de 1990 para diagnóstico de ACG, resultando un grupo de 73 pacientes (22,8%) con diagnóstico de ACG por criterios clínicos. Se analizó un tercer grupo de estudio, de los pacientes con biopsias negativas con alteraciones histológicas limitadas a la adventicia, que resultaron ser un total de 21 (6,6%). La edad media de los grupos fue similar $75,8 \pm 8,6$ a $78 \pm 6,28$. Se confirma el aumento de riesgo en mujeres, con una proporción 3:1 en el grupo de BAT negativas, estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La hipertensión arterial es el antecedente más frecuente en los 3 grupos, asociándose a un aumento de riesgo de ACG con BAT positiva (OD: 1,18, IC 95% 0,692-2,035; $p = 0,049$). Las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con diagnóstico de ACG (histológica o clínicamente) ha sido la cefalea (86,9 y 95,9% respectivamente, $p = 0,066$) y en el grupo de BAT con inflamación localizada a la adventicia el síndrome constitucional (66,6%, $p > 0,05$). La polimialgia reumática fue más frecuente en los grupos de BAT negativa ($p < 0,05$). No se logró establecer un patrón clínico-analítico en relación con la inflamación localizada en la adventicia.

Conclusiones: No es posible establecer un patrón clínico de los pacientes con infiltración localizada a pequeños vasos con este estudio, si se ha demostrado que la PMR se asocia a BAT negativa. Se necesitan estudios con una muestra superior y para poder alcanzar un valor estadísticamente significativo.

PALABRAS CLAVE

Arteritis de células gigantes, arteritis de la temporal, biopsia de arteria temporal

ABREVIATURAS

ACG	Arteritis de células gigantes
ACR	Acrónimo del inglés “American College of Rheumatology”
AngioRM	Angiografía por resonancia magnética
AT	Arteria temporal
BAT	Biopsia de arteria temporal
CD	Cúmulos de diferenciación (acrónimo del inglés “cluster of differentiation”)
CHUS	Complejo Universitario Hospitalario de Santiago de Compostela
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
Cols.	Colaboradores
EULAR	Acrónimo del inglés “European League against Rheumatism”
FAL	Fosfatasa alcalina
FAME	Fármaco modificador de la enfermedad.
FAMEb	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos
FAMEsc	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales
(18)FDG- PET/TC	Tomografía computarizada con emisión de positrones marcada con marcada con 18F-fluorodesoxiglucosa
FR	Factor Reumatoide
GC	Glucocorticoide
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
GGT	Gamma-glutamil transferasa
GOT	Glutámico oxalacético transaminasa
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica
GWAS	Estudio de asociación del genoma completo
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo intercuartílico
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular 1
I-JAK	Inhibidor de la vía Janus kinasa
IL	Interleucina
IL17A	Interleucina 17A
INF- γ	Interferón-gamma
MTX	Metotrexato
NOIA	Neuropatía óptica isquémica anterior
OR	Odds ratio
P4HA2	Subunidad alfa-2 de prolil 4-hidroxilasa

PCR	Proteína C reactiva
PET	Tomografía por emisión de positrones
PMR	Polimialgia reumática
PTPN22	Proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22
RMN	Resonancia magnética
SCA	Síndrome coronario agudo
TCZ	Tocilizumab
Th	Células colaboradoras (acrónimo del inglés de “T helper”)
TLR-4	Receptores (acrónimo del inglés de “Toll-like 4”)
TNF	Factor de Necrosis tumoral
TSH	Hormona estimulante del tiroides
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VSG	Velocidad de sedimentación globular
VVZ	Virus varicela zoster

ÍNDICE

ÍNDICE.....	7
1. INTRODUCCIÓN	10
1.1 CONCEPTO.....	10
1.2 HISTORIA	11
1.3 EPIDEMIOLOGÍA	12
1.4 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA	13
1.5 CLÍNICA	16
1.5.1 <i>Características Clínicas</i>	16
1.5.2 <i>Manifestaciones craneales</i>	16
1.5.2.1 Cefalea	16
1.5.2.2 Sensibilidad del cuero cabelludo	16
1.5.2.3 Claudicación mandibular	17
1.5.2.4 Manifestaciones visuales	17
1.5.2.5 Otras manifestaciones.....	18
1.5.3 <i>Síntomas inespecíficos</i>	18
1.5.3.1 Fiebre.....	18
1.5.3.2 Anorexia y la pérdida de peso.....	19
1.5.4 <i>Manifestaciones musculoesqueléticas</i>	19
1.5.5 <i>Accidentes cerebrovasculares</i>	19
1.5.6 <i>Afectación de grandes vasos</i>	19
1.5.6.1 Aneurisma aórtico.....	20
1.5.6.2 Disección aórtica.....	20
1.5.6.3 Otra afectación de las arterias grandes	20
1.5.6.4 Síntomas atípicos	20
1.6 ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS.....	20
1.6.1 <i>Anatomía patológica</i>	20
1.6.2 <i>Pruebas de imagen</i>	24
1.6.2.1 Ecografía de arteria temporal.....	25
1.6.2.2 Tomografía por emisión de positrones (PET).....	25
1.6.2.3 Otras técnicas de imagen:	26
1.6.3 <i>Pruebas analíticas</i>	26
1.6.3.1 Anomalías hematológicas	26
1.6.3.2 Velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva	27
1.6.3.3 Otras alteraciones analíticas.....	27
1.7 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	27
1.7.1 <i>Criterios ACR 1990</i>	28
1.7.2 <i>Criterios ACR/EULAR</i>	28
1.7.3 <i>Diagnóstico diferencial</i>	28
1.8 TRATAMIENTO	29
1.8.1 <i>Tratamiento inicial</i>	29
1.8.2 <i>Tratamiento posterior</i>	30
1.8.3 <i>Tratamiento en recaídas</i>	31
1.8.4 <i>Tratamiento antiagregante</i>	31
2 OBJETIVOS E HIPOTESIS	33
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	33
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	33
2.3 HIPÓTESIS	34
3 MATERIALES Y MÉTODOS	36
3.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES	36
3.1.1 <i>Criterios de inclusión</i>	36
3.1.2 <i>Criterios de exclusión</i>	36
3.1.3 <i>Población accesible</i>	36
3.1.4 <i>Reclutamiento</i>	36
3.2 VARIABLES Y MEDICIONES.....	37

3.2.1	<i>Variable principal del estudio</i>	37
3.2.2	<i>Variables descriptivas</i>	37
3.2.3	<i>Variables de confusión</i>	38
3.2.4	<i>Definición de variables descriptivas</i>	38
3.3	RECOGIDA DE DATOS	40
3.3.1	<i>Codificación</i>	41
3.4	ASPECTOS ÉTICOS	41
3.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	42
3.5.1	<i>Análisis descriptivo y bivariable</i>	42
3.5.2	<i>Análisis de asociación</i>	42
4	RESULTADOS	44
4.1	PACIENTES	45
4.1.1	<i>Análisis descriptivo</i>	46
4.1.2	<i>Análisis bivariante:</i>	51
4.1.2.1	Diagnóstico de ACG con biopsia positiva o por criterios clínicos ACR de 1990	51
4.1.2.2	Pacientes con biopsia positiva clásica y biopsia con alteraciones localizadas en la adventicia	57
4.1.2.3	Diferencias entre biopsia positiva clásica y biopsia con alteraciones localizadas en la adventicia.....	63
4.1.3	<i>Análisis de asociación:</i>	68
4.1.3.1	ACG con biopsia confirmada vs no diagnóstico de ACG	68
4.1.3.2	Diagnóstico de ACG por criterios ACR de 1990 frente a ACG con biopsia confirmada	68
4.1.3.3	Biopsia con inflamación de pequeños vasos frente a ACG con biopsia confirmada	69
4.1.3.4	Biopsia con inflamación de pequeños vasos frente a ACG por criterios ACR de 1990.....	70
5	DISCUSIÓN	73
6	CONCLUSIONES	77
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
	ÍNDICE DE TABLAS	88
	ÍNDICE DE FIGURAS	88
	ÍNDICE DE GRÁFICAS	88

INTRODUCCIÓN

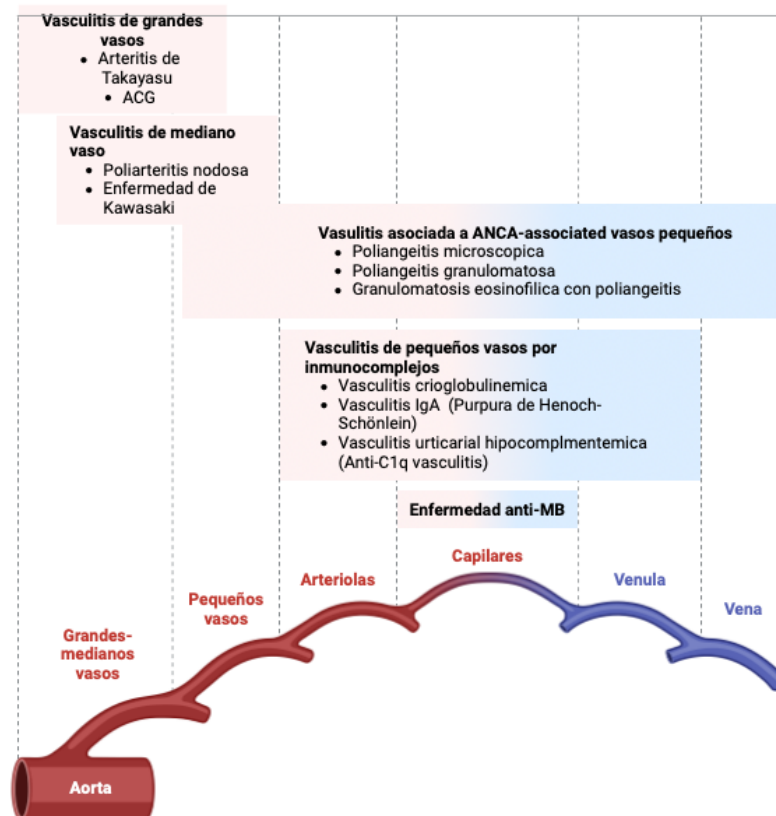
1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONCEPTO

La Arteritis de Células Gigantes (ACG) conocida a lo largo de los años como enfermedad de Horton, arteritis craneal, arteritis temporal, arteritis granulomatosa, arteritis senil o polimialgia arterítica, términos utilizados que destacaban las características de la enfermedad o el nombre propio de quien la describía.¹ Es la vasculitis sistémica más frecuente en adultos,² con una afectación casi exclusiva en personas mayores de 50 años, destacando un pico de incidencia entre los 70-79 años³.

La terminología adoptada en la Conferencia de Consenso Internacional de Chapel Hill en 2012 para la nomenclatura de las vasculitis (Figura 1), mantiene la clasificación de la ACG como en la conferencia previa de 1994, y la clasifica como vasculitis de grandes vasos^{4,5}, junto con la Arteritis de Takayasu, con la que comparte características histopatológicas. Aunque se clasifique de esta forma, también afecta a vasos de mediano calibre, dando lugar a un amplio espectro de manifestaciones clínicas⁶.

Figura 1. Esquema clasificación vasculitis Chapel Hill



Clasificación de vasculitis adoptada en la Conferencia de Consenso de Chapell Hill según el tamaño del vaso afectado. Imagen de adaptada con el permiso de Biorender.

Estudios en población Gallega⁷, sugieren que el espectro clínico de la arteritis de células gigantes es distinto en pacientes con ACG con biopsia de arteria temporal (BAT) probada clásica con respecto a aquellos en los que la biopsia es negativa y se diagnostican de ACG por

criterios clínicos. Los pacientes con BAT positiva típica presentan manifestaciones craneales, destacando mayor frecuencia y severidad de eventos isquémicos graves, especialmente complicaciones visuales y ceguera. Por otra parte, los pacientes con afectación predominante de grandes vasos, habitualmente carecen de manifestaciones craneales, presentando síntomas inespecíficos y biopsia de arteria temporal negativa, estos pacientes suelen ser más jóvenes y padecer polimialgia reumática (PMR) con mayor frecuencia que aquellos con un patrón clásico de ACG craneal⁸. Finalmente, se ha descrito otro grupo de pacientes, con características superpuestas de manifestaciones craneales y enfermedad de grandes vasos^{9,10}.

1.2 HISTORIA

A través de las obras de arte se puede apreciar indicios de la presencia de arteritis de células gigantes en épocas anteriores, como por ejemplo en la tumba egipcia de Pa-Aton-Em-Heb que data del 1350 a.C. en la que se identifica el tallado un arpista ciego y con unas arterias temporales muy marcadas. En el siglo X un oculista de Bagdad en su libro de notas hace una descripción de una arteritis de células gigantes, así como del tratamiento que aplicó con la escisión de estas^{11,12}.

Sir Jonathan Hutchinson, cirujano británico, publica en “Archives of Surgery” en 1890, el caso de un paciente de más de 80 años que consulta por dolor de cabeza que le impedía ponerse el sombrero. Hutchinson describe la presencia de inflamación e hinchazón en las arterias temporales, con disminución del pulso. Lo denomina “arteritis trombótica de los ancianos”, sin poder establecer una causa, al no realizar estudio histológico.

“I was asked to see him because, as I was told, he had red " streaks on his head " which were painful and prevented his wearing his hat. As I have said, he was bald, and his scalp was thin. The “red streaks” proved, on examination, to be his temporal arteries, which on both sides were found to be inflamed and swollen During the first week that he was under my observation pulsation could be feebly detected in the affected vessels, but it finally ceased ; the redness then subsided, and the vessels were left impervious cords. At no time was any gangrene of the skin of the scalp threatened. The old gentleman lived, I believe, several years after this without any other manifestation of arterial disease”¹³

Durante décadas no constan publicaciones que hagan alusión a ACG, pero en el año 1931, Bayard Taylor Horton recoge los datos de una paciente con cefalea e hipersensibilidad del cuero cabelludo, pérdida de peso, fiebre y sudores nocturnos, en la que describe sensibilidad al tacto de la arteria temporal (AT), así como engrosamiento de las mismas, lo que las hacía visibles y palpables, asociando anemia y aumento de velocidad de sedimentación globular. Horton y otros facultativos de la Clínica Mayo, presentan en una reunión en diciembre de 1932¹ este caso y el de otro paciente de características similares (en un varón), informando de una nueva forma de arteritis de vasos temporales¹⁴, pero no fue reconocida como enfermedad hasta 1946. Gilmour sugirió la presencia de células gigantes en la histología como característica de la enfermedad, motivo por el que la denominó “arteritis crónica de células gigantes”¹⁵.

A partir de entonces la ACG se volvió más común en la literatura, Horton continuó con la investigación de la misma, dando su nombre a dicha patología, contando con una serie de 99

pacientes. Kilbourne nombra a la enfermedad como arteritis craneal, con el fin de no limitar la afectación a la arteria temporal.¹¹ A lo largo de los años, se han ido añadiendo al cuadro clínico nuevas manifestaciones asociadas, así como la búsqueda de la posible etiopatogenia, factores desencadenantes y de un tratamiento eficaz para la misma.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

La arteritis de células gigantes (ACG) es la vasculitis sistémica más frecuente, con una incidencia que varía según las diferentes poblaciones a estudio y los criterios utilizados para el diagnóstico, por lo hay estimaciones de 0,34 (en Hong Kong) hasta los 76,6 (Dinamarca) casos por cada 100.000 personas mayores de 50 años¹⁶⁻²³. En Europa la incidencia muestra un marcado gradiente norte-sur, en los estudios realizados en España (en la provincia de Lugo) la incidencia era de 10,2/100000 habitantes mayores de 50 años, calculada en pacientes con BAT positiva^{16,21}.

El origen étnico es un factor de riesgo importante, existe una prevalencia particularmente alta entre las personas de ascendencia escandinava^{14,17,24} quienes registran las tasas más altas, tanto en el norte de Europa como en los Estados Unidos (estudios en el condado de Olmsted, Minnesota, población con descendientes escandinavos y del norte de Europa), lo que sugiere un riesgo genético compartido entre estas poblaciones. Recientemente se ha publicado un meta-análisis de incidencia de ACG, clasificando los estudios en varias áreas geográficas en la que Europa presenta una incidencia de 7,26 por cada 100000 habitantes mayores de 50 años. En centro y sur de América, África y Asia Oriental se registran las tasas más bajas, sin embargo, los datos epidemiológicos formales en estas poblaciones son limitados. Li y cols. evaluaron la incidencia de ACG desde el inicio de registros bibliográficos hasta el año 2019, registrando disminución de la incidencia combinada con el tiempo a nivel mundial, destacando a Escandinavia con la mayor tasa de incidencia decreciente, dato que podría estar influido por la migración²⁵.

La ACG es una patología casi exclusiva en personas de más de 50 años, incrementada en raza caucásica^{16,17,20,26}, con una incidencia que aumenta con la edad, alcanzando un pico máximo en la octava década de vida con un aumento del riesgo de más de 40 veces en comparación con personas de 50-59 años^{3,27}. En este sentido, en el noroeste de España, la incidencia de ACG aumentó drásticamente hasta los 80 años y luego disminuyó lentamente¹⁶. Dado el progresivo envejecimiento de la población gallega, esta vasculitis será cada vez más prevalente en nuestro medio.

Es más frecuente en mujeres que en varones con una proporción de 3:1 en el norte de Europa, observando una menor proporción de mujeres con respecto a hombres en los países del Mediterráneo^{3,17,20,27-29}. Se ha estimado el riesgo de desarrollar ACG a lo largo de la vida en Estados Unidos en aproximadamente el 1% en mujeres y el 0,5 % en hombres³⁰. La ACG con afectación de grandes vasos es más frecuente en mujeres jóvenes, que la afectación craneal^{9,30}.

Los estudios de autopsia sugieren que la ACG es más frecuente que los datos que tenemos de epidemiología. Östberg describe casos de arteritis realizando estudio histológico de arteria temporal y aorta, en el 1,6 % de los 889 casos post mortem que se revisaron³¹.

La mayoría de los estudios han encontrado que la esperanza de vida en ACG no se reduce, o presenta tasas de mortalidad ligeramente superior a la población general, con la excepción de un subconjunto de pacientes que desarrollan complicaciones severas de grandes vasos relacionadas con aneurisma aórtico u otras causas cardiovasculares. Sin embargo si asocia un aumento de morbilidad relacionada con los eventos isquémicos³².

1.4 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología y patogénesis de la arteritis de células gigantes aún no se conocen completamente. Las diferencias geográficas y étnicas de la ACG, así como la agregación familiar, sugieren una implicación genética, aunque también parece que existen factores ambientales, estacionales o cíclicos en la patogénesis de la ACG³³. Se ha planteado incluso riesgo en relación con la exposición a la radiación solar o un posible mecanismo protector con el embarazo, pero con resultados controvertidos que no son concluyentes.

Se ha confirmado una fuerte asociación entre ACG y variantes genéticas en la región del complejo mayor de histocompatibilidad, tipo II y otros polimorfismos genéticos. La presencia de los alelos HLA-DRB1*04 (alelos DRB1* 0401 y DRB1* 0404) presente en el 40-60% de los casos, se asocia con el desarrollo de ACG, resistencia al tratamiento con corticoides y mayor riesgo de manifestaciones visuales³⁴⁻³⁷. Otros estudios han descrito vínculos entre ACG y los genes que codifican citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y sus receptores, moléculas asociadas a la función endotelial como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), reguladores de la inmunidad innata como el receptor toll 4 (TLR-4) y reguladores de la inmunidad adaptativa como la proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22 (PTPN22).³⁸⁻⁴⁰

El vínculo conocido con el alelo HLA-DRB1*04 fue confirmado mediante un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) en el año 2017, encontrando también asociaciones con genes clave de la respuesta inmune como PTPN22 e interleucina 17A (IL17A)³⁹. También identificó otros dos polimorfismos genéticos no HLA, variantes dentro de genes que codifican el plasminógeno (PLG) y una isoforma de la subunidad alfa del colágeno prolil 4-hidroxilasa (P4HA2) clave para la biosíntesis del colágeno.

Se han sugerido factores de susceptibilidad comunes para ACG y enfermedad de Takayasu, dentro de los locus IL12B, implicada en la inducción de citocinas de las células Th1 y Th17⁴¹. Variantes del CMH tipo I se han relacionado con enfermedad de Takayasu consistente en una herencia HLA B (HLA B*52:01), incitando a continuar con la búsqueda de otras implicaciones genéticas de la ACG. Se ha establecido una posible implicación de la variante del CMH-I, HLA-B*15:01, apoyaría el papel de la inmunidad adaptativa y el concepto de que la ACG puede ser una enfermedad desencadenada por antígenos, tal y como se confirma con el estudio de Carmona^{36,39,42}. Kushimoto y cols. evaluaron 40 pacientes japoneses mayores de 50 años que fueron categorizados como vasculitis de grandes vasos de inicio en la edad avanzada con lesiones vasculares difusas similares a las encontradas en ACG extracraneal, y encontraron la presencia del alelo HLA-B*52 positivos⁴³. En España sin embargo no se pudo demostrar una mayor prevalencia del alelo HLA-B*52 en pacientes españoles con ACG extracraneal, pero si se encontró que la presencia de HLA-B*15:01 y HLA-DRB1*04:01 aumenta el riesgo de desarrollar ACG con afectación tanto craneal como extracraneal en población española⁴⁴.

Diferentes estudios apuntan hacia la posible implicación de agentes infecciosos como desencadenante de ACG. Se observó una incidencia con patrón cíclico en los estudios realizados en Minnesota describiendo picos cada 7-10 años, o variaciones estacionales que varían según la localización geográfica a estudio en Francia, Escocia, Suecia o Israel. Se ha descrito un aumento de incidencia de PMR y ACG coincidiendo con picos epidémicos de *Mycoplasma pneumoniae*, Parvovirus B19 y *Chlamydia pneumoniae*^{45,46}. También se ha relacionado la ACG con infecciones por el virus parainfluenza tipo 1. Estudios recientes indican un vínculo con la infección por el virus varicela zóster (VVZ)/y aumento de incidencia de ACG en relación con la vacuna de VVZ lo que apoya la hipótesis de una causa infecciosa de la ACG⁴⁷. Sin embargo, no se ha podido demostrar con pruebas serológicas, PCR o inmunotinción de BAT dicha implicación.^{18,48} Otros factores o comorbilidades previas del paciente, como la hipertensión arterial o el tabaquismo podrían perfilar alteraciones en el desarrollo de ACG, con mayor riesgo de complicaciones isquémicas.¹⁸

En resumen, se trata de una enfermedad que se da en individuos susceptibles genéticamente, pero se desconoce la causa que desencadena la activación del sistema inmunológico. Los aumentos periódicos de la incidencia observados en algunos estudios epidemiológicos sugieren un papel de los factores ambientales²⁷.

La sospecha de etiología infecciosa como desencadenante no ha logrado demostrar una relación causa-efecto hasta la fecha^{35,49-52}. Los estudios inmunológicos sugieren, en el origen de la reacción inflamatoria que conduce a las características patológicas típicas de la arteritis de células gigantes, la existencia de un antígeno desencadenante de naturaleza desconocida que activa las células T en la pared arterial.

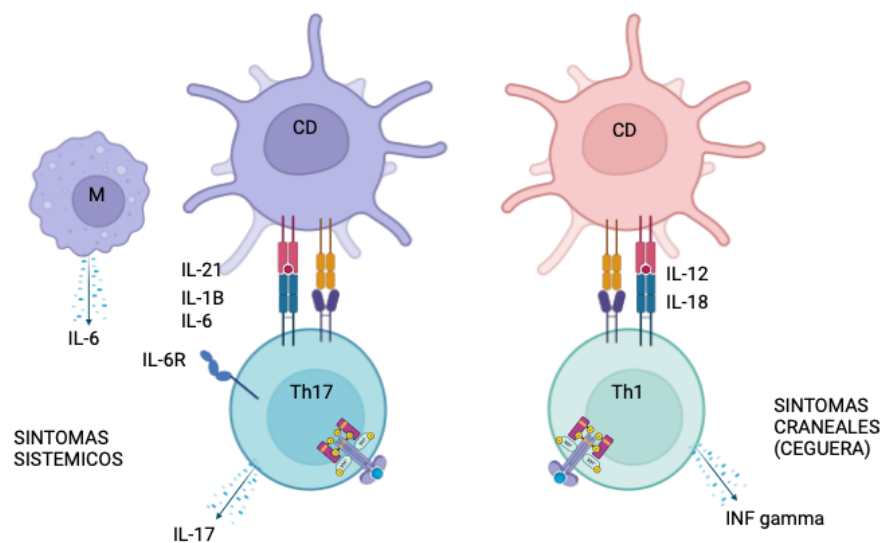
Tras la activación de células dendríticas que expresan receptores Toll-like 4 (TLR-4) se pondría en marcha la inmunidad innata en la adventicia, iniciando un proceso inflamatorio mediado por linfocitos T y macrófagos, que liberan citocinas proinflamatorias causantes de la respuesta inflamatoria sistémica. Por otro lado, se desarrolla una hiperplasia de la íntima por el reclutamiento y la activación de linfocitos T, con disminución de la luz vascular, responsable de los eventos isquémicos⁵³.

Los macrófagos liberan citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6) en la adventicia, contribuyen al daño de la pared arterial liberando metaloproteinasas y óxido nítrico en las capas media e íntima. Los mecanismos reparadores, a través del infiltrado de células mononucleares y células gigantes multinucleadas, así como la liberación de factores de crecimiento, darán lugar a la degradación e hiperplasia de la lámina interna. Todos estos procesos, desencadenan las alteraciones histopatológicas típicas de la ACG.

Las células dendríticas diferenciadas expresan CD83 y CD86 y liberan interleucina (IL)-8, reclutando células T CD4, además liberan citocinas para la diferenciación de dichos linfocitos. Por un lado, la IL-12 y la IL-18 producidas por las células dendríticas estimulan la diferenciación Th1. Por otro lado, la IL-1-beta, la IL-6 y la IL-21, promueven la diferenciación Th17, que es mantenida por la IL-23. IL-12 e IL-23 comparten una subunidad común IL-12/23p40 expresada en ACG en niveles bajos. Por el contrario, la subunidad IL-23p19 se expresa fuertemente y puede tener una función proinflamatoria independiente en la ACG. En las lesiones de ACG se pueden detectar citoquinas adicionales que sugieren una diversidad más

amplia de subconjuntos de células T pero aún no está claro el papel que desempeñan. Estos linfocitos activados, intervienen en vías independientes. Por una parte, las células Th1 liberan interferón-gamma (INF- γ) para actuar sobre macrófagos, células citotóxicas y endoteliales. Por otra parte, los Th17 expresa IL-17, modulando células endoteliales, del músculo liso vascular, fibroblastos y células estromales de la médula ósea. Las diferencias existentes entre ambas respuestas inmunes, así como el distinto comportamiento mostrado ante el tratamiento glucocorticoide, sugieren la posibilidad de dos vías diferentes que constituyen distintos componentes de la enfermedad, desencadenados por antígenos diferentes. Mientras que la IL-1 y la IL-6 están implicadas en la patogenia de la ACG y de la PMR, el interferón (IFN)- γ parece tener un papel diferencial en la ACG. La expresión del IFN- γ , observada en hasta el 70% de las biopsias de arteria temporal de pacientes con ACG, no ha sido hallada en las biopsias temporales de pacientes con PMR aislada. Existe además un aumento de la transcripción del IFN- γ en pacientes con síntomas isquémicos craneales, relación que podría explicarse por una posible implicación del IFN- γ en la hiperplasia de la íntima a través de su influencia en diferentes tipos celulares incluyendo las células gigantes. Diferentes estudios sugieren que la ACG presenta subgrupos clínicos, en función de las diferentes citocinas inflamatorias que expresen. Si predomina IL-6 tienen más probabilidad de sufrir manifestaciones inflamatorias, fiebre y síntomas generales, con menor riesgo de pérdida visual y complicaciones isquémicas. Por el contrario, los pacientes con niveles más altos de IFN- γ se relaciona con mayor riesgo de ceguera y afectación de los grandes vasos, y mayor refractariedad al tratamiento (Figura 2).⁵⁴

Figura 2. Subgrupos clínicos en relación con las citocinas inflamatorias, inmunidad adaptativa ACG



Las CD reclutan células T CD4 para diferenciarlas. Por una parte, IL-21, IL1 beta e IL-6 promueven la diferenciación de Th17, esta libera IL-17. Por otra parte, las CD liberan IL-12 e IL-18 para activar Th1, que a su vez libera INF gamma, que se asocia con aumento de riesgo de síntomas craneales. CD: célula dendrítica, M: macrófago, Th17: linfocito T helper, INF gamma: interferon gamma, IL: interleucina. Imagen adaptada con el permiso Biorender.

Los factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), los factores de crecimiento de fibroblastos y los factores de crecimiento derivados de plaquetas, producidos principalmente por macrófagos, inducen la neovascularización y amplifican la inflamación vascular al proporcionar nuevas entradas a través de las cuales se acumularán

leucocitos adicionales invaden la pared del vaso y satisfacen las demandas metabólicas del proceso inflamatorio. VEGF induce la expresión de las células endoteliales de los vasa vasorum y puede desencadenar la diferenciación de linfocitos T. Curiosamente, en el contexto de la inflamación vascular, la angiogénesis puede tener un papel compensador en la prevención de la isquemia, y una fuerte respuesta angiogénica se asocia con una reducción de las complicaciones isquémicas neurooftálmicas.

1.5 CLÍNICA

1.5.1 Características Clínicas

La presentación clínica habitual de la ACG suele ser subaguda, pero en ocasiones puede debutar de forma brusca. La mayoría de las manifestaciones clínicas son inespecíficas, pero hay síntomas con peculiaridades sugestivas de la ACG. Las manifestaciones clásicas (descritas ya por B.T. Horton) son la cefalea, claudicación mandibular y manifestaciones visuales, síntomas que denominamos craneales. En la actualidad, tras nuevas investigaciones y técnicas diagnósticas se ha podido identificar un patrón de la enfermedad con afectación predominante por vasos extracraneales. Ambos cuadros clínicos pueden solaparse en algunas ocasiones.

1.5.2 Manifestaciones craneales

Son los síntomas que se producen por la afectación de las ramas de la arteria carótida externa e interna. La cefalea, hipersensibilidad al tacto del cuero cabelludo o la claudicación mandibular, se deben a afectación de las ramas derivadas de la carótida externa. Por otra parte, el desarrollo de manifestaciones isquémicas visuales, como la neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA), se producen por el daño de las ramas de la arteria carótida interna.⁵⁵⁻⁵⁷

1.5.2.1 Cefalea

Es la manifestación clínica más frecuente y típica, ocurre en más del 75% de los pacientes con ACG, aunque sus características pueden ser variadas, desde una cefalea leve a necesidad de valoración médica urgente por intensidad de la misma, inclusive pueden desaparecer previo al inicio del tratamiento. Es representativo de esta patología el debut reciente de la misma que los pacientes describen como distinta a las cefaleas anteriores. La localización clásica bitemporal u holocraneal, pero también puede ser occipital. Es el único síntoma que se incluye en los criterios diagnósticos ACR de 1990. En la exploración física se puede observar engrosamiento de las arterias temporales, en ocasiones sensibles al tacto y con alteraciones en el pulso arterial de las mismas (Figura 3).^{55,58-60}

1.5.2.2 Sensibilidad del cuero cabelludo

Síntoma característico de ACG en el que presentan dolor en el cuero cabelludo con hipersensibilidad al tacto, describiendo dolor al peinarse.

1.5.2.3 Claudicación mandibular

Presente en el 40% de los pacientes con ACG, se debe a la afectación por isquemia de los músculos maseteros. Se refiere al dolor en la articulación temporo-mandibular en relación con la masticación, que cede con el reposo. En ocasiones puede afectar a la deglución. Si el estrechamiento arterial es muy marcado se puede producir gangrena del cuero cabelludo o de la lengua.⁶¹

Figura 3. Paciente con arteritis de células gigantes



Paciente con ACG, arteria temporal engrosada. Imagen de autoría propia, con la autorización del paciente para su uso.

1.5.2.4 Manifestaciones visuales

Las manifestaciones visuales son frecuentes, ocurren más del 50% de los pacientes, especialmente la amaurosis fugax y la diplopia. La complicación más preocupante es la ceguera, reportada por primera vez en 1937 por Horton, puede ocurrir en hasta un 10% de los pacientes con ACG. Es necesario un diagnóstico y tratamiento precoz para evitar la ceguera irreversible de la ACG, ya que se puede presentar de forma indolora y repentina, parcial o completa, pudiendo afectar de forma unilateral o bilateral. Por ello, es importante prestar atención al síntoma inicial que habitualmente es la pérdida visual transitoria o amaurosis fugax o la diplopía. En la mayoría de los casos se debe a una neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA), que tiene lugar por afectación de las arterias ciliares posteriores, que son ramas de la arteria oftálmica que a su vez proceden de la arteria carótida interna. Otras lesiones menos frecuentes que también pueden desencadenar en ceguera o pérdida visual en ACG son: la oclusión de la arteria central de la retina, la neuropatía óptica isquémica posterior o el accidente

cerebrovascular (infarto del lóbulo occipital resultante de una lesión en la circulación vertebrobasilar).⁶²⁻⁶⁵

El 10% de las manifestaciones visuales se deben a diplopía que se produce por los trastornos de la motilidad extraocular, normalmente transitoria, que puede ser el resultado de la isquemia en casi cualquier parte del sistema oculomotor, incluido el tronco encefálico, los nervios oculomotores y los propios músculos extraoculares.

El síndrome de Charles Bonnet es una presentación clínica rara en la ACG, que consiste en alucinaciones visuales por lesiones en las vías visuales periféricas o centrales, sin patología psiquiátrica asociada.⁶⁶

Ocasionalmente se ha informado en la ACG proptosis con pseudotumor o sola. También se han notificado infarto orbitario con isquemia de todas las estructuras orbitarias, síndrome del ápice orbitario o equimosis periorbitaria.

1.5.2.5 Otras manifestaciones

Menos frecuentes, pero síntomas que están descritos son el dolor facial o dental, glositis, necrosis de la lengua, carotidinia, disfunción audiovestibular con clínica variable (tinnitus, hipoacusia, vértigo) y síntomas del tracto respiratorio superior (tos, disfonía, odinofagia).

1.5.3 Síntomas inespecíficos

La ACG con manifestaciones extracraneales puras, suele presentarse en pacientes más jóvenes con sintomatología inespecífica (fiebre, astenia, pérdida de peso, anorexia) y de mayor duración, asociado a cuadros de polimialgia reumática. Posiblemente la incidencia de este fenotipo de presentación esté subestimada en estudios antiguos. Se ha observado en varios estudios que estos pacientes tienen menor riesgo de desarrollo de complicaciones isquémicas craneales y oftalmológicas. Sin embargo, los síntomas son más refractarios al tratamiento y presentan mayor número de recaídas. En este grupo de pacientes la biopsia de arteria temporal suele ser negativa, dificultando el diagnóstico y por tanto retrasando el tratamiento, lo que puede producir graves complicaciones como el desarrollo de aneurismas, estenosis y disección aórtica. Para el diagnóstico son necesarias las pruebas de imagen.^{10,67}

1.5.3.1 Fiebre

La fiebre se presenta en prácticamente la mitad de los pacientes con ACG, con una media de 38°C, siendo la causa de fiebre de origen desconocido en aproximadamente un 15% de los casos en adultos mayores. En algunas ocasiones puede superar los 39°C, interpretando el cuadro clínico como proceso infeccioso de forma errónea.⁶⁸

1.5.3.2 Anorexia y la pérdida de peso

La anorexia suele presentarse en un 35% de pacientes con diagnóstico de ACG y algo más del 40% de los casos presentan pérdida de peso, ambas alteraciones normalmente son leves, pero al igual que el resto de las manifestaciones puede existir algún caso con afectación severa.

1.5.4 Manifestaciones musculoesqueléticas

La más frecuente es la polimialgia reumática, que se debuta en forma de dolor que interfiere en el descanso nocturno y rigidez matinal incapacitante de cinturas escapular (primera localización al debut), pélvica, en el cuello, se presenta en el 40-50% de los pacientes con ACG. Por otra parte, de los pacientes con PMR un 10% desarrollan ACG, estos asocian aumento de riesgo de eventos isquémicos, así como una incidencia más alta de arteriopatía periférica.^{69,70}

Otras manifestaciones musculoesqueléticas menos frecuentes incluyen poliartralgias y mialgias proximales, sinovitis periférica, con algún caso en el que asocia edema en dorso de manos o lumbalgia de ritmo inflamatorio.

1.5.5 Accidentes cerebrovasculares

Aproximadamente el 3% de los pacientes con ACG confirmada mediante una biopsia de la arteria temporal desarrollan accidentes cerebrovasculares en el período de tiempo entre el inicio de los síntomas de la enfermedad y 4 semanas después del comienzo de la terapia con glucocorticoides. Los accidentes cerebrovasculares que se producen en ese momento son más comunes en el territorio vertebrobasilar que en el territorio carotideo.

Es posible la afectación vascular de los territorios carotideo y vertebrobasilar, pero la frecuencia de este último parece mayor. Se asocian a otros factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial). En algunos casos con el tratamiento corticoideo se ha observado recanalización de arterias vertebrobasilares previamente ocluidas en las pruebas de imagen, pero en otros casos progresa o recidiva.^{71,72}

1.5.6 Afectación de grandes vasos

La enfermedad aneurismática aórtica puede verse en el seguimiento de los pacientes con ACG generalmente como complicación tardía de esta vasculitis. Los aneurismas ocurren con mayor frecuencia en la aorta torácica. La incidencia de aneurisma aórtico y/o disección en Lugo (18.9 por 1000 años-persona en riesgo) fue similar a la reportada en el Condado de Olmsted (18.7 por 1000 años-persona en riesgo). Con menor frecuencia se observan complicaciones debidas a daño vasculítico de grandes vasos que conduce a la estenosis de ramas de la aorta, como la subclavia, la arteria axilar o braquial. Estas complicaciones dan lugar a manifestaciones oclusivas como claudicación de las extremidades y gangrena tisular.^{52,73}

1.5.6.1 Aneurisma aórtico

La incidencia de aneurismas aórticos en la ACG depende de las metodologías utilizadas para la detección y definición de aneurismas, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la ACG y el hallazgo de aneurismas se retrasa en la mayoría de los pacientes, detectándose como complicación tardía de la ACG. La aorta torácica, especialmente la aorta ascendente, se ve afectada con más frecuencia que la aorta abdominal.^{56,74}

Se desconoce si el comportamiento de los aneurismas en la ACG se asemeja o difiere de los aneurismas de otras etiologías, parece que la tasa de crecimiento podría ser más rápida. Las inconsistencias en la clasificación y la recopilación de datos dificultan la asignación de funciones pronósticas.

1.5.6.2 Disección aórtica

La aortitis subclínica o clínica es común en la ACG y puede desempeñar un papel en la disección aórtica y/o la ruptura, ocurren con menos frecuencia. En dos estudios retrospectivos de grandes centros de referencia, se identificó disección o ruptura aórtica en el 1 y el 6 por ciento de todos los pacientes con ACG.⁷³

1.5.6.3 Otra afectación de las arterias grandes

La ACG puede afectar a las arterias subclavias distales al despegue de las arterias vertebrales y extenderse a través de las arterias axilares hasta las arterias braquiales proximales. Pueden desarrollarse hemorragias arteriales, disminución o ausencia de la presión arterial y claudicación en el brazo. La intolerancia al frío de la extremidad afectada es común, pero las ulceraciones digitales explícitas y la gangrena son raras debido a un suministro arterial colateral adecuado. En las imágenes, la afectación arterial de las extremidades superiores en la ACG es característicamente bilateral.

1.5.6.4 Síntomas atípicos

Se han reportado variedad de presentaciones inusuales de ACG, que incluyen lesiones sospechosas como tumorales en mujeres a modo de masa mamaria, ovárica o uterina, que en realidad son arterias y tejidos adyacentes con inflamación granulomatosa. Otras manifestaciones excepcionales son disartria, hipoacusia neurosensorial, isquemia mesentérica o pericarditis.

1.6 ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

1.6.1 Anatomía patológica

La biopsia de la arteria temporal constituye la prueba de confirmación para el diagnóstico de esta vasculitis, siendo el patrón de oro, aunque una BAT negativa no descarta el

diagnóstico de ACG. Las biopsias de la arteria temporal se obtienen bajo anestesia local en un quirófano o sala de procedimientos quirúrgicos, se trata de un procedimiento breve y de bajo riesgo. Varios factores pueden afectar la sensibilidad diagnóstica de la biopsia de la arteria temporal, incluido el carácter discontinuo de los cambios histopatológicos, la bilateralidad del procedimiento de biopsia, la longitud de las muestras y el número de secciones evaluadas. Finalmente, las arterias temporales pueden no estar comprometidas en pacientes con afectación exclusiva de grandes vasos, por lo que presentan una biopsia de la arteria temporal sin alteraciones histológicas.⁷⁵

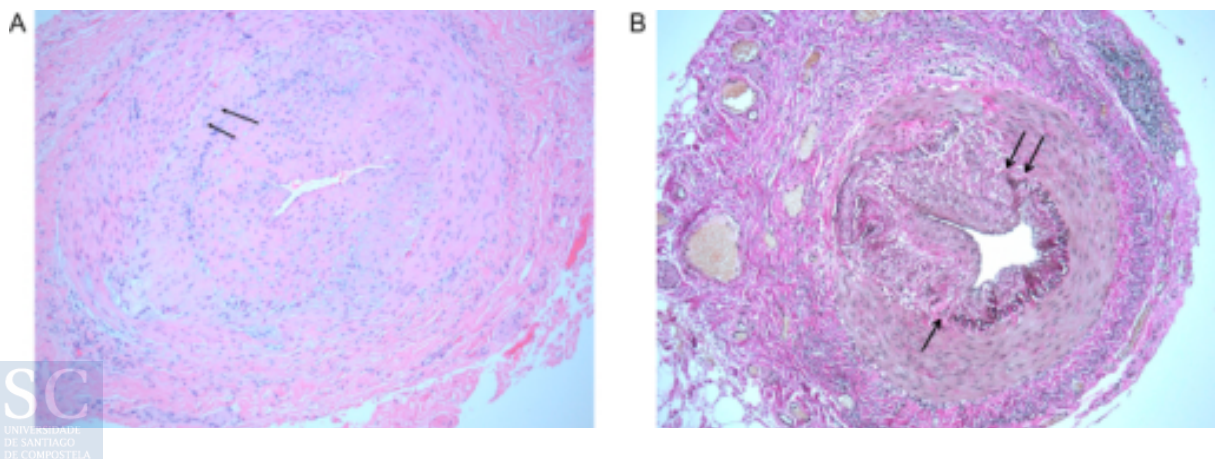
La sensibilidad de la biopsia de la arteria temporal en la mayoría de los estudios oscila entre el 50 y el 95 %, dependiendo de la prevalencia de ACG en la población evaluada, el umbral clínico para considerar el procedimiento y diferencias en la toma de muestras, el procesamiento o la interpretación de la biopsia de la arteria temporal. En un gran metaanálisis que incluyó a 3092 pacientes, se encontró que la sensibilidad diagnóstica de la biopsia de la arteria temporal era del 77,3 % (IC del 95 % 71,8-81,9 %)⁷⁶, lo que proporciona evidencia indirecta de que la biopsia de la arteria temporal no es menos sensible que las imágenes de la arteria temporal.

La lesión inflamatoria se presenta con una distribución focal y segmentaria, debido a esta afectación parcheada, es importante la realización de una biopsia en la que se obtenga al menos 0.5 cm de arteria para disminuir el riesgo de biopsias falsamente negativas^{77,78}, recomendado obtener una muestra de 1-2 cm de longitud. Se ha propuesto la realización de biopsia bilateral, demostrando discordancia entre ambas muestras en varios estudios, en los que se refleja un aumento de la sensibilidad hasta en un 12%.^{75,79-81}

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) recomienda para los pacientes con sospecha de ACG obtener una muestra de biopsia de la arteria temporal dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de los glucocorticoides orales, para maximizar la probabilidad de detectar cambios histopatológicos. Aunque no se recomienda el retraso en el inicio del tratamiento.⁸²

La histología clásica de una biopsia de arteria temporal patológica en paciente con ACG demuestra una rotura de la lámina elastica interna, con infiltrando inflamatorio compuesto por células mononucleares (macrófagos y células T), hiperplasia de la íntima y en un 50% de los casos se observan también células gigantes multinucleadas (Figura 4 Figura 4).⁸³

Figura 4. Biopsia de arteria temporal positiva

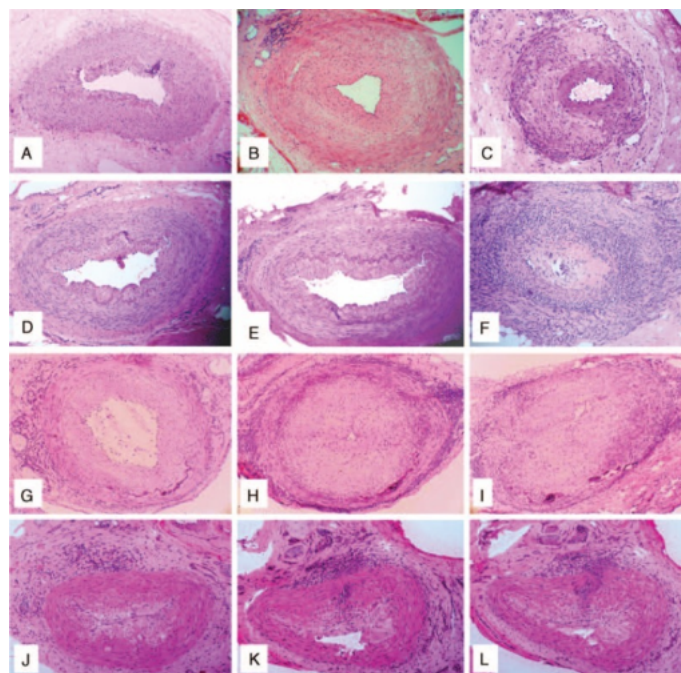


Resultados de la biopsia de la arteria temporal que muestran (A) células gigantes (flechas negras) en una sección teñida con H&E, así como (B) alteración de la lámina elástica interna (flechas negras) en una sección teñida con Verhoeff Van Gieson. Adaptación de *Glaser J, et al.*⁸⁴. Imagen adaptada con Licencia Creative Commons.

Los síntomas y los signos con mayor valor predictivo son los síntomas visuales (pérdida de visión o diplopía), la cefalea de reciente aparición, el dolor preauricular, la claudicación mandibular, una VSG mayor de 50 y la edad mayor de 50 años. Se ha relacionado la presencia de células gigantes con mayor riesgo de manifestaciones visuales graves.⁶⁴

Existen otras alteraciones histológicas en la BAT que han sido motivo de estudio y discordancia desde los años 90 (Figura 5). Disdier y cols. describieron 28 pacientes en los que la biopsia de la arteria temporal reveló vasculitis aislada de vasa vasorum⁸⁵, en estos casos se diagnosticaron 5 pacientes de panarteritis nodosa, 4 pacientes de PMR, y en 2 casos alta sospecha de ACG, el resto de pacientes otros tipos de enfermedades sistémicas, por lo que se asoció la inflamación de los vasa vasorum con un proceso vasculítico sistémico. Se han notificado casos de afectación linfomatosa y arteritis granulomatosa de pequeños vasos que rodean la arteria temporal. Chakrabarty describe en un estudio retrospectivo de BAT, infiltración linfocítica periarterial.⁸⁶

Figura 5. Biopsias de arteria temporal



(A - C) Patrones histológicos en biopsias de la arteria temporal de pacientes con arteritis de células gigantes (ACG). Sección de arteria temporal normal (A). Vasculitis de pequeños vasos que rodean una arteria temporal preservada (B). Patrón de curación (C). (D-L) Coexistencia de diferentes patrones histológicos en cortes consecutivos de una misma biopsia de arteria temporal en diferentes pacientes con ACG: Paciente 1 (D-F): (D) corte normal; (E) inflamación adventicial focal; y (F) afectación panarterítica; Paciente 2 (G-I): (G) infiltrados inflamatorios adventiciales; (H) patrón bicapa concéntrico; y (I) inflamación panarterítica; Paciente 3 (J-L): (J) inflamación adventicial; (K) células inflamatorias que cruzan desde la adventicia hasta la íntima, dejando una capa muscular preservada (patrón bicapa concéntrico); y (L) células que cruzan desde la adventicia hasta la íntima a lo largo de la media en una sección posterior

(infiltración panarterítica focal). Adaptación de Hernández-Rodríguez J, et al.⁸⁷, Imagen adaptada con licencia Creative Commons.

Esteban y cols.⁸⁸ describieron un grupo heterogéneo de vasculitis de vasos pequeños que rodean una arteria temporal preservada, estos autores clasificaron en tres grupos las alteraciones detectadas: vasculitis de vasos pequeños relacionada con ACG, vasculitis necrotizante sistémica que se asoció con poliarteritis nodosa y vasculitis inclasificable. En este mismo estudio también compararon estos grupos con su cohorte con ACG comprobada por biopsia. La necrosis fibrinoide se encontró solo en el subgrupo de vasculitis necrotizante sistémica. Por otra parte, Corcoran y cols. compararon BAT con inflamación perivascular crónica sin evidencia de arteritis temporal con un grupo de BAT sin inflamación, en este caso no había evidencia de vasculitis sistémica.⁸⁹ El estudio concluyó que los pacientes con inflamación aislada de vasos pequeños carecían de diferencias significativas en las variables clínicas y de tratamiento en comparación con los pacientes con BAT negativas, con lo que parecía que la importancia clínica de la inflamación aislada de vasos pequeños fuese algo incierta.

Estudios en población Gallega⁷ sugieren que el espectro clínico de la ACG es distinto en pacientes con ACG con biopsia probada con respecto a aquellos en los que la biopsia es negativa y se diagnostican de ACG por criterios clínicos. En los primeros la frecuencia y severidad de manifestaciones isquémicas graves, en particular la frecuencia de complicaciones visuales y ceguera, es notablemente mayor que en el subgrupo de ACG con biopsia negativa.

En esta línea, en la última década se estudian de nuevo posibles alteraciones histológicas de ACG y se describen la existencia de un subgrupo de pacientes con ACG en los que no se observan los hallazgos histológicos clásicos. En su lugar estos pacientes presentan inflamación que está limitada a la vasa vasorum o a los pequeños vasos periadventiciales. En este sentido, se ha encontrado asociación entre los infiltrados inflamatorios en los vasos pequeños de la adventicia de la arteria temporal y la polimialgia reumática.^{90,91} Sin embargo, la vasculitis de pequeños vasos circundante de arterias temporales normales ha sido descrita en vasculitis necrotizantes, infecciones y tumores. Por ello, se cuestiona si este hallazgo histopatológico puede definir un subconjunto clínico dentro del espectro de las ACG. Por lo tanto, existe controversia sobre si los hallazgos histológicos aislados de vasculitis de la vasa vasorum son una parte del espectro de la ACG. No obstante, un estudio de biopsias de la arteria temporal publicado en 2012, Restuccia y cols. apuntaron que la vasculitis de pequeños vasos periadventiciales y la vasculitis aislada de la vasa vasorum de la arteria temporal deberían ser consideradas como parte del espectro histopatológico de la ACG.⁹²

En relación a la controversia anterior, en una revisión de 354 biopsias de arteria temporal que se consideraron positivas para ACG se clasificaron a los pacientes en 4 categorías según el lugar de inflamación:⁹³

- vasculitis de pequeños vasos, en la que la inflamación se limitaba a pequeños vasos periadventiciales desprovistos de la capa muscular con preservación de la arteria temporal;
- vasculitis de la vasa vasorum, en la que la inflamación se limitaba a los vasa vasorum de la adventicia;

- vasculitis con inflamación limitada a la adventicia, en la que la inflamación se extiende desde una localización perivascular estrictamente a la adventicia que rodea, sin la participación medial;
- vasculitis con inflamación transmural, en la que la inflamación cruza la lámina elástica externa y se extendía a la media.

En este estudio se describe que aquellos casos de ACG con afección de pequeños vasos periadventiciales y la ACG con vasculitis de los vasa vasorum tenían una frecuencia significativamente menor de las manifestaciones craneales, niveles séricos de reactantes de fase aguda más bajos, menor frecuencia de signo del halo ecográfico con Doppler color y una sintomatología sistémica menor que la típica vasculitis con inflamación transmural.

Finalmente, en un estudio más reciente sobre biopsias de arteria temporal negativa, Muratore y cols. no pudieron encontrar hallazgos histológicos que permitiesen diferenciar una ACG con biopsia de arteria temporal negativa de un paciente sin ACG en el que la biopsia fue, lógicamente, también negativa.⁹⁴

Recientemente MacChioni y cols. demostraron una reducción de la mortalidad asociada a inflamación limitada a la adventicia o a los vasa vasorum adventiciales.⁹⁵

En los nuevos criterios 2022 ACR/EULAR no se define unos criterios específicos histológicos. Se consideran datos de arteritis la presencia de células gigantes, infiltrado mononuclear y fragmentación de la lámina elástica interna.⁹⁶

1.6.2 Pruebas de imagen

En los últimos años se han realizado estudios con el fin de ayudar en el enfoque diagnóstico de la ACG mediante técnicas de imagen. El uso de modalidades de imágenes como ecografía, resonancia magnética, tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) ha aumentado constantemente para permitir la evaluación de las arterias craneales y extracraneales, así como la aorta. Estos métodos de imagen modernos han cambiado el papel de la BAT en el diagnóstico de ACG y han reemplazado a la angiografía. Sin embargo, no todas estas herramientas de imágenes se utilizan de manera uniforme en la práctica clínica habitual y existe controversia sobre qué modalidad de imágenes proporciona mejor evaluación de la actividad de la enfermedad y el daño. En enero de 2018, se publicaron las primeras recomendaciones EULAR basadas en evidencia para el uso de las distintas modalidades de imágenes en vasculitis de grandes vasos.⁹⁷

En 2023 se publica una actualización de dichas recomendaciones, tras los nuevos datos obtenidos por publicaciones de estudios sobre imágenes en vasculitis de grandes vasos. En estas nuevas recomendaciones se exponen tres principios generales que incluyen la recomendación de una prueba de imagen precoz para respaldar el diagnóstico, sin que esto implique retrasar el tratamiento; la necesidad de un examen realizado por un especialista capacitado con los medios adecuados y el último principio general ayuda con el diagnóstico, en pacientes con alta sospecha clínica y resultado de imagen positivo, se diagnostica de ACG sin pruebas adicionales, así como se puede descartar el diagnóstico en pacientes con baja sospecha clínica e imagen negativa.⁹⁸ Sin embargo, en los casos que no sea concluyente, son necesarios otros estudios para confirmar el diagnóstico.

Por otra parte, las imágenes no se recomiendan de forma rutinaria para pacientes en remisión clínica y bioquímica.

1.6.2.1 Ecografía de arteria temporal

La ecografía Doppler color se ha propuesto como alternativa a la biopsia en el diagnóstico de la arteritis, siendo incluida en los últimos criterios de clasificación ACR-EULAR de 2022⁹⁶ en el mismo epígrafe que la biopsia, en caso de ser positiva ya no se necesitaría BAT. Sin embargo, es una técnica que requiere de médicos expertos para la realización de la misma, por lo que en ausencia de experiencia amplia en la técnica se recomienda realizar BAT. En el año 1997 Schmidt y cols. describen la existencia de signos característicos de la arteritis temporal que pueden visualizarse mediante ecografía Doppler color, siendo el signo más específico un "halo oscuro", que se interpretaba como secundario a edema de la pared arterial.⁹⁹ En este estudio describen la exploración técnica, realizando la ecografía en plano longitudinal y transversal de las arterias temporales superficiales comunes como las ramas frontal y parietal, para ver si estaban perfundidas, si había un halo alrededor de la luz y usando ecografía Doppler de onda pulsada simultánea si había estenosis.

Recientemente se ha intentado establecer unos parámetros técnicos para la realización de ecografía de forma estandarizada, basada en un consenso de expertos que establecen criterios OMERACT con los que definen el signo de "halo" y los signos de "compresión" como los signos más importantes de la ecografía para el diagnóstico de ACG craneal y extracraneal con un 100% y un 83,3% de concordancia, respectivamente.⁸² Se describe también la utilidad, la reproducibilidad y la sensibilidad al cambio de la ecografía vascular en modo Doppler en manos expertas, de arterias temporales y axilares como herramienta diagnóstica para evitar la BAT temporal.^{82,97,98,100}

Para ello es esencial contar con equipos modernos y de alta calidad. Se recomiendan sondas lineales para arterias supraaórticas, sondas sectoriales o convexas para aorta ascendente y arco aórtico y sondas convexas para aorta abdominal. Es preferible el modo Doppler color.⁹⁷ Se recomienda la ecografía de las arterias temporales y/o axilares como primera prueba de imagen en pacientes con sospecha de ACG predominantemente craneal, siendo el signo de "halo" no compresible el hallazgo ecográfico más sugestivo de ACG. La ecografía se puede utilizar para seguimiento/monitorización a largo plazo del daño estructural, detectar estenosis, oclusión, dilatación y/o aneurismas. Dejaco y cols. insisten en la necesidad de que la ecografía se realice por un especialista con una adecuada formación. Sin embargo, Muratore y cols. describen que el signo del halo es poco frecuente en la ACG caracterizada por un patrón histológico limitado a los vasa vasorum o periadventicial, por lo que en estos casos sería necesaria la realización de BAT.¹⁰¹

1.6.2.2 Tomografía por emisión de positrones (PET)

Un número significativo de estudios ha evaluado la precisión diagnóstica de la tomografía computarizada con emisión de positrones marcada con 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG-PET/TC) en el diagnóstico de ACG, centrándose principalmente en la identificación de la inflamación en la aorta y sus ramas principales. La 18F-FDG-PET/TC puede ayudar en

los casos en que la clínica o la ecografía de arteria temporal/axilar son negativas o indeterminadas.¹⁰² Las recomendaciones EULAR recogen que el PET/TC se puede utilizar para la detección de inflamación mural o cambios lumbales de arterias extracraneales en pacientes con sospecha de ACG. Anteriormente era una técnica inadecuada para la evaluación de las arterias temporales debido a su proximidad al cerebro. Sin embargo, los estudios recientes de Nielsen, Sammel entre otros demostraron que la PET/TC con 18F-FDG es una herramienta precisa y fiable para diagnosticar arteritis craneal en pacientes con ACG que no han recibido glucocorticoides previamente, con una alta especificidad diagnóstica.^{103,104}

En caso de que el diagnóstico aún esté en duda después del examen clínico y las imágenes, será necesario la realización de pruebas adicionales que incluyan una biopsia de la arteria temporal y/o otras técnicas de imágenes.

El FCG-PET/TC es de utilidad en pacientes con sospecha de un brote o recaída, las imágenes podrían ayudar a evaluar mejor la actividad de la enfermedad, en los casos en los que no son fiables los marcadores de inflamación del laboratorio.

1.6.2.3 Otras técnicas de imagen:

La resonancia magnética (RMN) tiende a tener menos variabilidad interobservador que la ecografía, pero es una técnica más cara y menos accesible. La resonancia magnética proporciona una evaluación exhaustiva de la pared del vaso y puede identificar con precisión anomalías lumbales cuando se combina con angiografía por resonancia magnética (angioRM). Puede ser una imagen de primera línea, sin embargo, hay pocos datos que respalden su superioridad sobre la TC o la PET.¹⁰⁵

Por tanto, la resonancia magnética de alta resolución se puede utilizar como alternativa a la ecografía para la evaluación de las arterias craneales en pacientes con sospecha de ACG, así como para la detección de inflamación mural o cambios lumbales de arterias extracraneales. Como alternativa al FCG-PET en sospecha de recaídas cuando los marcadores de laboratorio no son fiables. También se puede utilizar para el seguimiento a largo plazo de daño estructural, particularmente en las localizaciones con afectación previa.⁹⁸

1.6.3 Pruebas analíticas

Los hallazgos de laboratorio útiles en la evaluación de la ACG incluyen pruebas hematológicas, pruebas químicas séricas, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR).

1.6.3.1 Anomalías hematológicas

La anemia normocrómica es muy frecuente, mejora rápidamente después de la administración de glucocorticoides, es rara la anemia severa. La trombocitosis reactiva es frecuente, sin embargo, la serie blanca suele ser normal o levemente elevada. Recientemente se ha relacionado la trombocitosis como predictivo clínico de ACG (junto con la pérdida de peso, la cefalea bilateral, el signo del halo positivo).¹⁰⁶

1.6.3.2 Velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva

Es característica la presencia de VSG elevada, incluida por ello dentro de los criterios diagnósticos ACR 1990¹⁰⁷, en valores incluso superiores a 100 mm/hora en pacientes con ACG¹⁰⁸. La PCR casi siempre está proporcionalmente elevada, puede ser de utilidad en pacientes en lo que la VSG esté falsamente elevada o deprimida por otro proceso. Sin embargo, también pueden producirse elevaciones menos llamativas de la VSG, pudiendo presentarse casos con VSG normal.^{109,110} Los pacientes con una VSG inferior a 40 mm/hora tienen menos probabilidades de experimentar síntomas sistémicos como malestar, fiebre o pérdida de peso, pero sus manifestaciones clínicas, incluido el riesgo de pérdida visual, eran indistinguibles de las de pacientes con una VSG más alta. Sólo el 4% de los pacientes con ACG tienen tanto la VSG como la PCR en el rango normal¹⁰⁸. Incluso si la PCR es más sensible que la VSG, rara vez se puede observar una VSG elevada con una PCR normal¹¹¹. Ni la VSG ni la PCR son un biomarcador específico de ACG.

1.6.3.3 Otras alteraciones analíticas

Afecta entre el 25-35% de los pacientes presentan concentraciones séricas elevadas de enzimas hepáticas, especialmente la fosfatasa alcalina.

La concentración de albúmina sérica suele estar moderadamente disminuida en el momento del diagnóstico, pero responde rápidamente a la administración de glucocorticoides.

La IL6 elevada parece estar relacionada con la actividad clínica de la enfermedad en la ACG.

1.7 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Para el diagnóstico de ACG se necesita además de la presentación clínica una prueba histopatológica o evidencia en pruebas de imágenes. La biopsia de la arteria temporal es el procedimiento diagnóstico fundamental, sin embargo, en las últimas guías en manos de expertos la ecografía Doppler color puede ser el sustituto de la BAT como procedimiento diagnóstico inicial.

La presentación típica de la ACG involucra las arterias craneales, pero como se ha descrito en anteriores apartados, existe un fenotipo de pacientes con afectación exclusiva de grandes vasos en los que se necesita para su diagnóstico el uso de pruebas de imagen para detectar localización y extensión de vasos afectados.

Con todo esto el diagnóstico sigue siendo complicado en determinados casos. Podemos descartar de forma razonable ACG en paciente con baja sospecha clínica y pruebas de imagen negativas. Sin embargo, en pacientes con clínica altamente sugestiva de ACG pero pruebas de imagen y BAT negativas se diagnostica como probable ACG con un manejo idéntico al de confirmación de vasculitis, que necesita revisar/confirmar durante el seguimiento.¹⁰⁰

Para ayudarnos al diagnóstico, se han establecido una serie de criterios de clasificación. Desde hace años contamos con la ayuda de los criterios ACR 1990 y más recientemente en vista de las novedades diagnósticas se han publicado los nuevos criterios de clasificación ACR/EULAR 2022.

1.7.1 Criterios ACR 1990

Es posible clasificar una ACG mediante criterios clínicos, según los criterios de clasificación del colegio Americano de Reumatología de 1990 ¹⁰⁷

- edad igual o mayor a 50 años,
- cefalea de reciente comienzo,
- dolor a la palpación o disminución de pulso de arteria temporal,
- VSG igual o mayor a 50 mm,
- biopsia de arteria temporal compatible.

La presencia de al menos 3 de estos criterios permite establecer el diagnóstico de ACG con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 91,2%.

1.7.2 Criterios ACR/EULAR

En el año 2022 se publican los nuevos criterios de clasificación ⁹⁶ para arteritis de células gigantes. Como criterio de inclusión se debe de cumplir la primera premisa, la edad, mayor o igual a 50 años, y 6 puntos de la suma obtenida de los siguientes 10 ítems:

Otros criterios clínicos:

- Rigidez matinal en hombros/cuello: +2
- Pérdida de vista repentina: +3
- Claudicación mandibular o lingual: +2
- Cefalea temporal de reciente comienzo: +2
- Sensibilidad en el cuero cabelludo: +2
- Exploración de arteria temporal patológica: +2

Pruebas:

- VGS mayor o igual a 50 mm o PCR mayor o igual a 10 mg/l²: +3
- Biopsia arteria temporal positiva o signo del halo en arteria temporal por ecografía: +5
- Afectación axilar bilateral: +2
- FDG-PET con actividad a lo largo de la aorta: +2

Exploración patológica se describe en relación a cualquiera de las siguientes alteraciones: ausencia o pulso débil, dolorosa o indurada.

Los reactantes de fase aguda (VSG, PCR) hacen referencia a el valor previo al inicio de tratamiento para ACG.

1.7.3 Diagnóstico diferencial

Es importante destacar que la afectación de la arteria temporal no es exclusiva de la arteritis de grandes vasos, pudiendo afectarse en otras vasculitis, otras patologías sistémicas como pueden ser procesos hematológicos tipo linfoma, amiloidosis, sarcoidosis o infecciones graves.

La arteritis de Takayasu, pueden presentar alteraciones histológicas y de imagen indistinguibles con ACG. Estos dos trastornos se diferencian principalmente por diferencias en la edad de los pacientes afectados, además manifestaciones clínicas específicas de cada entidad.

Los pacientes con aortitis aislada requieren completar el estudio para descartar enfermedades como ACG y arteritis de Takayasu frente a una aortitis idiopática, con estudios de imagen de todo el árbol arterial. La periaortitis relacionada con IgG4 y la aortitis aislada fueron reconocidas como entidades separadas de ACG por la conferencia de consenso de Chapel Hill 2012.⁵

Las vasculitis de pequeño y mediano vaso pueden presentarse con síntomas y signos inespecíficos (fiebre, anemia, elevación de reactantes de fase aguda). Sin embargo, las características en cuanto a clínica y afectación vascular de la poliangeítis microscópica, la granulomatosis con poliangeítis y la poliarteritis nudosa suelen ser claras para el diagnóstico diferencial.⁹³ En ocasiones puede establecerse cuadro similar con otras vasculitis como la enfermedad de Behçet.

La amiloidosis también se ha descrito con casos de infiltración de arteria temporal, con cuadro clínico que simula la ACG.^{93,112}

Finalmente, la neuropatía óptica isquémica anterior puede deberse a causa no inflamatoria es la denominada neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, se presenta con una pérdida visual monocular repentina con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus), normalmente con analítica sin parámetros sugestivos de proceso inflamatorio (sin alteraciones de laboratorio sugestivas de arteritis, especialmente con normalización de reactantes de fase aguda). En ocasiones es necesario completar estudio con BAT (descrito en apartados previos), ya que se han descrito casos de afectación aislada de ACG visual con VSG normal.

1.8 TRATAMIENTO

1.8.1 Tratamiento inicial

El tratamiento de elección hasta la fecha continúa siendo los glucocorticoides (GC) a dosis altas¹¹³.

La falta de estandarización en el tratamiento ha llevado a que tanto la liga europea de reumatólogos¹⁰⁰ como el colegio americano de reumatología⁸² realicen una serie de recomendaciones para seguimiento y tratamiento de pacientes con ACG. Ambos grupos reconocen la urgencia en el tratamiento de la ACG por el riesgo que conlleva de pérdida visual permanente y otras complicaciones isquémicas. Se recomienda que todos los pacientes de ≥ 50 años que presenten un inicio agudo o subagudo de signos y síntomas sugestivos de ACG y elevación de reactantes de fase aguda sin otra causa que lo justifique como procesos infecciosos, se remitan a unidad de referencia para diagnóstico precoz, donde un equipo experto pueda realizar pruebas de imagen y BAT con la mayor brevedad posible. Los pacientes que presenten clínica visual o isquemia cerebral deben de ser valorados por un oftalmólogo o neurólogo respectivamente. En caso de sintomatología visual aguda, debe iniciarse el tratamiento ante la sospecha clínica, a la espera de valoración por especialista, sin embargo, en el caso de los pacientes sin síntomas visuales, no hay consenso de inicio de tratamiento precoz. En cualquier caso, la terapia preventiva solo debe administrarse durante un corto período de tiempo y no

debe retrasar la derivación precoz porque la sensibilidad de las pruebas diagnósticas disminuye después del tratamiento con GC y para evitar la exposición innecesaria a GC de los casos en los que finalmente no se mantiene el diagnóstico de ACG. Aunque la sensibilidad de las pruebas diagnósticas disminuye después del tratamiento, las imágenes y la biopsia pueden mostrar características de ACG incluso semanas después de la terapia con GC.¹⁰⁰ En ambas guías se insiste en la necesidad de confirmación del diagnóstico, mediante técnicas de imagen o histología.

En caso de compromiso isquémico (NOIA) se recomienda uso de pulsos diarios de metilprednisolona 0,25-1 g durante 3 días. En el resto de los casos debe iniciarse inmediatamente el tratamiento con GC en dosis altas (40-60 mg/día de prednisona o equivalente) para la inducción de la remisión en ACG. Una vez controlada la enfermedad, recomendamos reducir la dosis de GC a una dosis objetivo de 15-20 mg/día en un plazo de 2-3 meses y después de 1 año a ≤ 5 mg/día, generalmente se necesitan alrededor de 2 años o más antes de que se puedan suspender los GC.

El ACR recomienda además el uso de tocilizumab (TCZ) al diagnóstico de ACG a criterio del médico (según su experiencia), pero en pacientes con afectación extracraneal de la ACG recomienda asociar a los GC tratamiento con un inmunosupresor, como primera opción TCZ y en pacientes con riesgo de infecciones de repetición, diverticulitis o perforación intestinal recomiendan el uso de metotrexato (MTX).

1.8.2 Tratamiento posterior

El tratamiento adyuvante debe utilizarse en pacientes seleccionados con ACG como son: enfermedad refractaria o recidivante, presencia o aumento del riesgo de efectos adversos o complicaciones relacionados con el GC, siendo el tocilizumab (TCZ) el fármaco de elección y como alternativa el metotrexato.

En los pacientes que reciben tratamiento con preservación del GC, se debe considerar de forma individual una reducción más rápida del GC y una retirada más temprana de los GC, dada la falta de datos.

Sin embargo, aunque el riesgo de recaída en la ACG es alto, un número considerable de pacientes con ACG tratados con GC en monoterapia no recaen y son capaces de disminuir la dosis de GC de acuerdo con un objetivo de ≤ 5 mg/día después de 1 año, una dosis que el grupo de trabajo EULAR consideró aceptablemente segura, por lo que recomiendan limitar el uso de la terapia adyuvante a los pacientes que ya han desarrollado, o tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios o complicaciones relacionadas con el GC, como osteoporosis, diabetes, enfermedad cardiovascular o glaucoma, o para pacientes que recaen, independientemente de otros factores de riesgo. El TCZ ha demostrado en ensayos clínicos que reduce el riesgo de recaída y la exposición acumulada al GC en comparación con la monoterapia con GC.^{55,114,115}

Por otra parte, los ensayos clínicos que hay con metotrexato en ACG tienen más de 20 años, pero parece que tiene una reducción del riesgo en las recaídas, sin aumento de riesgos con respecto al grupo de GC en monoterapia.

Sin embargo, la duración del tratamiento y las posibles reducciones de dosis deben decidirse de forma individual, ya que la evidencia actual no sugiere un riesgo excesivo de complicaciones relacionadas con el tratamiento de TCZ o MTX en comparación con otras indicaciones.

La hidroxiclороquina y la azatioprina han sido utilizadas por reumatólogos como agentes ahorradores de esteroides, ambos se han estudiado pequeños grupos de pacientes con ACG y no mostraron ningún beneficio. Se ha considerado objetivos terapéuticos otras citocinas, basándose en sus funciones biológicas y su asociación con la actividad de la enfermedad. El bloqueo del TNF-alfa con infliximab¹¹⁶ o adalimumab¹¹⁷ no fue clínicamente beneficioso. Sin embargo, el uso de abatacept con prednisona redujo el riesgo de recaída y no se asoció con una mayor tasa de toxicidad en comparación con la prednisona en monoterapia en un ensayo multicéntrico¹¹⁸. Por otra parte, se realizó un estudio prospectivo de ustekinumab y parece que puede ser eficaz en el tratamiento de ACG pero sería necesario la realización de un ensayo clínico. Mavrilimumab ha demostrado en un ensayo de fase II que el bloqueo del receptor alfa de GM-CSF prolonga la remisión inducida por glucocorticoides y reduce la tasa de recaída.¹¹⁹ Los iJAK también están siendo objeto de estudio con resultados prometedores.^{120,121}

1.8.3 Tratamiento en recaídas

En caso de recaída importante, con signos o síntomas de isquemia o inflamación vascular progresiva, se recomienda el restablecimiento o el aumento de la dosis de la terapia con GC según lo recomendado para la enfermedad de nueva aparición. Para recaídas leves (brote de polimialgia reumática), se recomienda un aumento de la dosis de GC hasta al menos la última dosis efectiva. Se debe considerar el inicio o la modificación de la terapia adyuvante, especialmente después de las recaídas recurrentes de la enfermedad.

No disponemos de estudios de tratamiento para las recaídas de ACG, sin embargo, el ensayo GiACTA incluyó pacientes en recaída y demostró superioridad de TCZ frente a la monoterapia con GC en esta situación.¹¹⁴ En cuanto a los estudios de MTX, en un metaanálisis demostró que tenía una reducción del 50% menos de riesgo de segunda recaída.

1.8.4 Tratamiento antiagregante

La terapia antiagregante plaquetaria o anticoagulante no debe utilizarse de forma rutinaria a menos que esté indicado por otros motivos (enfermedad coronaria o cerebrovascular). En situaciones especiales, como complicaciones vasculares isquémicas o alto riesgo de enfermedad cardiovascular, se pueden considerar de forma individual. El ACR recomienda su uso en pacientes con ACG que tienen afectación crítica o limitante del flujo de las arterias vertebrales o carótidas.¹⁰⁰

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2 OBJETIVOS E HIPOTESIS

Los pacientes con ACG con biopsia positiva inician tratamiento con confirmación del diagnóstico. Existe un grupo de pacientes (>50%) en los que no se logra confirmación histológica, y parece que corresponde a un espectro clínico diferente al que presenta BAT positiva. Según las últimas guías se pueden utilizar estudios de imagen, siendo la ecografía la técnica más recomendada. La ecografía de arteria temporal u otras arterias craneales se corresponde con resultados de biopsia de arteria temporal positiva. Aunque se puede realizar otras pruebas de imagen para valoración de afectación de grandes vasos, el PET-TC no es una prueba accesible a todos los centros hospitalarios.

Los pacientes con biopsia positiva presentan habitualmente más sintomatología craneal, y los pacientes con biopsia negativa síntomas y signos más inespecíficos. Estos últimos son más difíciles de detectar y en ocasiones se mantiene la duda del diagnóstico al no poder confirmarlo. Sería interesante poder describir un perfil clínico que distinga a los pacientes con biopsia probada frente a los que presentan biopsia positiva, de tal manera que quizá con las nuevas técnicas de imagen se pueda lograr un diagnóstico más certero. Si bien es cierto que en las últimas guías de reumatología europeas se le da importante valor a la ecografía y a otras pruebas de imagen, es necesario recordar que se necesita de personal experto para la realización de la ecografía y el PET-TC es una prueba que no se puede realizar en todos los centros.

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Establecer las diferencias entre las manifestaciones clínicas en pacientes con biopsia de arteria temporal estudiada en el hospital Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), entre pacientes con ACG con biopsia probada y aquellos pacientes con ACG con biopsia negativa, diagnosticados según los criterios clínicos de clasificación ACR 1990.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Como objetivos secundarios se establecen:

- Describir las características sociodemográficas de la cohorte.
- Establecer la frecuencia de inflamación de pequeños vasos adventiciales en pacientes diagnosticados como ACG según criterios clínicos de clasificación y en los cuales la biopsia fue considerada como negativa.
- Describir si la vasculitis limitada a la adventicia difiere clínica y analíticamente de la típica ACG con biopsia probada.
- Dentro de las ACG definidas según criterios de clasificación y consideradas como negativas, establecer si aquellas que tiene inflamación vascular periadventicial difieren clínica y analíticamente del resto de ACG con biopsia negativa.

2.3 HIPÓTESIS

La hipótesis de trabajo es que aunque el patrón de oro del diagnóstico de ACG es la biopsia de arteria temporal con alteraciones típicas (rotura de la lámina elástica interna, con infiltrado inflamatorio compuesto por células mononucleares, hiperplasia de la íntima sin necrosis fibrinoide y en un 50% la presencia de células gigantes multinucleadas), existen manifestaciones histológicas, no tipificadas como diagnósticas de dicha patología, que se correlaciona con una presentación clínica de la misma, que podría apoyar al diagnóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

3 MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo de pacientes a los que se les ha realizado biopsia de arteria temporal por sospecha clínica inicial de Arteritis de Células Gigantes. Se realizó para ello una revisión sistemática del archivo informático para biopsias del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Santiago. Se han recogido todas las biopsias codificadas como “biopsia de arteria temporal” realizadas durante 16 años, entre enero de 2000 y diciembre de 2015.

3.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Se recogieron retrospectivamente todos los pacientes a los que se le realizó biopsia de arteria temporal analizada en el servicio de Anatomía-Patológica del Hospital Clínico Universitario de Santiago, en el período de tiempo del año 2000 al año 2015, a través del registro de codificación del archivo informático para biopsias del Servicio de Anatomía Patológica.

3.1.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad igual o mayor a 18 años.
- Pacientes con biopsia de arteria temporal.
- Biopsias de Arteria Temporal de más 0,5 cm de longitud.

3.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Biopsia de otros tejidos sin presencia de arteria temporal.
- Biopsia de arteria temporal de menos de 0.5 cm de longitud.

3.1.3 Población accesible

Pacientes con biopsia codificada como “biopsia de arteria temporal” en el servicio de Anatomía Patológica del hospital Universitario de Santiago.

3.1.4 Reclutamiento

Tras la identificación de casos índices en la base de datos anteriormente citada, todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección se incluyeron en el estudio para la recogida y el análisis de datos.

3.2 VARIABLES Y MEDICIONES

3.2.1 Variable principal del estudio

La variable principal son las alteraciones histológicas presentes en las biopsias de arteria temporal:

- rotura de la lámina elástica interna,
- infiltrado inflamatorio compuesto por células mononucleares,
- hiperplasia de la íntima sin necrosis fibrinoide
- presencia de células gigantes multinucleadas
- inflamación de los vasa vasorum
- inflamación periadventicial.

3.2.2 Variables descriptivas

- Edad del paciente en el momento de la biopsia.
- Fecha de la biopsia.
- Residencia y CP del paciente en el momento del diagnóstico.
- Tiempo de evolución de la enfermedad.
- Sexo.
- Tabaquismo.
- Comorbilidades: DM-2, HTA, obesidad, antecedente de enfermedad isquémica (cerebral, cardíaca, extremidades...), antecedente de aneurismas, trombosis, tratamiento previo con antiagregantes o anticoagulantes.
- Proceso infeccioso previo reciente o infección intercurrente.
- Motivo de biopsia.
- Servicio de solicita la biopsia.
- Forma de presentación de las manifestaciones clínicas (cefalea, síndrome general, pérdida de peso, fiebre, alteraciones visuales, PMR, claudicación mandibular, disfagia)
- Exploración clínica.
- Reactantes de fase aguda (VSG, PCR, fibrinógeno), alteraciones en el hemograma (anemia, trombocitosis, leucocitosis...), enzimas de daño hepático, colesterol y triglicéridos, hormonas tiroideas.
- Presencia/ausencia de Factor Reumatoide.
- Tratamiento recibido: corticoides (dosis inicial), Pulsos de metilprednisolona, uso de fármacos ahorradores de esteroides (FAME) (Metotrexato), uso de terapias biológicas (pauta y tratamiento)
- Número de recaídas.
- Tiempo de seguimiento desde la BAT (seguimiento máximo recogido 5 años).
- Ingresos posteriores, causa.
- Diagnóstico de neoplasia, fecha de diagnóstico.
- Desenlace final.

3.2.3 Variables de confusión

- Edad del paciente en el momento del diagnóstico.
- Tiempo de evolución de la enfermedad.
- Sexo.
- Hábitos tóxicos: tabaquismo, alcoholismo.
- Comorbilidades: HTA, DM, DLP, Obesidad
- Forma de presentación de las manifestaciones clínicas (cefalea, alteraciones visuales, PMR, claudicación mandibular)
- Proceso infeccioso intercurrente en el momento de la aparición de los síntomas
- Proceso neoplásico intercurrente en el momento de la aparición de los síntomas
- Manifestaciones clínicas concomitantes (síndrome general, pérdida de peso, fiebre, disfagia)
- Tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes, corticoides, FAME, terapias biológicas.

3.2.4 Definición de variables descriptivas

- A. Tiempo de evolución de la enfermedad: desde el inicio de síntomas recogidos en la historia clínica hasta fecha de realización de la biopsia de arteria temporal.
- B. Tabaquismo: sin constaba reflejado en la historia clínica hábito tabáquico, durante el periodo de recogida de datos.
- C. Comorbilidades: se tomaron en cuenta las principales comorbilidades descritas en pacientes con diagnóstico de ACG:
 - a. Diabetes mellitus: si figuraba en su historia clínica diagnosticado de diabetes o se encontraba bajo tratamiento farmacológico.
 - b. Hipertensión arterial: si figuraba en su historia clínica diagnosticado de HTA o se encontraba bajo tratamiento farmacológico.
 - c. Dislipemia: si figuraba en su historia clínica diagnosticado de dislipemia o se encontraba bajo tratamiento farmacológico.
 - d. Obesidad: si figuraba en su historia clínica diagnosticado de obesidad, o constaban datos de peso y talla o IMC. La obesidad se definió como $IMC \geq 30,0$ kg / m² de acuerdo con el estándar de la OMS.
 - e. antecedente cardiopatía isquémica: antecedentes de infarto de miocardio o angina estable o inestable.
 - f. Antecedente de enfermedad cerebrovascular: antecedentes de enfermedad cerebrovascular (ictus) independientemente del tipo isquémico o hemorrágico.
 - g. Antecedente de aneurismas, trombosis: si figuraba en la historia clínica.
 - h. Tratamiento previo con antiagregantes: si figuraba en la historia clínica que se encontraba bajo tratamiento con antiagregantes (ácido acetilsalicílico, clopidogrel).
 - i. Tratamiento previo con anticoagulantes: si figuraba en la historia clínica que se encontraba bajo tratamiento con antiagregantes (acenocumarol, heparinas de bajo peso molecular, anticoagulantes de acción directa)
- D. Proceso infeccioso previo reciente o infección intercurrente: en las 4 semanas previas al diagnóstico proceso infeccioso previo de vías respiratorias, genito-urinario, gastrointestinal, cutáneo.

- E. Motivo de biopsia: causa por la que se solicita biopsia de arteria temporal: cefalea, claudicación mandibular, síndrome general, fiebre de origen desconocido, polimialgia reumática, anemia, manifestaciones visuales (NOIA)
- F. Servicio de solicita la biopsia: servicio que solicita la realización de BAT y que sospecha arteritis de células gigantes.
- G. Manifestaciones clínicas:
- a. Cefalea: si figuraba en la historia clínica descrita por el paciente de reciente aparición y motivo por el que consulta.
 - b. Síndrome general: si figuraba en la historia clínica astenia, anorexia, sin otra causa que lo justifique.
 - c. Pérdida de peso: si figuraba en la historia clínica indicada por el paciente o su médico de atención primaria/especialista desde el inicio de los síntomas.
 - d. Fiebre: si figuraba en la historia clínica T^a mayor o igual a 38°C sin origen infeccioso conocido.
 - e. Claudicación mandibular: si figuraba en la historia clínica en el momento del diagnóstico sintomatología clínica de fatigabilidad al masticar los alimentos.
 - f. Claudicación de la marcha: si figuraba en la historia clínica historia de dolor en miembros inferiores con la deambulación que imposibilitan la misma.
 - g. Disfagia: si figuraba en la historia clínica clínica de dolor o dificultad para la deglución.
 - h. Amaurosis fugax: si figuraba en la historia clínica pérdida visual transitoria de uno o ambos ojos.
 - i. Ceguera: si figuraba en la historia clínica pérdida permanente de la visión de manera unilateral o bilateral.
 - j. Diplopía: si figuraba en la historia clínica visión doble.
 - k. Eventos cardiovasculares: si figuraba en la historia clínica tras el diagnóstico de ACG eventos de cardiopatía isquémica, ictus.
- H. Exploración clínica: exploración de arterias temporales: si figuraba en la historia clínica engrosamiento, alteraciones en el pulso de arteria temporal, hiperestesia al tacto o normalidad en la exploración.
- I. Tratamiento recibido:
- a. Corticoides: si figuraba en la historia clínica recibir dosis inicial igual o superior a 40 mg/día de prednisona o equivalente
 - b. Corticoides: si figuraba en la historia clínica recibir pulso de glucocorticoide intravenosos con metilprednisolona.
 - c. Fármacos ahorradores de esteroides: si figuraba en la historia clínica recibir Metotrexato como tratamiento coadyuvante.
 - d. Terapias biológicas: si figuraba en la historia clínica recibir Metotrexato como tratamiento coadyuvante.
 - e. Antiagregantes: si figuraba en la historia clínica recibir en base al diagnóstico de ACG inicio de tratamiento antiagregante.
- J. Ingresos: si figuraba en la historia clínica ingresos tras el diagnóstico de ACG, motivo por el cual eran ingresados.
- K. Neoplasia: si figuraba en la historia clínica previa, intercurrente o en los 5 años de estudio diagnóstico de neoplasia, incluyendo dentro de estas: neoplasia de órgano sólido, neoplasia hematológica.
- L. Desenlace final:
- a. Vivo al final del seguimiento

- b. Exitus al final del seguimiento, motivo y fecha del exitus.

3.3 RECOGIDA DE DATOS

Tras la formación necesaria para realizar el estudio histológico, se revisaron de nuevo todas las biopsias de arteria temporal (n=320) siguiendo el orden de la fecha de realización de la misma, de forma ciega, sin conocer diagnóstico previo del patólogo ni los datos clínicos ni analíticos del paciente. Se registró de todas las muestras la presencia o no de las siguientes alteraciones histopatológicas:

- rotura de la lámina elástica interna,
- infiltrado inflamatorio compuesto por células mononucleares,
- hiperplasia de la íntima sin necrosis fibrinoide
- presencia de células gigantes multinucleadas
- inflamación de los vasa vasorum
- inflamación periadventicial
- presencia de trombo.

Tras un primer cribado, todas las muestras que presentaban alteración en alguno de los parámetros a estudio fueron revisadas por un segundo observador experto, para la detección de la presencia o no de los mismos parámetros histopatológicos de arteria temporal.

Por otra parte del estudio se recogieron los datos de las historias clínicas (bien en papel o de forma electrónica) de un período de 16 años (desde enero de 2000 hasta diciembre de 2015), de los pacientes con biopsia de arteria temporal registrada en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Santiago.

Con estos datos se clasificaron los pacientes en pacientes con BAT positiva, confirmación de ACG, pacientes con BAT negativa descartando ACG (con los datos aportados en la historia clínica) y pacientes con BAT negativa pero sospecha o diagnóstico de ACG por criterios clínicos. Finalmente, para el análisis comparativo se tuvieron en cuenta solo los pacientes de BAT que cumplían criterios ACR de 1990.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo y de revisión de historias clínicas, la solicitud de firma del consentimiento por parte de los pacientes supondría un esfuerzo desproporcionado para la realización del estudio, puesto que muchos de ellos han fallecido, cambiado su área sanitaria o perdieron seguimiento. De acuerdo con la resolución R/02014/2013 realizada por la Agencia Española de Protección de Datos en cuanto a la solicitud del procedimiento de exención del deber de información al interesado para el estudio “Estudio observacional para la identificación de factores de riesgo y factores pronósticos en artritis sépticas”:

“(…) El Servicio Gallego de Salud tiene inscritos, entre otros, los ficheros denominados “HISTORIAS CLINICAS” y “SISTEMAS DE INFORMACION Y VIGILANCIA DE PROBLEMAS DE SALUD PUBLICAS” y deberá informar a las personas cuyos datos se incorporen a dichos ficheros de que se usarán para prestar la mejor asistencia sanitaria y por razones epidemiológicas o de salud pública, según lo establecido legalmente. El servicio de Reumatología no va a crear ningún fichero que contenga datos de carácter personal, sino que codificarán o anonimizarán los datos a lo que accedan de

manera que no pueda identificarse al paciente (...). Al no crear un fichero no tienen obligación de informar de acuerdo con lo establecido en el tan citado artículo 5 de la LOPD. En consecuencia, el Servicio de Reumatología puede efectuar su estudio retrospectivo

De acuerdo con dicha resolución, y dado la misma naturaleza de este estudio, dónde no se creó ningún fichero que contuviera datos de carácter personal que permitiese la identificación de los pacientes, se solicitó la evaluación por el Comité Autonómico de Ética da Investigación en Galicia (CAEI de Galicia), pero no se solicitó el consentimiento informado por el esfuerzo desproporcionado que esto supondría y que se comentaba con anterioridad. En cualquier caso, las Historias Clínicas de los pacientes fueron revisadas por personal sanitario con acceso a ellas con fines asistenciales y que de acuerdo a su calidad de personal sanitario estamos obligados a garantizar el secreto profesional.

Se recogieron, de forma retrospectiva datos acerca de la enfermedad de base, de la actividad de la enfermedad, datos acerca de los tratamientos recibidos y sus complicaciones, así como resultado de los estudios complementarios realizados. En ningún caso fueron recogidos datos relacionados con la ideología, afiliación sindical, religión, creencias, origen racial, vida sexual o cualquier otro dato de índole personal y que careciese de relevancia clínica o científica para los objetivos del estudio.

Para realizar el presente estudio se creó una base de datos electrónica en formato Excel, en la que no se hizo constar ningún dato de identificación de los pacientes para garantizar el anonimato de los mismos. Se adoptó por lo tanto un procedimiento de disociación mediante un código numérico seguro (ver codificación) que garantizó que la base de datos resultante no contuviera datos de identificación del sujeto fuente.

3.3.1 Codificación

Cada caso tuvo un código sucesivo de tres dígitos: 001, 002, 003... asignados sucesivamente durante el proceso de reclutamiento.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

El diseño y la elaboración de este estudio se ha realizado según lo expuesto en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre los estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso en humanos, y tanto el promotor, como el investigador principal y el resto de investigadores del estudio se comprometieron a cumplir lo expuesto en la orden ministerial. Los investigadores de este estudio se acogen a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, y a sus posteriores modificaciones, para la protección de los sujetos de estudio. La base de datos es propiedad del CHUS. En ningún caso se cederá a terceros. Para ello se seguirán las recomendaciones respecto de confidencialidad de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos). Se obtuvo la aprobación por el CAEI de Galicia y la clasificación del presente estudio por la AEMPs.

3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.5.1 Análisis descriptivo y bivariado

Se realizaron 2 análisis, uno para las biopsias de arteria temporal y otro para los pacientes con diagnóstico de ACG.

Se describe la muestra en cuanto a la distribución de las variables mediante medidas de tendencia central, diferenciando biopsias positivas de biopsias negativas. Describiendo los hallazgos histopatológicos de inflamación de pequeños vasos adventiciales en pacientes diagnosticados como ACG según criterios clínicos de clasificación/a criterio clínico y en los cuales la biopsia fue considerada como negativa.

Las variables nominales y ordinales se expresaron como valores absolutos y proporciones. Se estimaron intervalos de confianza con la fórmula de Score (Wilson). Para la comparación entre variables cualitativas se utilizó el test de la chi-cuadrada (test de Fisher cuando fue preciso) y para las variables cuantitativas se utilizó la t. de Student, el ANOVA, la U de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis. Se han considerado como significativos los valores de $p < 0,05$. Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

3.5.2 Análisis de asociación

Los odds ratios (OR) crudos y los intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon mediante un modelo de regresión logística univariante. Para confirmar los resultados anteriores, se realizó un modelo de regresión logística ajustando los OR para aquellas variables que resultaron significativas en los análisis descriptivos después de una cuidadosa evaluación clínica de las posibles correlaciones entre las variables aplicando el coeficiente de correlación de rangos de Spearman. Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

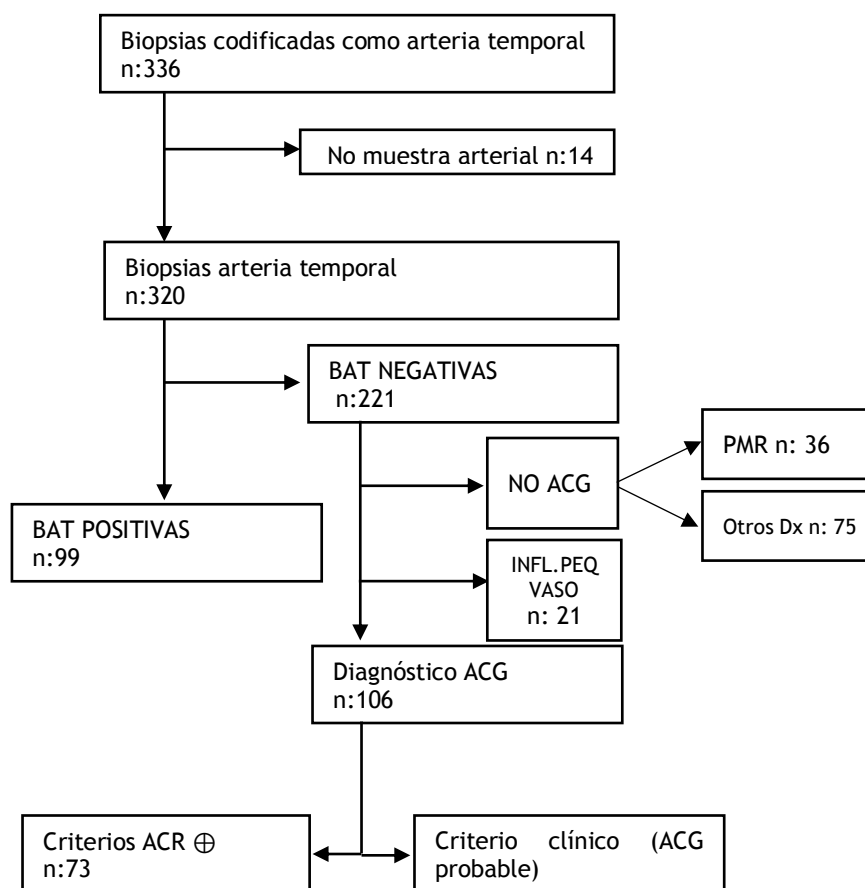
Para la descripción del estudio utilizamos las recomendaciones STROBE para estudios observacionales.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Durante el período del 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2015 se recopilaron un total de 336 biopsias codificadas como “biopsia arteria temporal” conforme los datos de codificación del Servicio de Anatomía Patológica, identificando un total 320 de biopsias de arteria temporal de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. Se excluyeron 16 biopsias, (Figura 6Figura 6) por no contener muestra de arteria temporal, en algunos casos se trataba de otros tejidos (muestras codificadas erróneamente), una de las biopsias era de arteria femoral superficial y en otros 4 casos en lugar de remitir arteria, las muestras que se obtuvieron eran de nervio o vena. Todas las biopsias tenían un tamaño superior a 0.5 cm de longitud. En cuanto a las muestras erróneas, solo a uno de los pacientes se le realizó de nuevo BAT, el resto de los pacientes en los que la muestra se correspondía con otros tejidos no se repitió biopsia de arteria temporal, por lo que no fueron incluidos en el estudio. Se revisaron de forma activa todas las muestras de arteria temporal.

Figura 6. Diagrama de biopsias de arteria temporal



BAT: biopsia de arteria temporal, ACG: arteritis de células gigantes, ACR: American College of Rheumatology, Infl: inflamación; PEQ: pequeño, PMR polimialgia reumática, DX: diagnósticos. Imagen de autoría propia

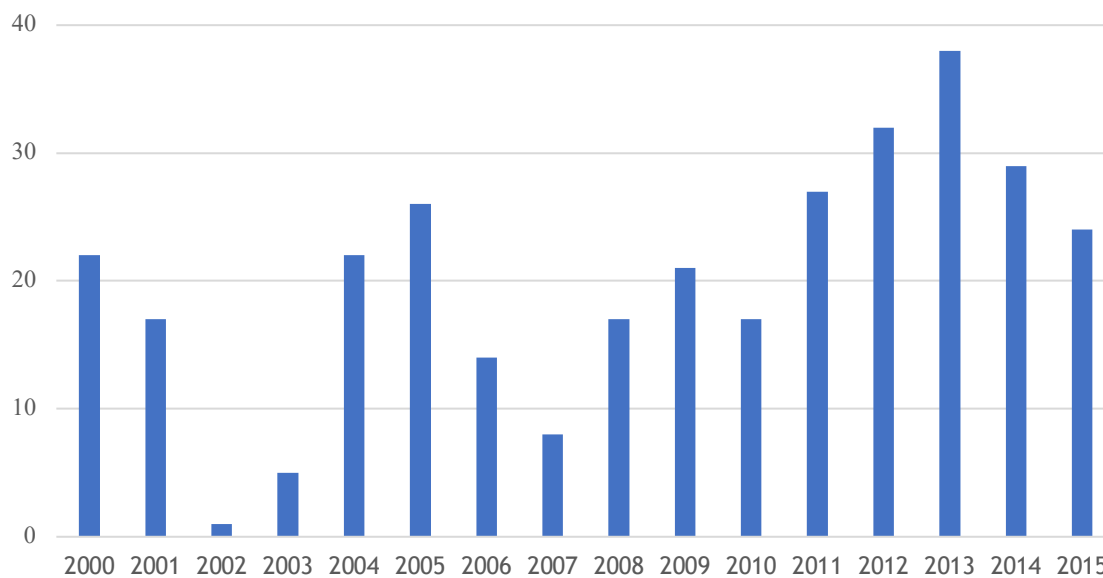
Los pacientes fueron incluidos de manera consecutiva por fecha de biopsia, independientemente de la causa de la misma, del servicio peticionario (Medicina Interna, Neumología, Neurocirugía, Neurología, Reumatología) o si se trataba de una segunda biopsia de un mismo paciente. 4 pacientes presentaban biopsias de arteria temporal de ambos lados, se refleja en la base de datos codificado como primera o segunda biopsia.

4.1 PACIENTES

Se incluyeron 316 pacientes con biopsia de arteria temporal, en un total de 320 biopsias, ya que a 4 pacientes se les realizó BAT contralateral. Se diagnosticaron de arteritis de células gigantes 205, presentando biopsia positiva 99 pacientes, y cumpliendo criterios ACR 1990 73 pacientes, mientras que 33 pacientes se diagnosticaron como probable ACG a criterio médico, sin cumplir criterios clínicos ACR ni BAT positiva. El resto de los pacientes con biopsia negativa se diagnosticaron de polimialgia reumática (n 36) y en los otros 75 pacientes restantes se descartó el diagnóstico de ACG.

Se realizó un análisis de las biopsias de arteria temporal registradas en el Servicio de Anatomía Patológica en el CHUS en el período 2000-2015. Se identificaron un total de 320 biopsias que se incluyeron de manera consecutiva por fecha, independientemente del motivo de la biopsia o el servicio solicitante. El mayor número de biopsias se registró en el año 2013 y el menor se registró en el año 2002, con solo 1 BAT, se desconoce la razón de la escasa realización de BAT en 2002 y 2003. (Gráfica 1)

Gráfica 1. Número de BAT realizas y analizadas por año



Gráfica de autoría propia

4.1.1 Análisis descriptivo

El perfil sociodemográfico se caracterizó como corresponde en la literatura edad media \pm desviación estándar (DE) del total de pacientes fue de $76 \pm 8,4$ años, con un claro predominio de afectación en el género femenino 62.8% del total de las biopsias revisadas. Al analizar los datos en los distintos grupos, se ve que la tendencia se mantiene en cuanto a la media \pm DE de edad en el grupo de BAT positivas fue $77,4 \pm 6,1$ años, en el grupo de diagnóstico de ACG con BAT negativas fue de $75,8 \pm 8,6$ años y en el grupo en el que se descarta ACG $74 \pm 9,79$ años. En cuanto a la distribución por sexos, en el grupo de BAT positiva se encontró 55,6% de mujeres, en el de BAT negativas con diagnóstico clínico de ACG 74,5% y en el de no ACG 57,75%, destacando una diferencia con respecto a los otros dos grupos en los pacientes con BAT negativa pero diagnóstico clínico. Entre los antecedentes la hipertensión arterial (HTA) es el antecedente más frecuente en los tres grupos, con una frecuencia de 55,6% en pacientes con BAT positiva, 66% en pacientes con BAT negativa diagnóstico clínico de ACG y 51,3% en pacientes no ACG, siendo en los 3 grupos también la dislipemia el segundo antecedente más frecuente, seguido de la diabetes mellitus. El tabaquismo fue más frecuente en el grupo no ACG con un 24,3%, frente al 19,9% y 13,2% de pacientes con diagnóstico de ACG con BAT positiva y BAT negativa respectivamente. Se revisaron los criterios para diagnóstico de arteritis de células gigantes de ACR de 1990 en los tres grupos, en el de BAT 96,97% cumplían criterios de clasificación de ACG, en 3 pacientes no se cumplían estos criterios, sin embargo, en el grupo en el que se descartó ACG cumplían criterios clínicos 41,7%, aunque el diagnóstico final en estos casos fue otro. En el grupo de BAT negativa pero diagnóstico de ACG, 68,9% cumplían criterios y el resto de pacientes presentaban diagnóstico de ACG a criterio del clínico. (Tabla 1).

En cuanto al síntoma más frecuente, la cefalea es el síntoma más frecuente en pacientes con diagnóstico de ACG, conforme era de esperar según se describe en la literatura, presentándose en el 86,9% y en el 83% de pacientes con BAT positiva y BAT negativa respectivamente. En el grupo de no ACG el síntoma más frecuente fue el síndrome general, siendo el síntoma menos frecuente en los tres grupos la disfagia. Donde se encuentra una mayor diferencia es en la claudicación mandibular, presente en el 35,5% y 25,5% de pacientes con diagnóstico de ACG con BAT positiva y BAT negativa, frente al 7,8% de los pacientes en los que se descarta ACG ($p=0,026$). La polimialgia reumática (PMR) se presentó una mayor frecuencia en el grupo ACG con BAT negativa (39,6%), en segundo lugar, en el grupo no ACG (37,4%) y en un 27,3% de pacientes con confirmación histológica ($p=0,008$) (Gráfica 1).

Por otra parte, la VSG fue más elevada en el grupo no ACG con una media de $93,56\% \pm 38,37$ mm, pero fue más frecuente en los grupos con diagnóstico de ACG presente en el 81 y 77,4% de pacientes con BAT positiva y negativa respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población por resultados de biopsia y diagnóstico de ACG

Variables a estudio:	BAT POSITIVAS n= 99 (31%)	ACG BAT NEG n=106 (33%)	NO ACG n=115 (35,9%)	P
EDAD MEDIA (años) ± DE	77,4 ± 6,1	75,8 ± 8,6	74 ± 9,79	0,009
SEXO				0,01
Mujeres	55 (55,6%)	79 (74,5%)	66 (57,75%)	
Hombres	44 (44,4%)	27 (25,5%)	49 (42,25%)	
Antecedentes				0,056
DM	19 (19,2%)	29 (27,4%)	39 (33,9%)	
HTA	55 (55,6%)	70 (66,0%)	59 (51,3%)	0,049
Dislipemia	24 (24,2%)	42 (39,6%)	39 (33,9%)	0,002
Antecedente isquémico (IAM, ictus)	4 (4%)	4 (3,8%)	10 (0,09%)	0,07
Tabaquismo	19 (19,19%)	14 (13,2%)	28 (24,3%)	0,76
Criterios ACR 1990	96 (96,97%)	73 (68,9%)	48 (41,7%)	0,76
Tamaño medio BAT ± DE (cm)	1,1 ± 0,46	1,2 ± 0,57	1,1 ± 0,56	0,41
Síntomas				0,145
Cefalea	86 (86,9%)	88 (83,0%)	64 (55,6%)	
Fiebre	20 (20,2%)	13 (12,3%)	23 (20,0%)	0,545
Síndrome constitucional	50 (50,5%)	56 (52,8%)	68 (59,1%)	0,042
Claudicación mandibular	35 (35,4%)	27 (25,5%)	9 (7,8%)	0,026
PMR	27 (27,3%)	42 (39,6%)	43 (37,4%)	0,008
Manifestaciones visuales	32 (32,7%)	25 (23,6%)	17 (14,8%)	0,05
Disfagia	4 (4,0%)	6 (5,7%)	3 (2,6%)	0,7
Exploración AT patológica	69 (69,7%)	48 (45,3%)	35 (30,4%)	0,105
Reactantes de fase aguda				0,04
VSG ≥ 50 mm	80 (81%)	82 (77,4%)	81 (70,4%)	
VSG media ± DE (mm)	81 ± 30,86	75,5 ± 32,18	93,56 ± 38,37	0,04
PCR ≥ 1.0 mg/dL	68 (69%)	88 (83,0%)	50 (43,5%)	0,04
Ingresos	53 (53,5%)	73 (69,5%)	80 (69,6%)	0,001
Tratamiento al inicio				0,06
Prednisona 1 mg/kg o eq	61 (61,6%)	43 (20,6%)	N/A	
Dosis prednisona ≤40 mg/día	37 (37,4%)	61 (57,5%)	N/A	0,04
Bolus metilprednisona	5 (17,9%)	3 (2,8%)	N/A	0,02
Tratamientos adyuvantes				0,5
FAMEsc (MTX)	14 (14,1%)	13 (12,3%)	N/A	
BIOLÓGICO (TCZ)	4 (4,04%)	0	N/A	0,03
Recaídas	20 (20,0%)	25 (23,6%)	N/A	0,09
Desenlace: muerte <5 años tras BAT	35 (35,4%)	39 (36,8%)	47 (40,9%)	0,001

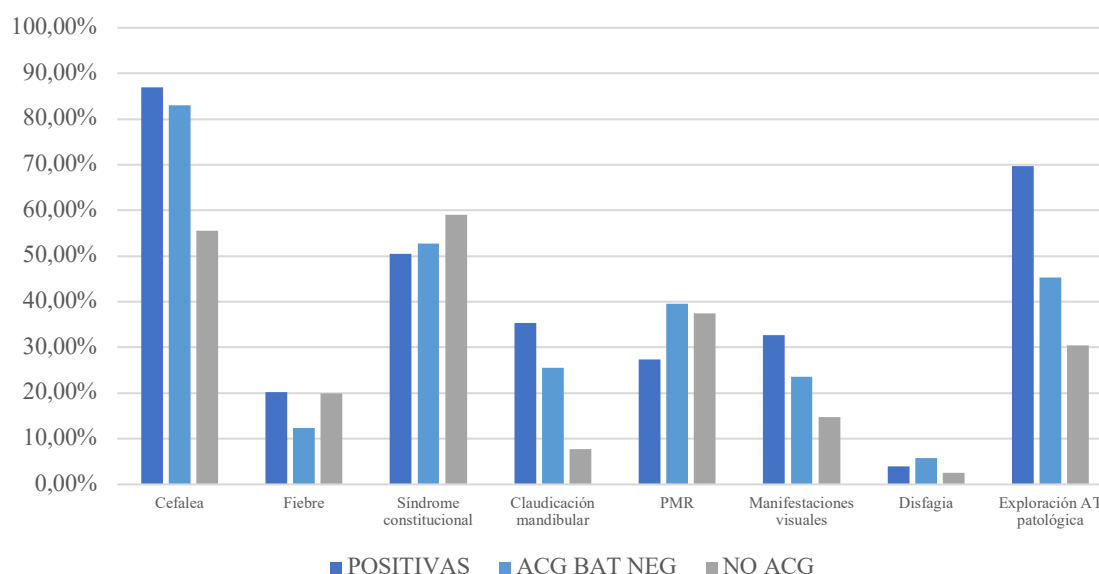
DE: desviación estándar, BAT: biopsia de arteria temporal, NEG: negativa, HTA: Hipertensión Arterial, DM: Diabetes mellitus, IAM: infarto agudo de miocardio, ICTUS: enfermedad cerebrovascular. ACR(siglas en

inglés): American College of Rheumatology, FAMEsc: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional, MTX: metotrexato; TCZ: tocilizumab; N/A: No aplica. Tabla de autoría propia

Los pacientes con biopsia negativa presentan una proporción superior de ingresos en el seguimiento con casi un 70% en ambos grupos, mientras que en el grupo de BAT positiva se registra un 53,3% ($p=0,001$). La proporción de fallecidos a los 5 años de la BAT fue similar en los 3 grupos, 35,4% de pacientes con BAT positiva, 36,8% de pacientes con diagnóstico por criterios ACR de 1990 con BAT negativa, y 40,9% en pacientes con otros diagnósticos no ACG ($p=0,001$).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con BAT positiva fueron la cefalea (86,9%) y el síndrome constitucional (50,5%). Con una diferencia marcada con el grupo de no ACG la claudicación mandibular presenta una proporción del 35,4% en el grupo de BAT positivas frente al 7,8% de los pacientes en los que se descarta ACG ($p=0,026$). Así mismo las manifestaciones visuales también fueron más frecuentes en el grupo de BAT positivas. Sin embargo, la polimialgia reumática se presenta en una mayor proporción los grupos de BAT negativa, tanto con diagnóstico de ACG como en el grupo de no ACG ($p=0,008$). La exploración patológica de arteria temporal se describe en el 69,7% de los casos con BAT positiva, frente al 48,5 y 30,4% de pacientes con BAT negativa o no ACG respectivamente ($p=0,105$) (Gráfica 2).

Gráfica 2. Datos clínicos de población total (n:320)



PMR: polimialgia reumática, SCA: síndrome coronario agudo, AT: arteria temporal. ACG: arteritis de células gigantes, BAT: biopsia de arteria temporal; NEG: negativa. Gráfica de autoría propia

En cuanto a las alteraciones histológicas, los pacientes con biopsia clásica presentaron una inflamación transmural en el 100% de los casos, y se detectaron células gigantes en el 61,1% ($p<0,001$). En cuanto a la inflamación limitada a la adventicia, se han registrado alteraciones en ellos 3 grupos, presentando inflamación de los vasa vasorum en un 51% de pacientes con BAT, 4,7% de pacientes con BAT negativa y 10,4% de pacientes con otros diagnósticos (entre los que se incluyen pacientes con polimialgia reumática). La inflamación periadventicial está

presente en el 86,9% de los casos con biopsia confirmada, mientras que se detecta en un 12,3% de pacientes con BAT negativa con diagnóstico clínico de ACG y en el 8,7% de pacientes sin diagnóstico de ACG ($p < 0,001$) (Tabla 2).

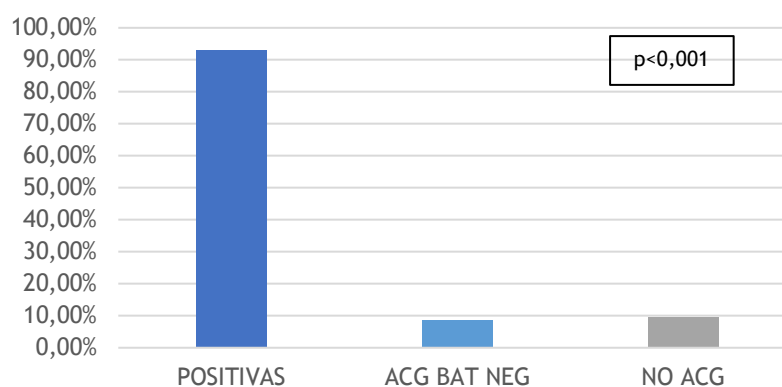
Tabla 2. Alteraciones histopatológicas en BAT de la población por resultados de biopsia (positiva, negativa) y descartada ACG.

Alteraciones histológicas en BAT	POSITIVAS n= 99 (31%)	ACG BAT NEG n=106 (33%)	NO ACG n=115 (35,9%)	P
Fragmentación elásticas	92 (92,9%)	9 (8,5%)	11 (9,6%)	<0,001
Infiltrado predominio mononuclear	99 (100%)	3 (2,8%)	5 (4,3%)	<0,001
Necrosis fibrinoide	15 (15,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Presencia de células gigantes	61 (61,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Inflamación vasa vasorum	50 (51,0%)	5 (4,7%)	12 (10,4%)	<0,001
Inflamación periadventicial	86 (86,9%)	13 (12,3%)	10 (8,6%)	<0,001

BAT: biopsia de arteria temporal, ACG: arteritis de células gigantes. Tabla de autoría propia.

Una de las alteraciones más frecuentes en las biopsias fue la fragmentación de las elásticas, presentes en los tres grupos pero que supone casi el total del grupo de biopsias positivas, con una p significativa $< 0,001$ (**Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

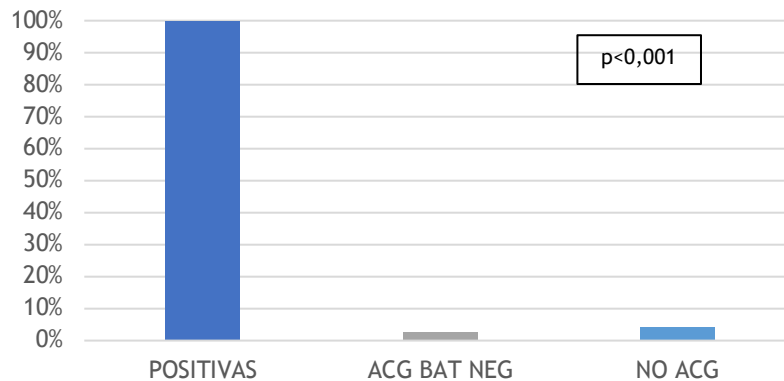
Gráfica 3. Comparación de la proporción de fragmentación de las elásticas en biopsias de arteria temporal



BAT: biopsia de arteria temporal, NEG: negativa; ACG: arteritis de células gigantes. Gráfica de autoría propia

La alteración más frecuente presente en el 100% de pacientes con biopsia positiva es el infiltrado de predominio mononuclear, con escasa representación en los otros 2 grupos, presentando una p significativa (**Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

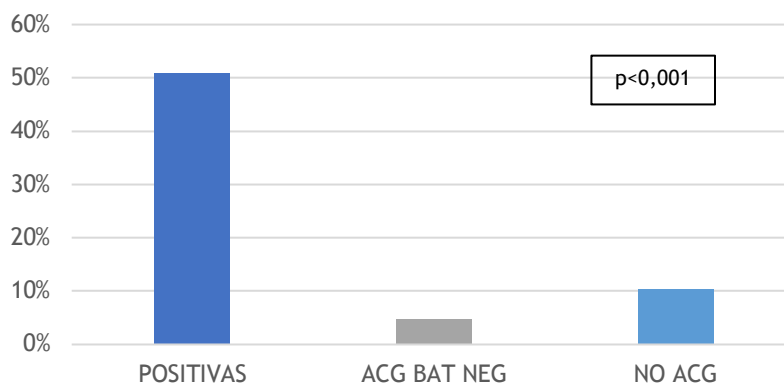
Gráfica 4. Comparación de la proporción de infiltrado de predominio mononuclear en biopsias de arteria temporal



BAT: biopsia de arteria temporal, NEG: negativa; ACG: arteritis de células gigantes. Gráfica de autoría propia

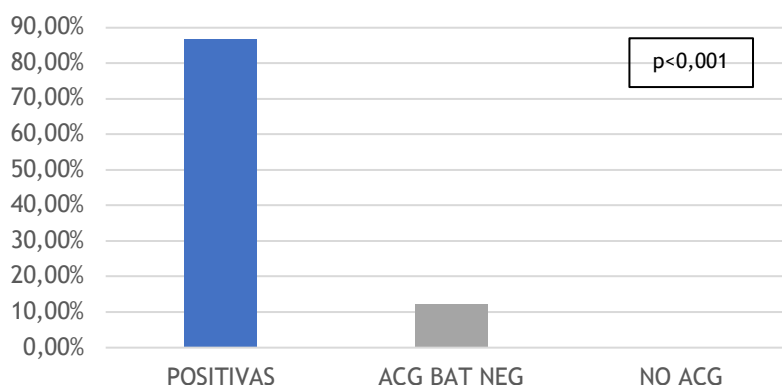
La proporción de alteraciones limitadas a la adventicia, es superior en el grupo de biopsias positivas, especialmente en el caso de la inflamación periadventicial con un 86,9%, y en los vasa vasorum 51%, pero en los grupos de biopsia negativa se ve un predominio de afectación periadventicial en el grupo con diagnóstico clínico de ACG y de los vasa vasorum en el grupo en el que se excluye el diagnóstico de ACG (Gráfica 5, Gráfica 6).

Gráfica 5. Comparación de la proporción de inflamación de los vasa vasorum en biopsias de arteria temporal



BAT: biopsia de arteria temporal, NEG: negativa; ACG: arteritis de células gigantes. Gráfica de autoría propia

Gráfica 6. Comparación de la proporción de inflamación periadventicial en biopsias de arteria temporal



BAT: biopsia de arteria temporal, NEG: negativa; ACG: arteritis de células gigantes. Gráfica de autoría propia

4.1.2 Análisis bivariante:

4.1.2.1 Diagnóstico de ACG con biopsia positiva o por criterios clínicos ACR de 1990

Se analizó la población de pacientes con diagnóstico de ACG, aceptando como el mismo por una parte los pacientes con biopsia positiva y por otra parte los pacientes con biopsia negativa pero que cumplían criterios clínicos de clasificación de ACR de 1990. Ambos grupos presentan una media de edad con datos similares a los descritos en la literatura, siendo ligeramente más jóvenes el grupo de pacientes con BAT negativa $75,8 \pm 8,6$ con una diferencia media de 2 años de edad con respecto al grupo que presentaba biopsia positiva. La tendencia en cuanto a la distribución por sexos se mantiene con una clara preferencia por el sexo femenino, presentando una proporción 4:1 en los pacientes con BAT negativa, como ya se vio en el grupo de pacientes con diagnóstico de ACG y biopsia negativa (dentro del cual se incluían pacientes que cumplían criterios de clasificación ACR de 1990 y pacientes con diagnóstico a criterio del clínico), sin embargo en el grupo de pacientes con BAT positiva la proporción de mujeres afectas se reduce siendo poco superior al 50% ($p=0,04$).

Dentro de los antecedentes personales de los pacientes la hipertensión arterial es el mayor factor de riesgo en pacientes con diagnóstico de ACG, con una diferencia marcada entre el grupo de BAT negativa donde se ve en el 71,9% de los pacientes frente al 55,6% del grupo de biopsia positiva con una p estadísticamente significativa de 0,045. En segundo lugar la dislipemia se presenta en un 32,8% y 24,2% en pacientes con biopsia negativa y positiva respectivamente. Al igual que en los datos de nuestra muestra total, el tercer antecedente más frecuentes es la diabetes mellitus, con una proporción mayor en el grupo de BAT negativas del 26,6%, frente al 19,2% en las biopsias positivas. Sin embargo, en este último grupo, la proporción del tabaquismo fue superior con el 19,19%, y por otro lado el grupo de biopsias negativas en un 10,95%. El resto de los antecedentes cardiovasculares recogidos (obesidad, anticoagulación oral, historia de trombosis previa...) se registra de forma similar en ambos grupos, no se demuestra p significativa en el resto de variables. (Tabla 3)

La mediana de tiempo de duración de los síntomas previos a la realización de la BAT coincide en ambos grupos, pero en la media hay una diferencia de 7 días, con mayor retraso en la realización de biopsia en el grupo de biopsias positiva frente al grupo de biopsias negativas, no se encuentra p significativa ($p=0,562$).

Tabla 3. Características demográficas pacientes con diagnóstico de arteritis de células gigantes

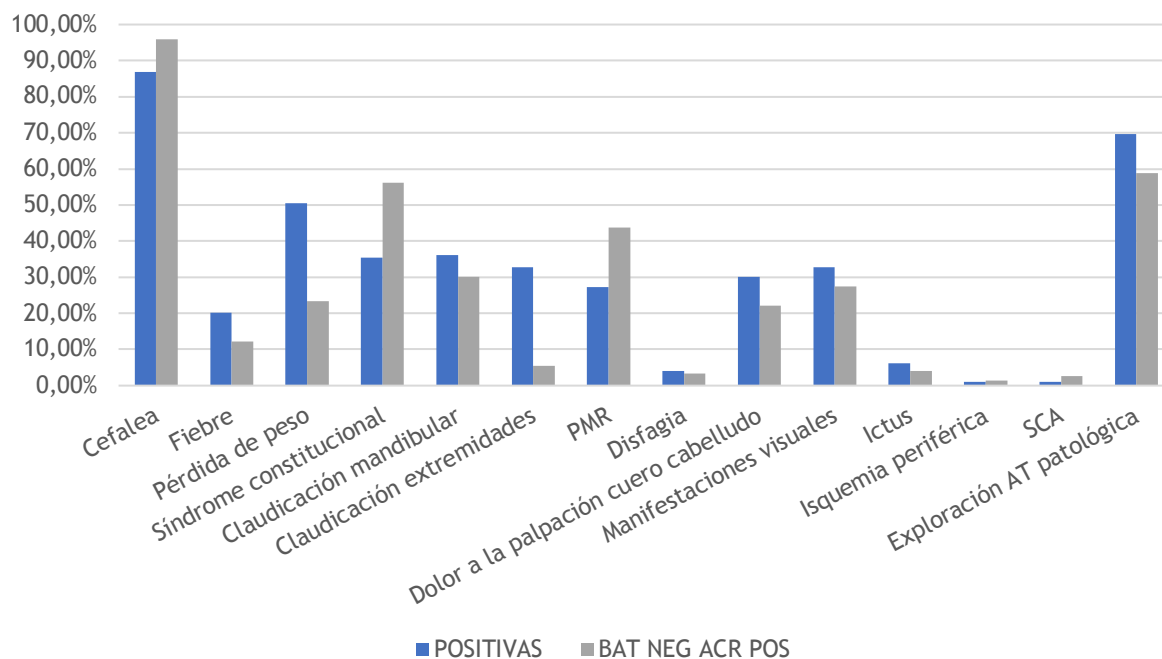
Variables a estudio	POSITIVAS n= 99 (31%)	BAT NEG ACR POS n= 73 (23%)	P
EDAD MEDIA (años) \pm DE	77,4 \pm 6,1	75,8 \pm 8,6	0,001
SEXO			
Mujeres	55 (55,6%)	58 (79,5%)	0,04
Hombres	44 (44,4%)	15 (20,5%)	
Antecedentes			
DM	19 (19,2%)	17 (26,6%)	0,351
HTA	55 (55,6%)	46 (71,9%)	0,045
Dislipemia	24 (24,2%)	21 (32,8%)	0,06
Anticoagulación oral	6 (6,7%)	6 (8,22%)	0,07
Antecedente isquémico (IAM, ICTUS)	4 (4%)	1 (1,4%)	0,049
Aneurisma	1 (1,0%)	1 (1,4%)	1
Obesidad	9 (9,1%)	9 (12,32)	0,232
Infección reciente	4 (4%)	8 (10,95%)	0,125
Trombosis (1 año previo BAT)	4 (4%)	4 (5,48%)	1
Tabaquismo	19 (19,19%)	8 (10,95%)	0,621
Criterios ACR 1990	96 (96,97%)	73 (100%)	0,061
Tamaño medio BAT \pm DE (cm)	1,1 \pm 0,46	1,16 \pm 0,56	0,408
Ingresos	53 (53,5%)	50 (68,49%)	0,5
Desenlace: muerte <5 años tras BAT	35 (35,4%)	23 (31,5%)	0,634
Duración síntomas media días \pm DE (mediana)	42,3 \pm 49,5 (28)	36,7 \pm 37,2 (28)	0,562

DE: desviación estándar, BAT: biopsia de arteria temporal, NEG: negativa, HTA: Hipertensión Arterial, DM: Diabetes mellitus, IAM: infarto agudo de miocardio, ICTUS: enfermedad cerebrovascular. ACR(siglas en inglés): American College of Rheumatology. Tabla de autoría propia

La cefalea fue el síntoma más frecuente, con una proporción del 95,9% y 86,9% de los pacientes con BAT negativa y positiva respectivamente ($p=0,066$). La claudicación mandibular se presenta en una proporción superior en el grupo de pacientes con BAT positiva 36,1% frente al 30,13% de pacientes con BAT negativa, en este caso la p no alcanza valor significativo. La proporción de pacientes con síndrome constitucional y PMR es superior en el grupo de biopsias negativas, con un 56,2% y 43,8% en comparación con el grupo de BAT positivas cuyas proporciones corresponden a 35,4% y 27,3%, obteniendo p de 0,462 y 0,015 respectivamente. La proporción de pérdida de peso, claudicación de miembros, fiebre e hipersensibilidad a la palpación del cuero cabelludo fue mayor en el grupo de biopsia positiva, 50,5%, 32,7%, 20,1%,

30,1% vs 23,3%, 5,5%, 12,3% y 22,2% respectivamente, con p significativa solo para la variable pérdida de peso (Gráfica 7; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

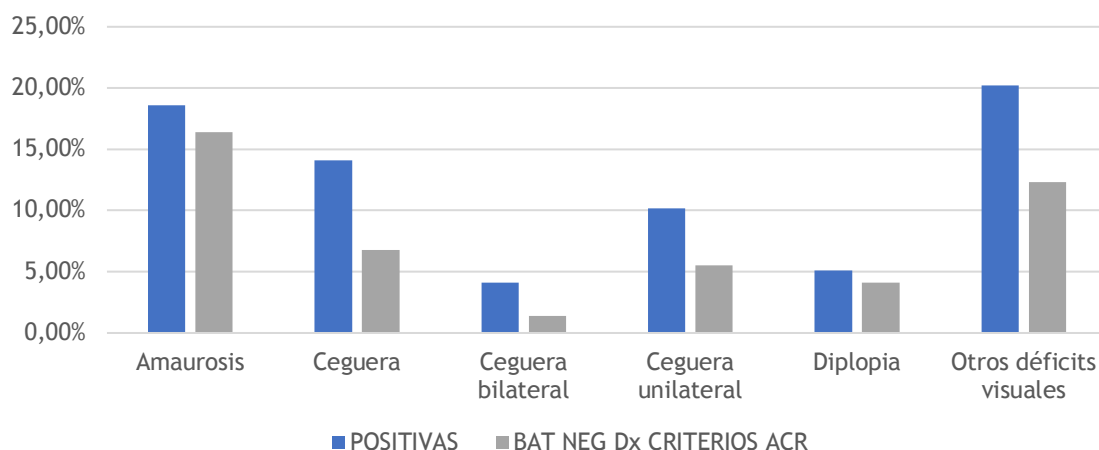
Gráfica 7. Manifestaciones clínicas en pacientes con diagnóstico de ACG



PMR: polimialgia reumática, SCA: síndrome coronario agudo, AT: arteria temporal. Gráfica de autoría propia

Dentro de las manifestaciones visuales, la proporción de amaurosis fugax fue similar en ambos grupos, 18,6% y 16,4% en pacientes con biopsia confirmada y negativa ($p=0,743$). Sin embargo, la ceguera presenta mayor proporción en el grupo de biopsias positivas frente a negativas, tanto de forma unilateral (10,2% vs 5,5%) como bilateral (4,1% vs 1,4%), con p con valor no significativo. La diplopía se presenta en ambos grupos con una proporción baja, del 5,1% y 4,1% según BAT positiva y negativa respectivamente (Gráfica 8; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, Tabla 4).

Gráfica 8. Manifestaciones visuales en pacientes con ACG



ACG: arteritis de células gigantes, BAT: biopsia de arteria temporal; NEG: negativas; Dx: diagnóstico; ACR: American College of Rheumatology; POS: positivas. Gráfica de autoría propia

Tabla 4. Manifestaciones clínicas en pacientes con diagnóstico de arteritis de células gigantes

	POSITIVAS n= 99 (31%)	BAT NEG ACR POS n= 73 (23%)	P
Cefalea	86 (86,9%)	70 (95,9%)	0,066
Fiebre	20 (20,2%)	9 (12,3%)	0,155
Pérdida de peso	50 (50,5%)	17 (23,3)	0,01
Síndrome constitucional	35 (35,4%)	41 (56,2%)	0,462
Claudicación mandibular	35 (36,1%)	22 (30,13%)	0,416
Claudicación extremidades	32 (32,7%)	4(5,5%)	0,404
PMR	27 (27,3%)	32 (43,8%)	0,015
Disfagia	4 (4,0%)	4 (3,3%)	0,724
Dolor a la palpación cuero cabelludo	28 (30,1%)	16 (22,2%)	0,256
Manifestaciones visuales	32 (32,7%)	20 (27,4%)	0,46
Amaurosis	18 (18,6%)	12 (16,4%)	0,743
Ceguera	12 (12,2%)	5 (6,8%)	0,252
Ceguera bilateral	4 (4,1%)	1 (1,4%)	0,397
Ceguera unilateral	10 (10,2%)	4 (5,5%)	0,273
Diplopia	5 (5,1%)	3 (4,1%)	1
Ictus	6 (6,1%)	3 (4,1%)	0,735
Isquemia periférica	1 (1,0%)	1 (1,4%)	1
SCA	1 (1,0%)	2 (2,7%)	0,575
Exploración AT patológica	69 (69,7%)	43 (58,9%)	0,172

PMR: polimialgia reumática, SCA: síndrome coronario agudo, AT: arteria temporal. BAT: biopsia de arteria temporal, NEG: negativa, ACR: American College of Rheumatology, POS: positivas. Tabla de autoría propia

En ambos grupos presentaron una media de hemoglobina con anemia leve, discreta leucocitosis, trombocitosis y albúmina con niveles levemente superiores en el grupo de BAT positivas. Por otra parte, la media del fibrinógeno es superior en más de 200 mg/dL con respecto al grupo de biopsia negativa. (Tabla 5)

Tabla 5. Alteraciones analíticas en pacientes con diagnóstico de ACG

Alteraciones analíticas	BIOPSIAS POSITIVAS n= 99	BIOPSIAS NEGATIVAS n= 73	P
Hb media ± DE	11,4 ± 1,70	11,07 ± 1,54	0,68
Leucocitos	10505 ± 9590	9763 ± 3376,16	0,35
Plaquetas	386448 ± 129959	335863 ± 131126	0,045
Fibrinógeno	605 ± 198	373 ± 303,2	0,78
Albúmina	3,67 ± 0,456	3,43 ± 1,10	0,45
GOT (mediana)	13,5	14	0,534
GPT (mediana)	16	19	0,199
GGT (mediana)	21	24	0,355
FAL (mediana)	165	157	0,174
Colesterol (mediana)	167	182,5	0,005
Triglicéridos (mediana)	90,5	99	0,085
TSH (mediana)	1,42	1,44	0,877
Factor reumatoide	7 (7,0%)	5 (20,8%)	0,517
VSG ≥ 50 mm	80 (81%)	65 (89%)	0,055
VSG media ± DE (mm)	81 ± 30,86	82,7 ± 26,38	
PCR ≥ 1.0 mg/dL	68 (69%)	64 (87,7%)	0,06

Hb: hemoglobina, DE: desviación estándar, BAT biopsia de arteria temporal, GOT: glutámico oxalacético transaminasa, GPT: transaminasa glutámico-pirúvica, GGT: gamma-glutamyl transferasa, FAL: fosfatasa alcalina, TSH: hormona estimulante del tiroides, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva. Tabla de autoría propia

La mediana de GOT (glutámico oxalacético transaminasa), GPT (transaminasa glutámico-pirúvica), GGT (gamma-glutamyl transferasa), FAL (fosfatasa alcalina), colesterol, triglicéridos y TSH (hormona estimulante del tiroides) fue similar en ambos grupos, con p solo significativa en los valores de colesterol (Tabla 5).

La proporción de la presencia de un factor reumatoide positivo en el grupo de biopsia negativa fue de 20,8% frente a un 7% en el grupo de biopsias positivas (Tabla 5).

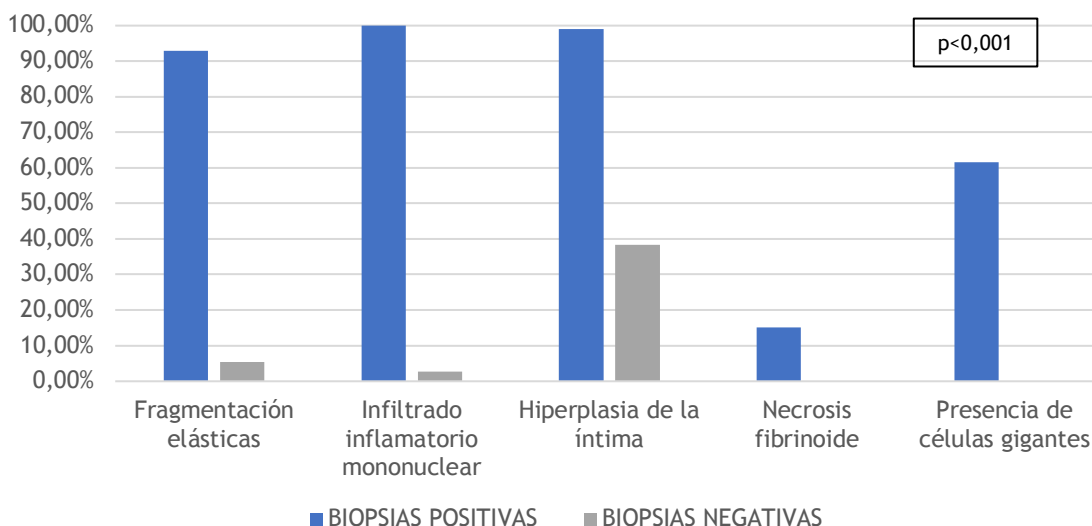
La VSG media fue del 81 ± 30,86 y del 82,7 ± 26,38, con una proporción de 81% y del 89% para los pacientes con biopsia positiva y negativa respectivamente (p=0,055), sin embargo, la proporción de pacientes con PCR fue del 87,7% de pacientes sin confirmación histológica frente al 69% de pacientes con confirmación histológica (Tabla 5).



La histología del grupo de pacientes con biopsia positiva se caracterizó por la presencia en el 100% de los casos de infiltrado inflamatorio mononuclear, con un 99% y 92,9% de hallazgos

de hiperplasia de la íntima y fragmentación de las elásticas y una frecuencia presencia de células gigantes del 61,5%. Por otra parte, en los pacientes con biopsia negativa, la alteración más frecuente fue la hiperplasia de la íntima con una proporción de 38,4%, con p significativas estadísticamente (Gráfica 9).

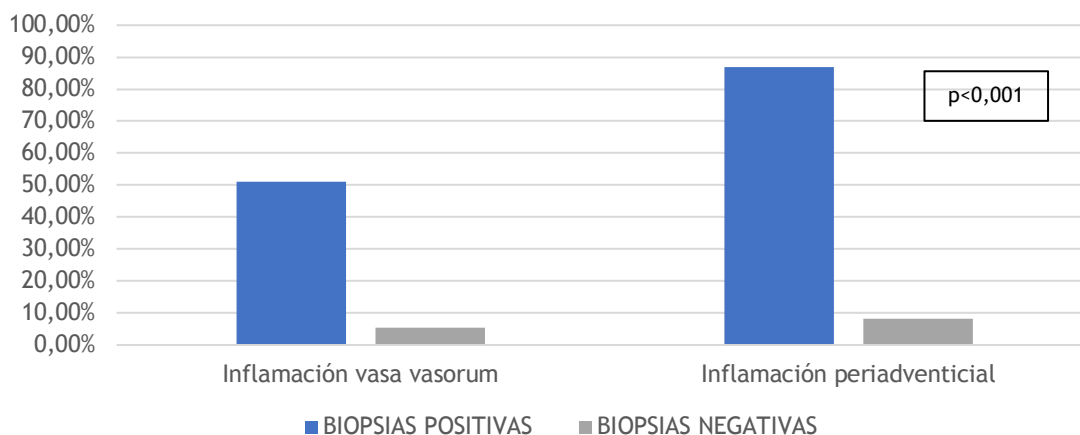
Gráfica 9. Alteraciones histológicas en pacientes con ACG



Gráfica de autoría propia

Los cambios inflamatorios localizados en la adventicia se detectaron en 86,9 y 51% a nivel periadventicial y de los vasa vasorum respectivamente de las biopsias positivas, frente a una frecuencia de 8,2 (n=6) y 5,5% (n=4) de las biopsias negativas ($p=0,001$) (Gráfica 10). En el análisis de regresión logística el aumento de riesgo de ACG por las alteraciones histológicas fue bajo, aunque con significación estadística.

Gráfica 10. Inflamación localizada en adventicia en pacientes con diagnóstico de ACG



Gráfica de autoría propia

La proporción de pacientes que ha recibido tratamiento con pulsos de metilprednisolona fue de 17,8% en pacientes con confirmación histológica frente al 1,64% pacientes de los diagnosticados por criterios clínicos. Por otra parte, se ha administrado tratamiento con prednisona de 1 mg/kg/peso o equivalente al día a 61,6% y 41,1% en el grupo de BAT positivas y negativas respectivamente, recibiendo una dosis igual o inferior a 40 mg/día de prednisona en el resto de los casos. (Tabla 6)

La proporción de pacientes que reciben anticoagulación fue del 63,3% y del 47,9% en pacientes con biopsia probada frente a biopsia negativa. (Tabla 6)

Tabla 6. Tratamiento en pacientes con diagnóstico de ACG

Tratamiento/recaídas	BIOPSIAS POSITIVAS n= 99	BIOPSIAS NEGATIVAS n= 73	p
Prednisona 1 mg/kg o eq	61 (61,6%)	30 (41,1%)	0,08
Dosis prednisona ≤40 mg/día	38 (38,4%)	43 (58,9%)	0,078
Bolus metilprednisona	5 (17,9%)	2 (1,64%)	0,575
Antiagregación	63 (63,6%)	35 (47,9%)	0,06
Tratamientos adyuvantes FAMEsc (MTX)	14 (14,1%)	8 (11,0%)	0,07
BIOLÓGICO (tocilizumab)	4 (4,04%)	0	
Recaídas	20 (20,0%)	17 (23,3%)	0,625

Eq: equivalente, FAMEsc: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales, MTX: metotrexato. Tabla de autoría propia

4.1.2.2 Pacientes con biopsia positiva clásica y biopsia con alteraciones localizadas en la adventicia

Se analizaron los datos clínicos, analíticos e histológicos, así como demográficos del grupo de pacientes con inflamación localizada en la adventicia frente al grupo de pacientes con biopsia positiva clásica.

La edad media \pm DE fue prácticamente igual en ambos grupos, $77,4 \pm 6,1$ años y $78 \pm 6,28$ para el grupo de BAT positiva clásica y localizada en la adventicia respectivamente ($p=0,001$) mientras que en la distribución por sexos presenta una proporción superior al 80% en el grupo de biopsias localizadas a la adventicia frente 55,6% del grupo de pacientes con biopsia positiva. La hipertensión arterial se registró con una proporción similar (55 y 52 %) de pacientes con biopsia positiva clásica e inflamación localizada a la adventicia. En este último grupo destaca la proporción de pacientes con antecedente isquémico previo (14,3%). Cumplieron criterios de clasificación para ACR de 1990 de ACG el 47,6% de los pacientes con inflamación localizada en histología. (Tabla 7)

El tamaño medio de la biopsia (1,1 y 1,3 cm) y la duración de síntomas ($36,7 \pm 37,2$ y $38 \pm 41,2$ días) previo a realizar BAT es similar en ambos grupos con cifras ligeramente superiores en el grupo de inflamación de la adventicia. (Tabla 7)

Tabla 7. Características demográficas pacientes BAT positivas y BAT con inflamación localizada en la adventicia

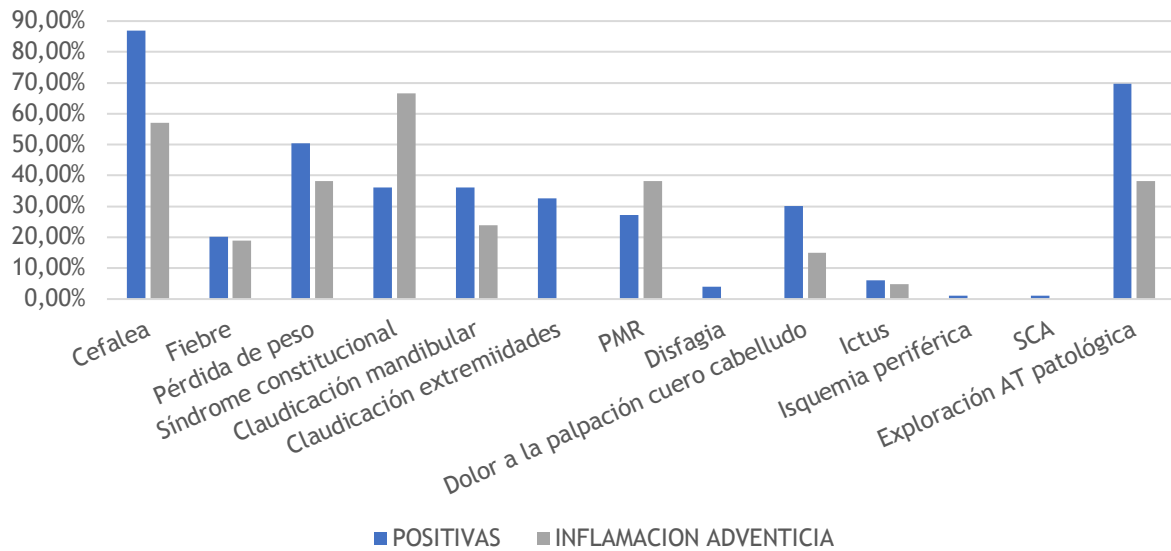
Variables a estudio	POSITIVAS n=99	INFLAMACIÓN ADVENTICIA n=21	P
EDAD MEDIA (años) \pm DE	77,4 \pm 6,1	78 \pm 6,28	0,001
SEXO			0,04
Mujeres	55 (55,6%)	17 (81,0%)	
Hombres	44 (44,4%)	4 (19,1%)	
Antecedentes			
DM	19 (19,2%)	2 (9,5%)	0,362
HTA	55 (55,6%)	11 (52,4%)	0,791
Dislipemia	24 (24,2%)	4 (19,1%)	0,779
Anticoagulación oral	6 (6,7%)	2 (9,5%)	0,628
Antecedente isquémico (IAM, Ictus)	4 (4%)	3 (14,3%)	0,066
Aneurisma	1 (1,0%)	0 (0%)	1
Obesidad	9 (9,1%)	0 (0%)	0,357
Infección reciente	4 (4%)	2 (9,5%)	0,282
Trombosis (1 año previo BAT)	4 (4%)	1 (4,8%)	1
Tabaquismo	19 (19,19%)	3 (14,3%)	0,762
Criterios ACR 1990	96 (96,97%)	10 (47,6%)	0,001
Tamaño medio BAT \pm DE (cm)	1,1 \pm 0,46	1,32 \pm 0,76	0,519
Ingresos	53 (53,5%)	15 (71,4%)	0,792
Desenlace: muerte <5 años tras BAT	35 (35,4%)	8 (38,1%)	0,67
Duración síntomas media días \pm DE (mediana)	36,7 \pm 37,2 (28)	38 \pm 41,2 (21)	0,799

DE: desviación estándar, BAT: biopsia de arteria temporal, DM: Diabetes mellitus, HTA: Hipertensión Arterial, IAM: infarto agudo de miocardio. ACR (siglas en inglés): American College of Rheumatology, Tabla de autoría propia

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con inflamación localizada a la adventicia analizadas fueron el síndrome constitucional (66,6%), seguido de la cefalea (57,1%), pérdida de peso (38,1%) y polimialgia reumática (38,1%), con p significativa para cefalea y PMR. En contra, no se detectaron casos de claudicación de extremidades ni disfagia y la exploración de las arterias temporales fue patológica en el 38,1% de los pacientes frente al 69,7% de pacientes con BAT positiva, aunque no se alcanzó p significativa. (

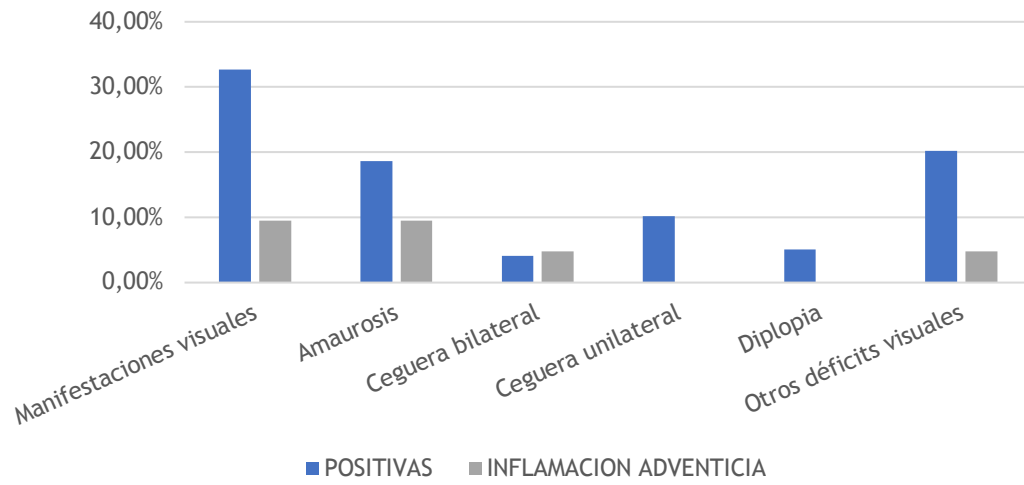
Las manifestaciones visuales presentan una proporción superior en casi todas las expresiones clínicas excepto en ceguera bilateral que la proporción es equiparable, p no significativas. (Gráfica 12)

Gráfica 11. Clínica en pacientes con alteraciones de BAT positiva vs inflamación adventicia



PMR: polimialgia reumática, SCA: síndrome coronario agudo, AT: arteria temporal. Gráfica de autoría propia

Gráfica 12. Manifestaciones visuales en pacientes en pacientes con BAT positiva Vs inflamación adventicia



Gráfica de autoría propia

Tabla 8. Tabla manifestaciones clínicas en pacientes con BAT positiva y BAT inflamación localizada en pequeños vasos

	BAT POSITIVA	INFLAMACION ADVENTICIA	P
Cefalea	86 (86,9%)	12 (57,1%)	<0,001
Fiebre	20 (20,2%)	4 (19,0%)	0,175
Pérdida de peso	50 (50,5%)	8 (38,1%)	0,57
Síndrome constitucional	35 (35,4%)	14 (66,6%)	0,389
Claudicación mandibular	35 (36,1%)	5 (23,8%)	0,458
Claudicación extremidades	32 (32,7%)	0 (0,0%)	0,535
PMR	27 (27,3%)	8 (38,1%)	0,001
Disfagia	4 (4,0%)	0 (0,0%)	1
Dolor a la palpación cuero cabelludo	28 (30,1%)	3 (15%)	0,725
Manifestaciones visuales	32 (32,7%)	2 (9,5%)	0,031
Amaurosis	18 (18,6%)	2 (9,5%)	0,522
Ceguera	12 (12,2%)	1 (4,8%)	0,46
Ceguera bilateral	4 (4,1%)	1 (4,8%)	1
Ceguera unilateral	10 (10,2%)	0 (0,0%)	0,206
Diplopia	5 (5,1%)	0 (0,0%)	0,29
Otros déficits visuales	20 (20,2%)	1 (4,8%)	0,117
Ictus	6 (6,1%)	1 (4,8%)	1
Isquemia periférica	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1
SCA	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1
Exploración AT patológica	69 (69,7%)	8 (38,1%)	0,231

PMR: polimialgia reumática, SCA: síndrome coronario agudo, AT: arteria temporal. BAT: biopsia de arteria temporal. Tabla de autoría propia

Los valores medios o medianas recogidas según el parámetro a estudio en las analíticas presentan datos similares para ambos grupos, incluidos los reactantes de fase aguda. Solo se alcanza p significativa en plaquetas, variable en la que se evidencia trombocitosis leve en el grupo de BAT positivas, en el resto de las variables la p es no significativa. (Tabla 9)

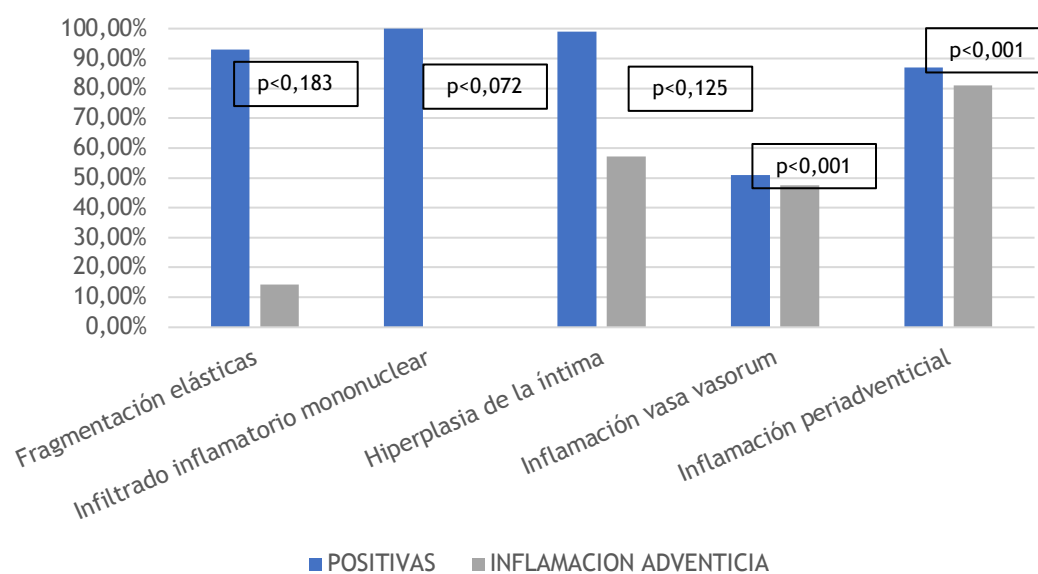
Tabla 9. Alteraciones analíticas biopsia clásica positiva vs infiltrado adventicial

Alteraciones analíticas	BAT positiva	Inflamación adventicia	p
Hb media \pm DE	11,4 \pm 1,70	11,6 \pm 1,33	0,686
Leucocitos	10505 \pm 9590	10260 \pm 9780	0,423
Plaquetas	386448 \pm 129959	326684 \pm 133309	0,048
Fibrinógeno	605 \pm 198	618 \pm 203	0,802
Albúmina	3,67 \pm 0,456	3,55 \pm 0,528	0,459
GOT (mediana)	13,5	14	0,496
GPT (mediana)	16	15	0,665
GGT (mediana)	21	25	0,813
FAL (mediana)	165	145	0,079
Colesterol (mediana)	167	184	0,051
Triglicéridos (mediana)	90,5	103	0,167
TSH (mediana)	1,42	1,05	0,379
Factor reumatoide	7 (7,0%)	1 (11,1%)	1
VSG \geq 50 mm	80 (81%)	16 (76,2%)	0,65
VSG media \pm DE (mm)	81 \pm 30,86	84,7 \pm 28,98	
PCR \geq 1.0 mg/dL	68 (69%)	14 (66,6%)	0,785

Hb: hemoglobina, DE: desviación estándar, BAT biopsia de arteria temporal, GOT: glutámico oxalacético transaminasa, GPT: transaminasa glutámico-pirúvica, GGT: gamma-glutamil transferasa, FAL: fosfatasa alcalina, TSH: hormona estimulante del tiroides, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva. Tabla de autoría propia

La proporción de pacientes con alteraciones histológicas de los vasa vasorum y a nivel periadventicial fue similar en ambos grupos, con p significativa. Se registraron casos de rotura de las elásticas (14,3%) y de hiperplasia de la íntima (57,1%), pero no otras alteraciones típicas de biopsia clásica. (Gráfica 13)

Gráfica 13. Manifestaciones histológicas en biopsia arterial positiva vs infiltrado inflamatorio localizado de pequeños vasos



Gráfica de autoría propia

Ningún paciente del grupo de BAT con infiltrado localizado a la adventicia recibió tratamiento con bolus de metilprednisolona, pero el 42,9% de los pacientes fueron tratados con GC a dosis de 1 mg/kg peso o equivalente y el resto con dosis de 40 mg/día o inferiores, utilizando en 3 casos (14,3%) metotrexato. Los pacientes con inflamación localizada en la adventicia presentan una proporción superior de recaídas (28,6%) frente al grupo de BAT positiva. (Tabla 10)

Tabla 10. Tratamiento y recaídas BAT positiva vs inflamación adventicia

Tratamiento al inicio	BAT positiva	Inflamación adventicia	p
Prednisona 1 mg/kg o eq	61 (61,6%)	9 (42,9%)	0,065
Dosis prednisona ≤40 mg/día	37 (37,4%)	12 (57,1%)	0,07
Bolus metilprednisona	5 (17,9%)	0 (0,0%)	0,001
Antiagregación	63 (63,6%)	8 (38,1%)	0,087
Tratamientos adyuvantes			
FAMEsc (MTX)	14 (14,1%)	3 (14,3%)	0,075
BIOLÓGICO (tocilizumab)	4 (4,04%)	0	0,001
Recaídas	20 (20,0%)	6 (28,6%)	0,575

Eq: equivalente, FAMEsc: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales, MTX: metotrexato. Tabla de autoría propia

4.1.2.3 Diferencias entre biopsia positiva clásica y biopsia con alteraciones localizadas en la adventicia

La diferencia por sexos presenta una proporción similar en ambos grupos, con predisposición en las mujeres que representan el 80% de los casos. La hipertensión arterial es el antecedente más frecuente en ambos grupos, pero se presenta en una proporción superior (71,9% vs 52,4%) en pacientes con biopsia negativa, al igual que la diabetes mellitus (26,6% vs 9,5%) y la dislipemia 32,8% vs 19,1%). Sin embargo, el antecedente de episodio isquémico o tabaquismo se registró en una mayor proporción de pacientes con inflamación localizada en vasos pequeños, 14,3% vs 1,4% y 14,3% vs 10,95% respectivamente. (Tabla 11)

Tabla 11. Características demográficas pacientes diagnóstico ACG por criterios ACR y BAT con inflamación de vasos pequeños

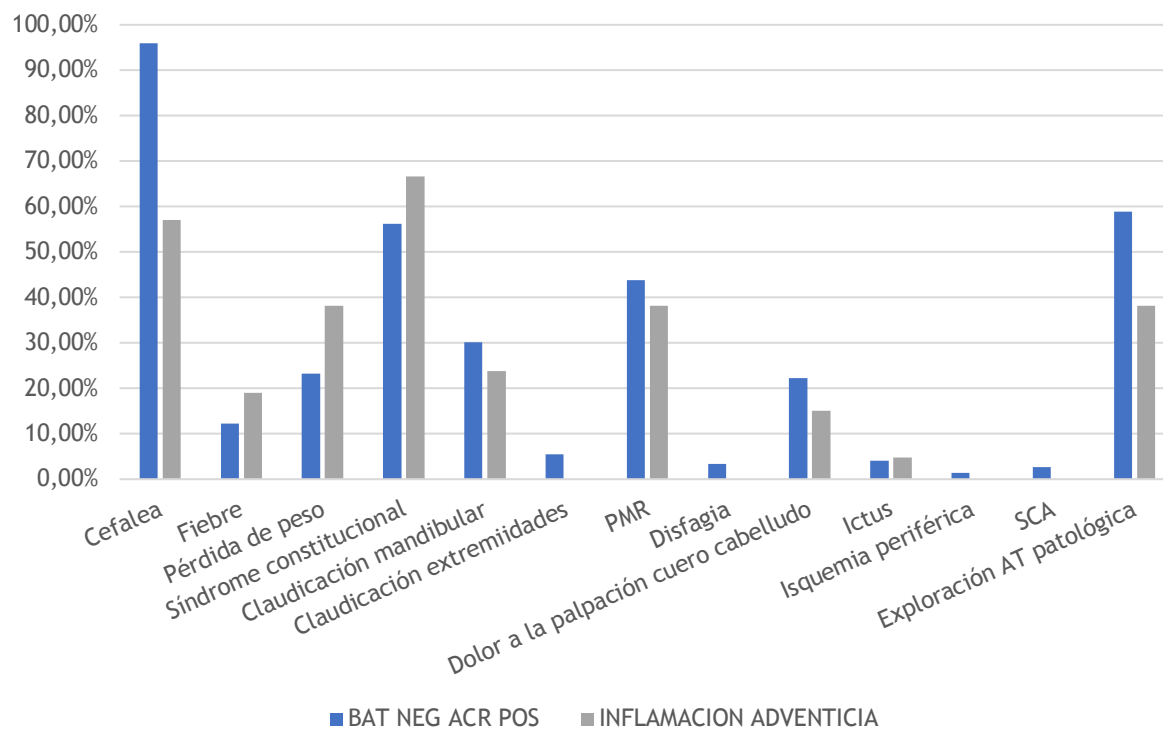
	BAT NEG ACR POS n:73	INFLAMACION ADVENTICIA n:21	P
EDAD MEDIA (años) ± DE	75,8 ± 8,6	78 ± 6,28	0,001
SEXO			0,04
Mujeres	58 (79,5%)	17 (81,0%)	
Hombres	15 (20,5%)	4 (19,1%)	
Antecedentes			
DM	17 (26,6%)	2 (9,5%)	0,362
HTA	46 (71,9%)	11 (52,4%)	0,791
Dislipemia	21 (32,8%)	4 (19,1%)	0,779
Anticoagulación oral	6 (8,22%)	2 (9,5%)	0,628
Antecedente isquémico (IAM, ictus)	1 (1,4%)	3 (14,3%)	0,066
Aneurisma	1 (1,4%)	0 (0%)	1
Obesidad	9 (12,32)	0 (0%)	0,357
Infección reciente	8 (10,95%)	2 (9,5%)	0,282
Trombosis (1 año previo BAT)	4 (5,48%)	1 (4,8%)	1
Tabaquismo	8 (10,95%)	3 (14,3%)	0,762
Criterios ACR 1990	73 (100%)	10 (47,6%)	0,001
Tamaño medio BAT ± DE (cm)	1,16 ± 0,56	1,32 ± 0,76	0,519
Ingresos	50 (68,49%)	15 (71,4%)	0,792
Desenlace: muerte <5 años tras BAT	23 (31,5%)	8 (38,1%)	0,67
Duración síntomas media días ± DE (mediana)	36,7 ± 37,2 (28)	38 ± 41,2 (21)	0,799

DE: desviación estándar, BAT: biopsia de arteria temporal, NEG: negativa, POS: positiva, HTA: Hipertensión Arterial, DM: Diabetes mellitus, IAM: infarto agudo de miocardio, ICTUS: enfermedad cerebrovascular. ACR(siglas en inglés): American College of Rheumatology. Tabla de autoría propia

Las manifestaciones clínicas se presentaron en mayor proporción en el grupo de pacientes con diagnóstico de ACG por criterios clínicos, la cefalea (95,9% vs 57,1%, p<0.001) en este caso es el segundo síntoma más frecuente, tras la pérdida de peso. Por otra parte, el síndrome constitucional y la polimialgia reumática se detectó en el 66% y 38,1% de los pacientes con

inflamación localizada en la adventicia a nivel histológico, con lo que supone un incremento o proporción similar con respecto al grupo de BAT negativa (Gráfica 14), en ninguno de los casos se logró significación estadística.

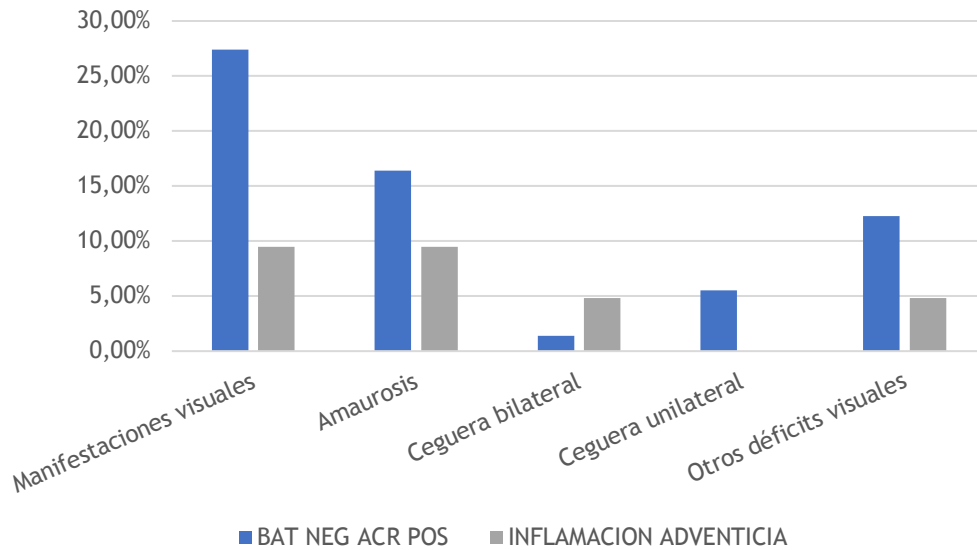
Gráfica 14. Manifestaciones clínicas pacientes diagnóstico por criterios ACR vs biopsia con infiltrado en la adventicia



BAT: biopsia de arteria temporal, **NEG:** negativa, **ACR:** American College of Rheumatology, **POS:** positiva; **PMR:** polimialgia reumática, **SCA:** síndrome coronario agudo, **AT:** arteria temporal. Gráfica de autoría propia

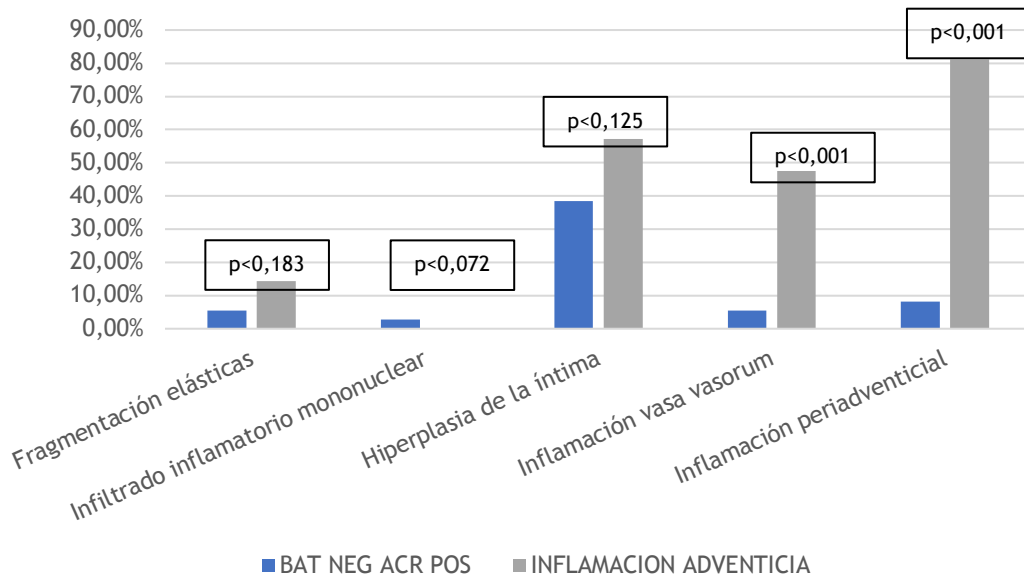
Dentro de las manifestaciones visuales (Gráfica 15), se detectó un caso de ceguera bilateral en cada grupo, en el resto de las alteraciones se presenta mayor proporción en el grupo de diagnóstico de ACG por criterios ACR, con *p* no significativas. El resto de las manifestaciones visuales, se detectaron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con diagnóstico de ACG y BAT negativa.

Gráfica 15. Manifestaciones visuales en pacientes con diagnóstico por criterios ACR vs biopsia con infiltrado en la adventicia



BAT: biopsia de arteria temporal, NEG: negativa, ACR: American College of Rheumatology, POS: positiva.
Gráfica de autoría propia

Gráfica 16. Alteraciones histológicas en pacientes con diagnóstico por criterios ACR vs biopsia con infiltrado en la adventicia



BAT: biopsia de arteria temporal, NEG: negativa, ACR: American College of Rheumatology, POS: positivas.
Gráfica de autoría propia

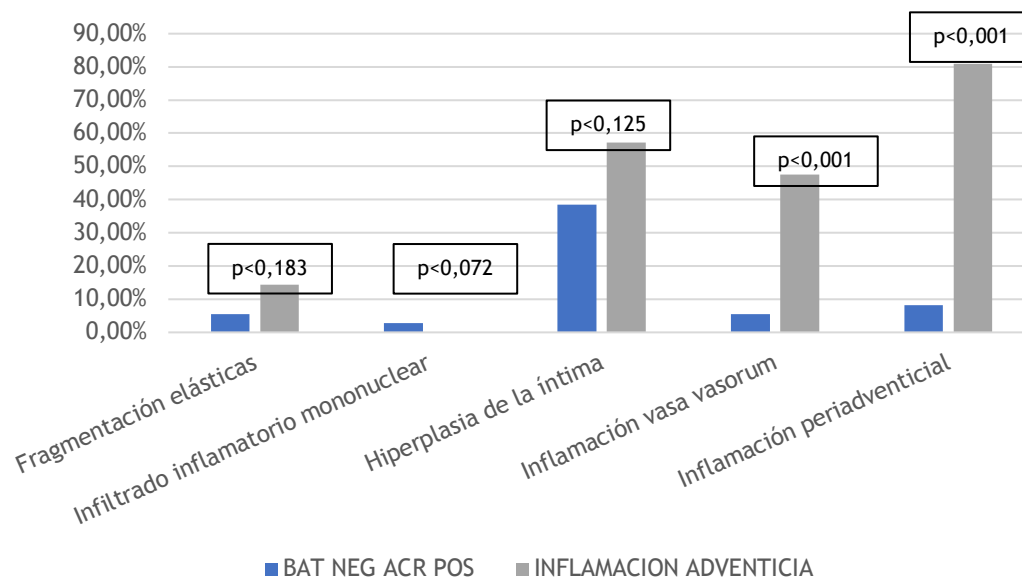
Tabla 12. Síntomas BAT negativa Vs BAT infiltrado pequeños vasos

Síntomas	BAT NEG ACR POS n:73	INFLAMACION ADVENTICIA n:21	P
Cefalea	70 (95,9%)	12 (57,1%)	<0,001
Fiebre	9 (12,3%)	4 (19,0%)	0,478
Pérdida de peso	17 (23,3)	8 (38,1%)	0,176
Síndrome constitucional	41 (56,2%)	14 (66,6%)	0,389
Claudicación mandibular	22 (30,13%)	5 (23,8%)	0,572
Claudicación extremidades	4(5,5%)	0 (0,0%)	0,572
PMR	32 (43,8%)	8 (38,1%)	0,563
Disfagia	4 (3,3%)	0 (0,0%)	0,572
Dolor a la palpación cuero cabelludo	16 (22,2%)	3 (15%)	0,755
Manifestaciones visuales	20 (27,4%)	2 (9,5%)	0,088
Amaurosis	12 (16,4%)	2 (9,5%)	0,728
Ceguera	5 (6,8%)	1 (4,8%)	1
Ceguera bilateral	1 (1,4%)	1 (4,8%)	0,342
Ceguera unilateral	4 (5,5%)	0 (0,0%)	0,572
Otros déficits visuales	9 (12,3%)	1 (4,8%)	0,448
Ictus	3 (4,1%)	1 (4,8%)	1
Isquemia periférica	1 (1,4%)	0 (0,0%)	1
SCA	2 (2,7%)	0 (0,0%)	1
Exploración AT patológica	43 (58,9%)	8 (38,1%)	0,231

PMR: polimialgia reumática, SCA: síndrome coronario agudo, AT: arteria temporal. BAT: biopsia de arteria temporal, NEG: negativa, ACR: American College of Rheumatology, POS: positivas. Tabla de autoría propia

Los cambios histológicos, rotura de la íntima, infiltrado de los vasa vasorum, infiltrado periadventicial, se presentaron en una proporción superior en el caso de pacientes con biopsia con inflamación localizada a la adventicia (57,1, 47,6 y 81% respectivamente) ($p < 0,001$), a excepción de la presencia de infiltrado mononuclear que solo se registró en el grupo de diagnóstico de ACG por criterios ACR. (Gráfica 17)

Gráfica 17. Alteraciones histológicas en pacientes con diagnóstico por criterios ACR vs biopsia con infiltrado en la adventicia



BAT: biopsia de arteria temporal, NEG: negativa, ACR: American College of Rheumatology, POS: positivas.
Gráfica de autoría propia

Ninguno de los pacientes con biopsia limitada a la adventicia recibió tratamiento con pulsos de metilprednisolona: El 100% de los pacientes de ambos grupos recibió tratamiento con GC, con mayor proporción en ambos grupos de la dosis más baja (40 o menos mg/día de prednisona o equivalente), se indicó tratamiento con antiagregación en el 47,9 y 38,1% de los casos con BAT negativa y BAT localizada en adventicia de forma respectiva. (Tabla 13)

Tabla 13. Tratamiento de pacientes con ACG por criterios ACR o inflamación pequeños vasos

Tratamiento al inicio	BIOPSIAS NEGATIVAS n= 73	Inflamación adventicia	p
Prednisona 1 mg/kg o eq	30 (41,1%)	9 (42,9%)	0,074
Dosis prednisona ≤40 mg/día	43 (58,9%)	12 (57,1%)	0,098
Bolus metilprednisona	2 (1,64%)	0 (0,0%)	0,001
Antiagregación	35 (47,9%)	8 (38,1%)	0,76
Tratamientos adyuvantes FAMEsc (MTX BIOLÓGICO (tocilizumab)	8 (11,0%) 0	3 (14,3%) 0	0,065
Recaídas	17 (23,3%)	6 (28,6%)	0,675

Eq: equivalente, FAMEsc: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales, MTX: metotrexato. Gráfica de autoría propia

4.1.3 Análisis de asociación:

4.1.3.1 ACG con biopsia confirmada vs no diagnóstico de ACG

En el análisis de regresión logística identificamos un riesgo aumentado de presentar ACG en pacientes con HTA (OR 1,186, IC 0,692-2,035, $p=0,049$).

Tabla 14. Regresión logística de antecedentes personales

	OR	IC 95%	P
HTA	1,186	0,692-2,035	0,049
Dislipemia	0,623	0,342-1,137	0,002
DM	0,462	0,246-0,871	0,056
Antecedente isquémico (ictus, IAM)	0,442	0,134-1,457	0,07

OR: Odds ratio, IC: intervalo intercuartílico, HTA: hipertensión arterial, DM: Diabetes mellitus, IAM: infarto agudo de miocardio. Tabla de autoría propia

4.1.3.2 Diagnóstico de ACG por criterios ACR de 1990 frente a ACG con biopsia confirmada

En el análisis de regresión logística identificamos que el aumento de riesgo de presentar ACG en pacientes con biopsia negativa aumenta 2,2 en relación con la polimialgia reumática (IC 95% 1,16-4,17, $p=0,015$). La pérdida de peso (odds ratio 0,415; IC 95% 0,211-0,815, $p=0,01$) sin embargo tiene poca asociación con BAT negativas. Se ha calculado la asociación de cefalea, fiebre, síndrome constitucional, claudicación mandibular, claudicación de extremidades, disfagia, manifestaciones visuales e isquemia sin lograr significación estadística (Tabla 15). La cefalea presenta una fuerte asociación con BAT negativas, con un riesgo aumentado en 3,22 y el SCA en 2,76.

Tabla 15. Regresión logística de variables clínicas en BAT negativa

Síntomas y exploración AT	OR	IC 95%	P
Cefalea	3,22	0,874-11,9	0,066
Fiebre	0,541	0,231-1,27	0,155
Pérdida de peso	0,415	0,211-0,815	0,01
Síndrome constitucional	1,2	0,654-2,22	0,462
Claudicación mandibular	0,764	0,399-1,46	0,416
Claudicación extremidades	0,789	0,413-1,51	0,404
PMR	2,2	1,16-4,17	0,015
Disfagia	1,38	0,333-5,70	0,724
Dolor a la palpación cuero cabelludo	0,663	0,326-1,35	0,256

Ictus	0,664	0,161-2,75	0,735
Isquemia periférica	1,36	0,0837-22,1	1
SCA	2,76	0,246-31,0	0,575
Exploración AT patológica	0,589	0,274-1,26	0,172
Manifestaciones visuales	0,778	0,400-1,51	0,46
Amaurosis	0,874	0,392-1,95	0,743
Ceguera	0,533	0,179-1,59	0,252
Ceguera bilateral	0,33	0,0361-3,01	0,397
Ceguera unilateral	0,516	0,155-1,72	0,273
Diplopía	0,806	0,186-3,48	1

OR: Odds ratio, IC: intervalo intercuartílico, PMR: polimialgia reumática, SCA: síndrome coronario agudo, AT: arteria temporal. Tabla de autoría propia

Los antecedentes y las alteraciones analíticas no demostraron nivel significativo a excepción de la hipertensión arterial y el antecedente de evento isquémico, que supone un aumento de riesgo de 3 veces de ACG en pacientes con evento isquémico previo (IAM, ictus). (Tabla 16)

Tabla 16. Regresión logística de antecedentes personales

Antecedentes	OR	IC 95%	p
HTA	0,73369	0,395-1,362	0,045
Antecedente isquémico (IAM, ictus)	3,0315	0,332-27,708	0,049

OR: Odds ratio, IC: intervalo intercuartílico, HTA: hipertensión arterial, IAM: infarto agudo de miocardio. Tabla de autoría propia

4.1.3.3 Biopsia con inflamación de pequeños vasos frente a ACG con biopsia confirmada

En el análisis de regresión logística de biopsias con inflamación localizada en la adventicia identificamos que el aumento de riesgo superior a 3,6 en pacientes con síndrome constitucional (IC 95% 1,350-9,906, p=0,389) y en 1,64 veces con polimialgia reumática (IC 95% 0,612-4,397, p=0,01). La ceguera bilateral presenta una asociación de 1,187 (IC 95% 0,045-2,952, p=0,46) con la inflamación localizada en la adventicia. (Tabla 17)

Tabla 17. Regresión logística de variables clínicas en inflamación adventicial

Síntomas y exploración AT	OR	IC 95%	P
Cefalea	0,2	0,071-0,572	<0,001
Fiebre	0,929	0,281-3,069	0,175
Pérdida de peso	0,603	0,230-1,583	0,57
Síndrome constitucional	3,657	1,350-9,906	0,389
Claudicación mandibular	0,571	0,193-1,169	0,458
Claudicación extremidades	N/A	N/A	0,535
PMR	1,64	0,612-4,397	0,001
Disfagia	N/A	N/A	1
Dolor a la palpación cuero cabelludo	0,422	0,115-1,1548	0,725
Manifestaciones visuales	0,22	0,048-1,004	0,031
Amaurosis	0,473	0,101-2,218	0,522
Ceguera	0,362	0,045-2,952	0,46
Ceguera bilateral	1,187	0,126-11,197	1
Ceguera unilateral	N/A	N/A	0,206
Diplopia	N/A	N/A	0,29
Otros déficits visuales	0,197	0,025-1,561	0,117
Ictus	0,775	0,088-6,798	1
Isquemia periférica	N/A	N/A	1
SCA	N/A	N/A	1
Exploración AT patológica	0,267	0,100-0,713	0,231

OR: Odds ratio, IC: intervalo intercuartílico, PMR: polimialgia reumática, SCA: síndrome coronario agudo, AT: arteria temporal. Tabla de autoría propia

4.1.3.4 Biopsia con inflamación de pequeños vasos frente a ACG por criterios ACR de 1990

En el análisis de regresión logística de biopsias con inflamación localizada en la adventicia identificamos una fuerte asociación de ceguera bilateral (OR: 3,6; IC 95% 0,215-60,1, $p=0,342$) sin lograr significación estadística, al igual que ictus e isquemia periférica. La pérdida de peso (OR 2,03; IC 95% 0,720-5,70), la fiebre (OR: 1,67; IC 95% 0,459-6,10) y el síndrome constitucional (OR 1,56; IC 95% 0,564-4,32), también presentan fuerte asociación con el riesgo de inflamación localizada en la adventicia. (Tabla 18)

Tabla 18. Regresión logística de variables clínicas en inflamación adventicial

Síntomas/exploración AT	OR	IC 95%	P
Cefalea	0,057	0,0135-0,242	<0,001
Fiebre	1,67	0,459-6,10	0,478
Pérdida de peso	2,03	0,720-5,70	0,176
Síndrome constitucional	1,56	0,564-4,32	0,389
Claudicación mandibular	0,724	0,236-2,22	0,572
Claudicación extremidades	0,359	0,0186-6,94	0,572
PMR	0,746	0,276-2,02	0,563
Disfagia	0,359	0,0186-6,94	0,572
Dolor a la palpación cuero cabelludo	0,618	0,161-2,38	0,755
Manifestaciones visuales	0,279	0,0595-1,31	0,088
Amaurosis	0,535	0,110-2,61	0,728
Ceguera	0,68	0,0750-6,16	1
Ceguera bilateral	3,6	0,215-60,1	0,342
Ceguera unilateral	0,359	0,0186-6,94	0,572
Otros déficits visuales	0,356	0,0424-2,98	0,448
Ictus	1,17	0,115-11,8	1
Isquemia periférica	1,12	0,0442-28,6	1
SCA	0,665	0,0307-14,4	1
Exploración AT patológica	0,478	0,151-1,52	0,231

OR: Odds ratio, IC: intervalo intercuartílico, PMR: polimialgia reumática, SCA: síndrome coronario agudo, AT: arteria temporal. Tabla de autoría propia

DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

El resultado de la biopsia ya sea negativo o positivo, raramente cambia el manejo de tratamiento del paciente. De hecho, en nuestro estudio el 100% de pacientes con BAT negativa pero que cumplía criterios de clasificación ACR de 1990 para ACG recibió tratamiento con glucocorticoides a dosis medias-altas. Debido a que la técnica de la biopsia es sencilla, presenta una alta especificidad es de especial importancia para la suspensión o modificación del tratamiento en algunos casos, especialmente en aquellos pacientes en los que existe contraindicación relativa del uso de corticoide.

Muchos de los pacientes biopsiados de nuestra serie (n:217) cumplían criterios ACR de 1990 con un valor igual o superior a 3 puntos para clasificación como ACG.¹⁰⁷ Los criterios clínicos de ACR de 1990 presentes en el 96,97% de los pacientes con BAT positiva, han sido positivos en el 68,9% de los pacientes con diagnóstico de ACG con BAT negativa, pero también se han visto 48 casos (41,7%) entre los pacientes que se descartó el diagnóstico de ACG. No debemos de olvidar que en caso de no presentar respuesta a tratamiento con corticoide se debería de establecer un diagnóstico diferencial con otras entidades, especialmente con una posible neoplasia. Se ha visto que dichos criterios funcionan mal para el diagnóstico de otras vasculitis¹²². En nuestra serie de casos, se presentaron dos casos de estos pacientes con el diagnóstico de poliangeítis granulomatosa. Ambos presentaban una BAT con inflamación vasa vasorum y periadventicial, ya descrito en estudios previos que la presencia de este tipo de inflamación se podía relacionar con otros diagnósticos distintos a ACG. Así mismo, fueron diagnosticados de polimialgia reumática 34 pacientes, aunque en estos pacientes la exploración de las arterias temporales era normal, todos presentaban síndrome constitucional, lo que no tiene por qué estar directamente relacionado con ACG.

En este estudio se muestra una edad media esperable, siendo ligeramente inferior en el grupo de ACG diagnosticado por criterios clínicos con BAT negativa. En cuanto a distribución por sexos aunque en ambos grupos se muestra afectación predominante en mujeres, en el grupo de BAT positiva alcanza una proporción esperable para países del mediterráneo del 55%, sin embargo en los grupos de BAT negativa aumenta al 80%.

Nuestro estudio demuestra al igual que estudios previos que hay una presentación clínica diferente entre los pacientes que presentan diagnóstico de ACG con biopsia positiva y negativa. Como ya se ha publicado en otras series, las manifestaciones clínicas sistémicas (fiebre, pérdida de peso), son más frecuentes en pacientes con biopsia positiva, hay autores que se plantean si se trata realmente de la misma enfermedad. La presencia de claudicación mandibular, al igual que las manifestaciones visuales, especialmente afectaciones graves (ceguera), el ictus y la exploración física patológica de las arterias temporales se presentan con más frecuencia en el grupo de BAT positivas, correspondiéndose con lo descrito en la literatura. Por otra parte, la PMR es en nuestro estudio muestra una fuerte asociación con BAT negativas algo esperable también según otras cohortes publicadas ($p=0,015$)^{7,123}.

La longitud media de las biopsias practicadas fue la recomendada, a lo establecido en el protocolo inicial, ninguna muestra era inferior a 0,5 cm por lo que no se ha tenido que descartar ninguna de las muestras a causa del tamaño. Con un tamaño medio superior a 1 cm, según los

estudios publicados hasta la fecha tendríamos una muestra representativa para poder hallar en ella alteraciones sugestivas de un proceso inflamatorio.^{77,124,125}

El rendimiento de la BAT en nuestro hospital es algo inferior al de otras series publicadas, pero se corresponde con lo esperable siendo inferior al 40%, en nuestro caso suponen el 31% de las biopsias realizadas.¹²⁶⁻¹²⁹ Sin embargo se han diagnosticado de ACG sin presentar alteraciones histológicas características a un 33%, un valor superior a otras series descritas⁷, aunque al aplicar criterios de clasificación ACR de 1990 disminuye a 23%. Es posible que si se hubiera realizado BAT contralateral la rentabilidad de la misma fuese superior.^{79,80,126}

Es difícil establecer un consenso de las características que deberían de presentar las BAT para considerarse positivas, los patólogos coinciden en que cuando hay infiltración transmural y destrucción de la pared del vaso son características de dicha patología, pero difieren en la relevancia de la presencia de células gigantes y la necrosis.⁸⁶ En el estudio realizado, se han revisado todas las muestras (de forma ciega) tanto positivas como negativas, y se han descrito las alteraciones presentes en cada muestra, las BAT que previamente se habían considerado positivas se confirman como tal, pero se halla la presencia además de las alteraciones típicas de inflamación de pequeños vasos.

La VSG es superior a 50 mm en los todos los grupos, con una superioridad en los diagnosticados de ACG (tanto por criterios clínicos como por BAT positiva) pero no la esperable. El resto de los parámetros analíticos se presentan en ambos grupos de forma muy similar, pero destaca la elevación de fibrinógeno como reactante de fase aguda en los pacientes con BAT positiva y BAT con inflamación localizada en la adventicia, frente a los pacientes con BAT negativas, aunque no se ha logrado significado estadístico.

La frecuencia de infiltrado inflamatorio de los vasa vasorum y periadventicial de pacientes con diagnóstico por criterios clínicos con BAT negativa ha sido baja (4 y 6%), siendo incluso más baja que en el grupo de pacientes no ACG.

Por otra parte, en este estudio los pacientes en los que presentan cambios histológicos con inflamación limitada a pequeños vasos, presentan un cuadro clínico de predominio con síntomas inespecíficos, fiebre, pérdida de peso, síndrome constitucional frente a los pacientes con BAT negativas, aunque los datos no son estadísticamente significativos, pueden ayudar a apoyar la teoría de un cuadro específico, sería necesario estudios con un mayor número de pacientes para poder establecer una correlación clínica. Si se identifica un riesgo de presentar 1,64 veces más PMR en pacientes con inflamación localizada a la adventicia frente a pacientes con ACG con BAT positiva ($p=0,001$). En el grupo de biopsias con inflamación localizada a los vasos pequeños, se diagnosticaron 4 casos de polimialgia reumática, y el resto de los pacientes se interpretó como posible arteritis de células gigantes. Dentro de este grupo se describe la presencia de ceguera bilateral, esta se debe a un caso de un paciente que debutó con una NOIA, con VSG de 87 mm, pero sin cefalea, por lo que no cumplía criterios clínicos ni biopsia positiva, pero igualmente ante la sospecha de ACG se inició tratamiento con GC a dosis altas, pero no se administraron pulsos de metilprednisolona.

El pronóstico es similar en ambos grupos, con un riesgo de muerte a los 5 años del diagnóstico similar o incluso discretamente inferior que en el grupo de no ACG. Las recaídas, tal y como está descrito en la literatura presentan una mayor incidencia en el grupo de BAT negativas.

Por otra parte, en este estudio, consta una baja utilización de FAMEb, el uso de Tocilizumab no se registra en pacientes con diagnóstico previo al año 2013. En este estudio se incluyen pacientes con diagnóstico entre 2000 y 2015 y cabe destacar que los primeros estudios publicados con el uso de tocilizumab fueron a partir del año 2011^{130,131}.

Las principales limitaciones del estudio vienen dadas por el carácter retrospectivo del mismo, dentro del que destaca la ausencia de datos en la historia clínica en algunos pacientes o la heterogeneidad en las fuentes de datos. Todo ello ha dificultado la recogida de algunos datos relevantes en el estudio para determinadas variables como era la obesidad, por lo que no se han analizado dichos datos.

En las últimas recomendaciones EULAR, se han incluido para el diagnóstico de ACG otras pruebas complementarias, como son la ecografía Doppler, la resonancia magnética nuclear con contraste, o la tomografía por emisión de positrones. La ecografía ha cobrado importante relevancia con estos criterios, pero es una técnica que debe de ser realizada por un experto y requiere un equipo con características específicas, algo que no se puede tener al alcance en todos los centros. Sin embargo, la biopsia de la arteria temporal es una técnica sencilla y accesible incluso en hospitales con menos recursos y continúa siendo el patrón de oro del diagnóstico de ACG.

CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio apoya la teoría de un espectro clínico que diferencia los pacientes con arteritis de células gigantes con biopsia de arteria temporal positivas frente a los diagnosticados por criterios clínicos de clasificación ACR 1990 con BAT negativas. La presencia de síntomas inespecíficos (fiebre, pérdida de peso), claudicación mandibular, manifestaciones visuales y la exploración física patológica se asocia con la presencia de cambios histológicos inflamatorios clásicos.
2. Por otra parte, la polimialgia reumática se asocia con la biopsia negativa, en pacientes con diagnóstico de ACG por criterios clínicos.
3. No es posible establecer un patrón clínico de los pacientes con infiltración localizada a pequeños vasos con este estudio, pero sí una fuerte asociación con cuadro de polimialgia reumática con respecto a los pacientes con biopsia de arteria temporal positiva. Se necesitan estudios con una muestra superior para poder alcanzar un valor estadísticamente significativo.
4. Aunque no podemos establecer un patrón clínico, parece que hay una asociación entre manifestaciones clínicas inespecíficas como fiebre, síndrome general, pérdida de peso y manifestaciones isquémicas (ictus, isquemia periférica) con biopsia con inflamación localizada en pequeños vasos frente a pacientes con biopsia negativa. Se necesitan estudios con una muestra superior para poder alcanzar un valor estadísticamente significativo.
5. La inflamación localizada a pequeños vasos puede presentarse en otras entidades clínicas. Es por ello importante realizar un diagnóstico diferencial ya que existen otras patologías que pueden debutar con un cuadro clínico similar al de la arteritis, como son otras vasculitis, procesos infecciosos o neoplasias.
6. Entre los antecedentes personales, la hipertensión arterial incrementa el riesgo de arteritis de células gigantes con biopsia positiva. El resto de los factores de riesgo cardiovascular no demostraron una clara implicación en el riesgo de desarrollo de arteritis de células gigantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hunder GG. The Early History of Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: First Descriptions to 1970. *Mayo Clin Proc.* agosto de 2006;81(8):1071-83.
2. Gonzalez-Gay MA, García-Porrúa C. Systemic Vasculitis in Adults in Northwestern Spain, 1988-1997: Clinical and Epidemiologic Aspects. *Medicine.* septiembre de 1999;78(5):292-308.
3. Kermani TA, Schafer VS, Crowson CS, Hunder GG, Gabriel SE, Matteson EL, et al. Increase in age at onset of giant cell arteritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 1 de abril de 2010;69(4):780-1.
4. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of Systemic Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 9 de febrero de 1994;37(2):187-92.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 27 de enero de 2013;65(1):1-11.
6. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *The Lancet.* julio de 2008;372(9634):234-45.
7. 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.* febrero de 2001;30(4):249-56.
8. González-Gay MA, Prieto-Peña D, Martínez-Rodríguez I, Calderon-Goercke M, Banzo I, Blanco R, et al. Early large vessel systemic vasculitis in adults. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* agosto de 2019;33(4):101424.
9. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, Green AB, Salvarani C, Matteson EL, et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatology.* 1 de marzo de 2015;54(3):463-70.
10. Dejaco C, Duftner C, Buttgereit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology.* 1 de agosto de 2016;kew273.
11. Kilbourne ED, Wolff HG. Cranial arteritis: a critical evaluation of the syndrome of "temporal arteritis" with report of a case. *Ann Intern Med.* 1 de enero de 1946;24(1):1.
12. Appelboom T, van Eijgen A. How ancient is temporal arteritis? *J Rheumatol.* julio de 1990;17(7):929-31.
13. Hutchinson J. Diseases of the arteries. No. I. On a peculiar form of Thrombotic Arteritis of the aged which is sometimes productive of Gangrene. En: *Archives of Surgery.* Londres; 1890. p. 323-30.
14. Horton BT, Magath TB, Brown GE. Arteritis of the temporal vessels: previously undescribed form. *Arch Intern Med.* 1 de marzo de 1934;53(3):400-9.
15. Gilmour JR. Giant-cell chronic arteritis. *J Pathol Bacteriol.* 16 de septiembre de 1941;53(2):263-77.
16. Hollenhorst RW, Brown JR, Wagener HP, Shick RM. Neurologic aspects of temporal arteritis. *Neurology.* mayo de 1960;10(5):490-490.
17. Gonzalez-Gay MA, Miranda-Fillooy JA, Lopez-Diaz MJ, Perez-Alvarez R, Gonzalez-Juanatey C, Sanchez-Andrade A, et al. Giant Cell Arteritis in Northwestern Spain. *Medicine.* marzo de 2007;86(2):61-8.
18. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Fillooy JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and

- polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 15 de octubre de 2009;61(10):1454-61.
19. NORDBORG E, BENGTTSSON BÅ. Epidemiology of biopsy-proven giant cell arteritis (GCA). *J Intern Med*. 4 de abril de 1990;227(4):233-6.
 20. Pugh D, Karabayas M, Basu N, Cid MC, Goel R, Goodyear CS, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 6 de enero de 2022;7(1):93.
 21. Gran JT, Myklebust G. The incidence of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the county of Aust Agder, south Norway: a prospective study 1987-94. *J Rheumatol*. 1997;24(9):1739-43.
 22. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM. The Incidence of Giant Cell Arteritis in Olmsted County, Minnesota: Apparent Fluctuations in a Cyclic Pattern. *Ann Intern Med*. 1 de agosto de 1995;123(3):192-4.
 23. Salvarani C, Macchioni P, Rossi F, Castri C, Capozzoli N, Baricchi R, et al. Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in northern Italy. *Arthritis Rheum*. 9 de marzo de 1991;34(3):351-6.
 24. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, et al. Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: The first government-supported nationwide survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 15 de agosto de 2003;49(4):594-8.
 25. Li KJ, Semenov D, Turk M, Pope J. A meta-analysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space. *Arthritis Res Ther*. 1 de diciembre de 2021;23(1).
 26. González-Gay MA, García-Porrúa C. EPIDEMIOLOGY OF THE VASCULITIDES. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. noviembre de 2001;27(4):729-49.
 27. González-Gay MA, García-Porrúa C. Systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. diciembre de 2002;16(5):833-45.
 28. 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 Care Res (Hoboken)*. 15 de abril de 2004;51(2):264-8.
 29. Bas-Lando M, Breuer GS, Berkun Y. The incidence of giant cell arteritis in Jerusalem over a 25-year period: annual and seasonal fluctuations. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(Suppl 44):S15-7.
 30. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. marzo de 2011;63(3):633-9.
 31. 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*. 1 de enero de 2008;47(1):96-101.
 32. Ostberg G. An arteritis with special reference to polymyalgia arteritica. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1973;Suppl 237:1-59.
 33. Hill CL, Black RJ, Nossent JC, Ruediger C, Nguyen L, Ninan J V., et al. Risk of mortality in patients with giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. febrero de 2017;46(4):513-9.
 34. Martínez-Taboda VM, Bartolome MJ, Lopez-Hoyos M, Blanco R, Mata C, Calvo J, et al. HLA-DRB1 allele distribution in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: Influence on clinical subgroups and prognosis. *Semin Arthritis Rheum*. 1 de agosto de 2004;34(1):454-64.
 35. Prieto-Peña D, Remuzgo-Martínez S, Ocejo-Vinyals JG, Atienza-Mateo B, Genre F, Muñoz-Jimenez A, et al. The presence of both HLA-DRB1*04:01 and HLA-B*15:01

- increases the susceptibility to cranial and extracranial giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 19 de mayo de 2021;39(2):21-6.
36. Carmona FD, Gonzalez-Gay MA, Martín J. Genetic component of giant cell arteritis. *Rheumatology*. 2014;53(1):6-18.
 37. Carmona F, Martín J, González-Gay MA. Genetics of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(1):10-7.
 38. Rueda B, Lopez-Nevot Miguel A, Lopez-Diaz Maria J, Garcia-Porrúa Carlos, Martín Javier, Gonzalez-Gay Miguel A. A functional variant of vascular endothelial growth factor is associated with severe ischemic complications in giant cell arteritis. *Rheumatol*. 2005;32(9):1737-41.
 39. Carmona FD, Vaglio A, Mackie SL, Hernández-Rodríguez J, Monach PA, Castañeda S, et al. A Genome-wide Association Study Identifies Risk Alleles in Plasminogen and P4HA2 Associated with Giant Cell Arteritis. *Am J Hum Genet*. 5 de enero de 2017;100(1):64-74.
 40. Serrano A, Márquez A, Mackie SL, Carmona FD, Solans R, Miranda-Filloo JA, et al. Identification of the PTPN22 functional variant R620W as susceptibility genetic factor for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. noviembre de 2013;72(11):1882-6.
 41. Carmona FD, Coit P, Saruhan-Direskeneli G, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Solans R, et al. Analysis of the common genetic component of large-vessel vasculitides through a meta-ImmunoChip strategy. *Sci Rep*. 9 de marzo de 2017;7.
 42. Carmona FD, Mackie SL, Martín JE, Taylor JC, Vaglio A, Eyre S, et al. A Large-Scale Genetic Analysis Reveals a Strong Contribution of the HLA Class II Region to Giant Cell Arteritis Susceptibility. *The American Journal of Human Genetics*. abril de 2015;96(4):565-80.
 43. Enjuanes A, Benavente Y, Hernandez-Rodriguez J, Queralt C, Yague J, Jares P, et al. Association of NOS2 and potential effect of VEGF, IL6, CCL2 and IL1RN polymorphisms and haplotypes on susceptibility to GCA--a simultaneous study of 130 potentially functional SNPs in 14 candidate genes. *Rheumatology*. 1 de mayo de 2012;51(5):841-51.
 44. Kushimoto K, Ayano M, Nishimura K, Nakano M, Kimoto Y, Mitoma H, et al. HLA-B52 allele in giant cell arteritis may indicate diffuse large-vessel vasculitis formation: a retrospective study. *Arthritis Res Ther*. 13 de diciembre de 2021;23(1):238.
 45. Maekawa M, Iwadate T, Watanabe K, Yamamoto R, Imaizumi T, Yamakawa T. Spontaneous remission of giant cell arteritis: Possible association with a preceding acute respiratory infection and seropositivity to Chlamydia pneumoniae antibodies. *Nagoya J Med Sci*. 1 de febrero de 2019;81(1):151-8.
 46. Helweg-Larsen J, Tarp B, Obel N, Baslund B. No evidence of parvovirus B19, Chlamydia pneumoniae or human herpes virus infection in temporal artery biopsies in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology*. 2002;41(4):445-9.
 47. Agger WA, Deviley JA, Borgert AJ, Rasmussen CM. Increased Incidence of Giant Cell Arteritis After Introduction of a Live Varicella Zoster Virus Vaccine. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 25 de enero de 2024];8(2).
 48. Elling H, Olsson AT, Elling P. Human Parvovirus and giant cell arteritis: a selective arteritic impact? *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(4 Suppl 20).
 49. Bhatt AS, Manzo VE, Pedomallu CS, Duke F, Cai D, Bienfang DC, et al. Brief Report: In Search of a Candidate Pathogen for Giant Cell Arteritis: Sequencing-Based Characterization of the Giant Cell Arteritis Microbiome. *Arthritis & Rheumatology*. 27 de julio de 2014;66(7):1939-44.

50. Procop GW, Eng C, Clifford A, Villa-Forte A, Calabrese LH, Roselli E, et al. Varicella Zoster Virus and Large Vessel Vasculitis, the Absence of an Association. *Pathog Immun.* 6 de junio de 2017;2(2):228-38.
51. Sammel AM, Smith S, Nguyen K, Laurent R, Brewer J, Hall N, et al. Assessment for varicella zoster virus in patients newly suspected of having giant cell arteritis. *Rheumatology.* 1 de agosto de 2020;59(8):1992-6.
52. Getz TM, Hoffman GS, Padmanabhan R, Villa-Forte A, Roselli EE, Blackstone E, et al. Microbiomes of Inflammatory Thoracic Aortic Aneurysms Due to Giant Cell Arteritis and Clinically Isolated Aortitis Differ From Those of Non-Inflammatory Aneurysms. *Pathog Immun.* 15 de marzo de 2019;4(1):105-23.
53. Verdijk RM, Ouwendijk WJD, Kuijpers RWAM, Verjans GMGM. No Evidence of Varicella-Zoster Virus Infection in Temporal Artery Biopsies of Anterior Ischemic Optic Neuropathy Patients With and Without Giant Cell Arteritis. *J Infect Dis.* 4 de enero de 2021;223(1):109-12.
54. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ. IFN- γ and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* enero de 2011;23(1):43-9.
55. Spiera R, Unizony SH, Bao M, Luder Y, Han J, Pavlov A, et al. Tocilizumab vs placebo for the treatment of giant cell arteritis with polymyalgia rheumatica symptoms, cranial symptoms or both in a randomized trial. *Semin Arthritis Rheum.* 1 de abril de 2021;51(2):469-76.
56. Kebed DT, Bois JP, Connolly HM, Scott CG, Bowen JM, Warrington KJ, et al. Spectrum of Aortic Disease in the Giant Cell Arteritis Population. *Am J Cardiol.* febrero de 2018;121(4):501-8.
57. Wilkinson IMS, Russell RW. Arteries of the Head and Neck in Giant Cell Arteritis. A pathological study to show the pattern of arterial involvement. *Arch Neurol.* 1 de noviembre de 1972;27(5):378-9.
58. Sanchez-Alvarez C, Hawkins AS, Koster MJ, Lehman VT, Crowson CS, Warrington KJ. Clinical and Radiographic Features of Giant Cell Arteritis With Intracranial Involvement. *ACR Open Rheumatol.* 1 de agosto de 2020;2(8):471-7.
59. 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.* septiembre de 2005;84(5):269-76.
60. González-Gay MÁ, Ortego-Jurado M, Ercole L, Ortego-Centeno N. Giant cell arteritis: is the clinical spectrum of the disease changing? *BMC Geriatr.* 2019;19(1):200.
61. Chehem Daoud Chehem F, de Mornac D, Feuillet F, Liozon E, Samson M, Bonnotte B, et al. Giant cell arteritis associated with scalp, tongue or lip necrosis: A French multicenter case control study. *Semin Arthritis Rheum.* febrero de 2024;64:152348.
62. Vodopivec I, Rizzo JF. Ophthalmic manifestations of giant cell arteritis. *Rheumatology.* 1 de febrero de 2018;57(suppl_2):ii63-72.
63. González-Gay MA, Blanco R, Rodríguez-Valverde V, Martínez-Taboada VM, Delgado-Rodríguez M, Figueroa M, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: Predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum.* agosto de 1998;41(8):1497-504.
64. 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.* enero de 2009;68(1):84-8.
65. Waqar S, Salman R, Sleep T. Ophthalmic manifestations of giant cell arteritis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2011;72(1):26-30.

66. Razavi M, Jones RD, Manzel K, Fattal D, Rizzo M. Steroid-Responsive Charles Bonnet Syndrome in Temporal Arteritis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* noviembre de 2004;16(4):505-8.
67. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA.* 14 de junio de 2016;315(22):2442-58.
68. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Amor-Dorado JC, Llorca J. Fever in biopsy-proven giant cell arteritis: Clinical implications in a defined population. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 15 de agosto de 2004;51(4):652-5.
69. Hernández-Rodríguez J, Font C, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Sanmartí R, Cañete JD, et al. Development of ischemic complications in patients with giant cell arteritis presenting with apparently isolated polymyalgia rheumatica: study of a series of 100 patients. *Medicine.* julio de 2007;86(4):233-41.
70. González-Gay MA, Matteson EL, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. *The Lancet.* octubre de 2017;390(10103):1700-12.
71. Samson M, Jacquin A, Audia S, Daubail B, Devilliers H, Petrella T, et al. Stroke associated with giant cell arteritis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 de febrero de 2015;86(2):216-21.
72. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Pego-Reigosa R, Lopez-Diaz MJ, Vazquez-Triñanes MC, et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine.* julio de 2009;88(4):227-35.
73. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Piñeiro A, Pego-Reigosa R, Llorca J, Hunder GG. Aortic Aneurysm and Dissection in Patients With Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis From Northwestern Spain. *Medicine.* noviembre de 2004;83(6):335-41.
74. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Gabriel SE, et al. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann Rheum Dis.* diciembre de 2013;72(12):1989-94.
75. Muratore F, Cavazza A, Boiardi L, Lo Gullo A, Pipitone N, Germanò G, et al. Histopathologic Findings of Patients With Biopsy-Negative Giant Cell Arteritis Compared to Those Without Arteritis: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 1 de junio de 2016;68(6):865-70.
76. Rubenstein E, Maldini C, Gonzalez-Chiappe S, Chevret S, Mahr A. Sensitivity of temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 1 de mayo de 2020;59(5):1011-20.
77. Gonzalez-Gay M. The diagnosis and management of patients with giant cell arteritis. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1186-8.
78. Ton E, Kruijze AA. When and how to perform biopsies in a patient with a (suspected) connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* abril de 2013;27(2):209-36.
79. Boyev LR, Miller NR, Green WR. Efficacy of unilateral versus bilateral temporal artery biopsies for the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol.* agosto de 1999;128(2):211-5.
80. Breuer GS, Neshet G, Neshet R. Rate of discordant findings in bilateral temporal artery biopsy to diagnose giant cell arteritis. *J Rheumatol.* abril de 2009;36(4):794-6.
81. Durling B, Toren A, Patel V, Gilberg S, Weis E, Jordan D. Incidence of discordant temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis. *Can J Ophthalmol.* 2014;49(2):157-61.
82. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant

- Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 1 de agosto de 2021;73(8):1349-65.
83. Petursdottir V, Johansson H, Nordborg E. The epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: special reference to cyclic fluctuations. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(12):1208-12.
 84. Glaser J, Sharim R, Birnbaum B, Montone K, Wang G. Using temporal artery biopsy to diagnose giant cell arteritis in a patient with bilateral arm ischemia. *Int J Surg Case Rep.* 2015;13:95-8.
 85. P Disdier, J F Pellissier, J R Harle, D Figarella-Branger, G Bolla, P J Weiller. Significance of isolated vasculitis of the vasa vasorum on temporal artery biopsy. *J Rheumatol.* febrero de 1994;21(2):258-60.
 86. Chakrabarty A, Mackie S, Harden C, Morgan AW. Temporal artery biopsy: audit of histological diagnosis. *Rheumatology.* 5 de septiembre de 2019;
 87. Hernández-Rodríguez J, Murgia G, Villar I, Campo E, Mackie SL, Chakrabarty A, et al. Description and Validation of Histological Patterns and Proposal of a Dynamic Model of Inflammatory Infiltration in Giant-cell Arteritis. *Medicine.* febrero de 2016;95(8):e2368.
 88. Esteban M, Font C, Hernández-Rodríguez J, Valls-Solé J, Sanmartí R, Cardellach F, et al. Small-vessel vasculitis surrounding a spared temporal artery: Clinical and pathologic findings in a series of twenty-eight patients. *Arthritis Rheum.* junio de 2001;44(6):1387-95.
 89. Corcoran GM, Prayson RA, Herzog KM. The significance of perivascular inflammation in the absence of arteritis in temporal artery biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* marzo de 2001;115(3):342-7.
 90. Chatelain D, Duhaut P, Loire R, Bosshard S, Pellet H, Piette J, et al. Small-vessel vasculitis surrounding an uninflamed temporal artery: A new diagnostic criterion for polymyalgia rheumatica? *Arthritis Rheum.* 30 de agosto de 2008;58(8):2565-73.
 91. Belilos E, Maddox J, Kowalewski RM, Kowalewska J, Turi GK, Nochomovitz LE, et al. Temporal small-vessel inflammation in patients with giant cell arteritis: clinical course and preliminary immunohistopathologic characterization. *J Rheumatol.* 1 de febrero de 2011;38(2):331-8.
 92. Restuccia G, Cavazza A, Boiardi L, Pipitone N, MacChioni P, Bajocchi G, et al. Small-vessel vasculitis surrounding an uninflamed temporal artery and isolated vasa vasorum vasculitis of the temporal artery: two subsets of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* febrero de 2012;64(2):549-56.
 93. Cavazza A, Muratore F, Boiardi L, Restuccia G, Pipitone N, Pazzola G, et al. Inflamed temporal artery: Histologic findings in 354 biopsies, with clinical correlations. *American Journal of Surgical Pathology.* 2014;38(10):1360-70.
 94. Muratore F, Boiardi L, Cavazza A, Aldigeri R, Pipitone N, Restuccia G, et al. Correlations between histopathological findings and clinical manifestations in biopsy-proven giant cell arteritis. *J Autoimmun.* 1 de mayo de 2016;69:94-101.
 95. MacChioni P, Boiardi L, Muratore F, Restuccia G, Cavazza A, Pipitone N, et al. Survival predictors in biopsy-proven giant cell arteritis: a northern Italian population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 1 de abril de 2019;58(4):609-16.
 96. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR Classification Criteria for Giant Cell Arteritis. *Arthritis and Rheumatology.* 1 de diciembre de 2022;74(12):1881-9.

97. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 1 de mayo de 2018;77(5):636-43.
98. Dejaco C, Ramiro S, Bond M, Bosch P, Ponte C, Mackie SL, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;
99. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med*. 6 de noviembre de 1997;337(19):1336-42.
100. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, De Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 1 de enero de 2020;79(1):19-130.
101. Muratore F, Boiardi L, Restuccia G, Macchioni P, Pazzola G, Nicolini A, et al. Comparison between colour duplex sonography findings and different histological patterns of temporal artery. *Rheumatology (Oxford)*. diciembre de 2013;52(12):2268-74.
102. Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Müller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche EU. The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. junio de 2005;32(6):674-81.
103. Nielsen BD, Hansen IT, Kramer S, Haraldsen A, Hjorthaug K, Bogsrud TV, et al. Simple dichotomous assessment of cranial artery inflammation by conventional 18F-FDG PET/CT shows high accuracy for the diagnosis of giant cell arteritis: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 de enero de 2019;46(1):184-93.
104. Sammel AM, Hsiao E, Schembri G, Nguyen K, Brewer J, Schrieber L, et al. Diagnostic Accuracy of Positron Emission Tomography/Computed Tomography of the Head, Neck, and Chest for Giant Cell Arteritis: A Prospective, Double-Blind, Cross-Sectional Study. *Arthritis Rheumatol*. 1 de agosto de 2019;71(8):1319-28.
105. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, Falzon L, Schmidt WA, Ramiro S. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD Open*. 1 de febrero de 2018;4(1).
106. Moudrour W, Visser LH, Yilmaz T, H. Wieringa M, Alleman T, Rovers J, et al. A new prediction model for giant cell arteritis in patients with new onset headache and/or visual loss. *Ann Med*. 2022;54(1):2770-6.
107. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1122-8.
108. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Matteson EL, et al. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. junio de 2012;41(6):866-71.
109. Liozon E, Jauberteau-Marchan M, Ly K, Loustaud-Ratti V, Soria P, Vidal E. Giant cell arteritis with a low erythrocyte sedimentation rate: comments on the article by Salvarani and Hunder. *Arthritis Rheum*. 15 de diciembre de 2002;47(6):692-3.
110. Martínez-Taboada VM, Blanco R, Armona J, Uriarte E, Figueroa M, Gonzalez-Gay MA, et al. Giant cell arteritis with an erythrocyte sedimentation rate lower than 50. *Clin Rheumatol*. 2000;19(1):73-5.

111. Parikh M, Miller NR, Lee AG, Savino PJ, Vacarezza MN, Cornblath W, et al. Prevalence of a normal C-reactive protein with an elevated erythrocyte sedimentation rate in biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology*. octubre de 2006;113(10):1842-5.
112. Audemard A, Boutemy J, Galateau-Salle F, Macro M, Bienvenu B. AL amyloidosis with temporal artery involvement simulates giant-cell arteritis. *Joint Bone Spine*. marzo de 2012;79(2):195-7.
113. Le K, Bools LM, Lynn AB, Clancy T V., Hooks WB, Hope WW. The effect of temporal artery biopsy on the treatment of temporal arteritis. *The American Journal of Surgery*. febrero de 2015;209(2):338-41.
114. Stone JH, Spotswood H, Unizony SH, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, et al. New-onset versus relapsing giant cell arteritis treated with tocilizumab: 3-year results from a randomized controlled trial and extension. *Rheumatology (Oxford)*. 1 de julio de 2022;61(7):2915-22.
115. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *New England Journal of Medicine*. 27 de julio de 2017;377(4):317-28.
116. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 1 de mayo de 2007;146(9):621-30.
117. Seror R, Baron G, Hachulla E, Debandt M, Larroche C, Puéchal X, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 1 de diciembre de 2014;73(12):2074-81.
118. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 1 de abril de 2017;69(4):837-45.
119. Cid MC, Unizony SH, Blockmans D, Brouwer E, Dagna L, Dasgupta B, et al. Efficacy and safety of mavrilimumab in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(5):653-61.
120. Rathore U, Thakare DR, Patro P, Agarwal V, Sharma A, Misra DP. A systematic review of clinical and preclinical evidences for Janus kinase inhibitors in large vessel vasculitis. *Clin Rheumatol*. 1 de enero de 2022;41(1):33-44.
121. Eriksson P, Skoglund O, Hemgren C, Sjöwall C. Clinical experience and safety of Janus kinase inhibitors in giant cell arteritis: a retrospective case series from Sweden. *Front Immunol*. 2023;14.
122. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Large-vessel giant cell arteritis: diagnosis, monitoring and management. *Rheumatology*. 1 de febrero de 2018;57(suppl_2):ii32-42.
123. Koster MJ, Yeruva K, Crowson CS, Muratore F, Labarca C, Warrington KJ. Giant cell arteritis and its mimics: A comparison of three patient cohorts. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):923-9.
124. Taylor-Gjevre R, Vo M, Shukla D. Temporal artery biopsy for giant cell arteritis. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1279-82.
125. Regina Taylor-Gjevre, Minh Vo, Lothar Resch. Temporal artery biopsy for giant cell arteritis - PubMed. *J Rheumatol*. 2005;32:1979-82.
126. Mehta K, Eid M, Gangadharan A, Pritchard A, Lin CC, Goodney P, et al. The utility of the bilateral temporal artery biopsy for diagnosis of giant cell arteritis. *J Vasc Surg*. 1 de diciembre de 2022;76(6):1704-9.

127. Papadakis M, Kaptanis S, Kokkori-Steinbrecher A, Floros N, Schuster F, Hübner G. Temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: Bigger is not always better. *Am J Surg.* 1 de abril de 2018;215(4):647-50.
128. Baldursson Ó, Steinsson K, Björnsson J, Lie JT. Giant cell arteritis in Iceland. An epidemiologic and histopathologic analysis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(7):1007-12.
129. R. B. Kent 3rd, L. Thomas. Temporal artery biopsy. *Am Surg.* 1990;56:16-21.
130. Christidis D, Jain S, Gupta BD. Successful use of tocilizumab in polymyalgic onset biopsy positive GCA with large vessel involvement. *Case Reports.* 2011;2011:bcr0420114135.
131. Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM, Adler S, Wermelinger F, Villiger PM. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly.* 2011;141(w13156).

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población por resultados de biopsia y diagnóstico de ACG	47
Tabla 2. Alteraciones histopatológicas en BAT de la población por resultados de biopsia (positiva, negativa) y descartada ACG.	49
Tabla 3. Características demográficas pacientes con diagnóstico de arteritis de células gigantes.....	52
Tabla 4. Manifestaciones clínicas en pacientes con diagnóstico de arteritis de células gigantes.....	54
Tabla 5. Alteraciones analíticas en pacientes con diagnóstico de ACG.....	55
Tabla 6. Tratamiento en pacientes con diagnóstico de ACG.....	57
Tabla 7. Características demográficas pacientes BAT positivas y BAT con inflamación localizada en la adventicia	58
Tabla 8. Tabla manifestaciones clínicas en pacientes con BAT positiva y BAT inflamación localizada en pequeños vasos	60
Tabla 9. Alteraciones analíticas biopsia clásica positiva vs infiltrado adventicial.....	61
Tabla 10. Tratamiento y recaídas BAT positiva vs inflamación adventicia.....	62
Tabla 11. Características demográficas pacientes diagnóstico ACG por criterios ACR y BAT con inflamación de vasos pequeños	63
Tabla 12. Síntomas BAT negativa Vs BAT infiltrado pequeños vasos	66
Tabla 13. Tratamiento de pacientes con ACG por criterios ACR o inflamación pequeños vasos.....	67
Tabla 14. Regresión logística de antecedentes personales	68
Tabla 15. Regresión logística de variables clínicas en BAT negativa	68
Tabla 16. Regresión logística de antecedentes personales	69
Tabla 17. Regresión logística de variables clínicas en inflamación adventicial	70
Tabla 18. Regresión logística de variables clínicas en inflamación adventicial	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema clasificación vasculitis Chapel Hill.....	10
Figura 2. Subgrupos clínicos en relación con las citocinas inflamatorias, inmunidad adaptativa ACG.....	15
Figura 3. Paciente con arteritis de células gigantes.....	17
Figura 4. Biopsia de arteria temporal positiva.....	21
Figura 5. Biopsias de arteria temporal.....	22
Figura 6. Diagrama de biopsias de arteria temporal	44

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Número de BAT realizas y analizadas por año.....	45
Gráfica 2. Datos clínicos de población total (n:320).....	48
Gráfica 3. Comparación de la proporción de fragmentación de las elásticas en biopsias de arteria temporal..	49
Gráfica 4. Comparación de la proporción de infiltrado de predominio mononuclear en biopsias de arteria temporal.....	50
Gráfica 5. Comparación de la proporción de inflamación de los vasa vasorum en biopsias de arteria temporal50	50
Gráfica 6. Comparación de la proporción de inflamación periadventicial en biopsias de arteria temporal	51
Gráfica 7. Manifestaciones clínicas en pacientes con diagnóstico de ACG.....	53
Gráfica 8. Manifestaciones visuales en pacientes con ACG.....	54
Gráfica 9. Alteraciones histológicas en pacientes con ACG.....	56
Gráfica 10. Inflamación localizada en adventicia en pacientes con diagnóstico de ACG	56
Gráfica 11. Clínica en pacientes con alteraciones de BAT positiva vs inflación adventicia.....	59
Gráfica 12. Manifestaciones visuales en pacientes en pacientes con BAT positiva Vs inflamación adventicia... 59	59
Gráfica 13. Manifestaciones histológicas en biopsia arterial positiva vs infiltrado inflamatorio localizado de pequeños vasos	62
Gráfica 14. Manifestaciones clínicas pacientes diagnóstico por criterios ACR vs biopsia con infiltrado en la adventicia.....	64

<i>Gráfica 15. Manifestaciones visuales en pacientes con diagnóstico por criterios ACR vs biopsia con infiltrado en la adventicia</i>	65
<i>Gráfica 16. Alteraciones histológicas en pacientes con diagnóstico por criterios ACR vs biopsia con infiltrado en la adventicia</i>	65
<i>Gráfica 16. Alteraciones histológicas en pacientes con diagnóstico por criterios ACR vs biopsia con infiltrado en la adventicia</i>	67

El objetivo de este estudio, fue establecer diferencias clínicas entre pacientes con arteritis de células gigantes con biopsia de arteria temporal positiva, frente a biopsia negativa. Se llevó a cabo una revisión de las biopsias de arteria temporal de un periodo de 16 años, y se realizó una revisión retrospectiva de los datos clínicos y analíticos de los pacientes. Se revisaron un total de 320 biopsias de arteria temporal, y se concluye que existe un espectro clínico diferente entre pacientes con biopsia positiva con mayor presencia de síntomas inespecíficos, claudicación mandibular, manifestaciones visuales y la exploración de arteria patológica, frente a pacientes con biopsia negativa que se asocian con polimialgia reumática.