

# **Registro Nacional de Arteritis de Células Gigantes**



**Sinopsis del estudio**

**Versión: 1.5**

**Julio 2018**

**Unidad de Investigación de la SER.**

## ÍNDICE

INDICE.....	2
JUSTIFICACIÓN .....	3
HIPÓTESIS .....	4
OBJETIVO .....	4
METODOLOGÍA.....	4
BIBLIOGRAFIA .....	7

## JUSTIFICACIÓN

La Arteritis de Células Gigantes (ACG) es una vasculitis sistémica que afecta a las arterias de mediano y gran calibre, acompañada generalmente de inflamación sistémica. La ACG es la forma primaria más común de vasculitis en los Estados Unidos y Europa y ocurre, predominantemente, en individuos de 50 años o más con una edad media de inicio de aproximadamente 70 años de edad [1]. Las mujeres se ven afectadas, aproximadamente, 3 veces más que los hombres.

La clínica de la ACG incluye una combinación de síntomas como fiebre o anemia junto a cefalea de reciente comienzo, pérdida visual brusca y transitoria, síntomas de polimialgia reumática (PMR) y claudicación mandibular. El diagnóstico se confirma mediante una biopsia de la arteria temporal y, por lo general, los niveles de proteína C-reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación (VSG) están elevados [2, 3].

Los corticosteroides constituyen el tratamiento de elección en la ACG. A pesar de que existe una rápida mejora de los síntomas después del tratamiento inicial con glucocorticoides, una gran parte de los pacientes desarrollan efectos secundarios adversos graves relacionados con su uso. La recaída de la enfermedad es común (50%-80%) durante la reducción de los corticosteroides, y la suspensión de estos fármacos se logra en un promedio de 2 años. Sin embargo, muchos pacientes requieren el uso de corticoides durante mucho más tiempo [9].

Estudios con otros fármacos, incluidos los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), no han tenido éxito sobre el control la enfermedad y la reducción de corticoides [10-12]. Los ensayos con metotrexato han dado resultados contradictorios [13]. Además, a pesar de que se logre el control de los síntomas con esteroides, se ha demostrado que persiste una inflamación vascular activa en los pacientes con ACG [14].

Niveles séricos de IL 6 y los reactantes de fase aguda se correlacionan con la actividad de la enfermedad [15]. Recientemente, el Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que reconoce y bloquea el receptor de la IL-6 en combinación inicial con esteroides ha sido superior al grupo placebo en remisión sostenida libre de esteroides en pacientes con ACG [16].

La información epidemiológica sobre esta enfermedad es limitada y se circunscribe, fundamentalmente a Estados Unidos y a países escandinavos. En los países del sur de Europa y del Mediterráneo, se han estimado tasas de incidencia más bajas, con menos de 10 por cada 100.000 personas mayores de 50 años [18-20], pero en España aún no se dispone de datos nacionales sobre la frecuencia de estas enfermedad. Tan solo hay un estudio basado en diagnósticos anatomopatológicos sobre la incidencia de la ACG en una población del noroeste (Lugo) entre 1981 y 2005, donde se halló una incidencia anual ajustada de 10.13 casos por 100.000 habitantes con una tendencia al aumento en el periodo de estudio [18].

Por esta razón, se considera necesario llevar a cabo un estudio para profundizar en el conocimiento sobre la frecuencia de la ACG en España.

## HIPÓTESIS

Existe información limitada sobre ACG a nivel nacional en España en relación a:

- Estimadores de frecuencia de ACG (incidencia/prevalencia).
- Métodos diagnósticos y de seguimiento utilizados en la práctica clínica.
- Pautas de tratamiento con esteroides u otros IS en práctica clínica.
- Dosis acumulada de esteroides y eventos adversos asociados
- Comorbilidades asociadas a ACG

## OBJETIVOS

**Primario:** Estimar frecuencia (incidencia/prevalencia) de ACG en España.

**Secundarios:**

- Analizar la variabilidad en la frecuencia de la enfermedad por áreas geográficas.
- Evaluar las manifestaciones clínicas al diagnóstico de la enfermedad, las comorbilidades asociadas a la ACG y los métodos diagnósticos de la citada patología.
- Describir los tratamientos, las dosis acumuladas y los efectos secundarios asociados al uso de esteroides.

## COMITÉ CIENTIFICO

El comité científico de este proyecto estará formado por 5 reumatólogos seleccionados por la Comisión de Proyectos de la SER, según la normativa vigente en nuestra sociedad que exige difusión de la información por los medios habituales, libre competencia y criterios meritocráticos de selección.

## METODOLOGÍA

### Diseño

Estudio retrospectivo observacional (datos obtenidos por revisión de historias clínicas).

### Población de estudio y criterios de selección.

Serán incluidos todos los pacientes con diagnóstico de ACG a lo largo de 5 años (junio 2013-junio 2018) de los Hospitales que participan en el estudio.

Se seleccionarán los pacientes que cumplan los siguientes criterios de inclusión:

- Edad de más de 50 años.
- Confirmación de diagnóstico de ACG por biopsia de la arteria temporal o por técnicas de imagen y que hayan recibido tratamiento para la misma.
- Que cumplan los siguientes criterios de actividad en el momento del inicio del tratamiento:
  - 1) Dolor asociado a rigidez matutina de más de 30 min en al menos 2 de estas tres localizaciones: cintura escapular, pelviana o cuello, hombros.
  - 2) VSG superior a 40 mm/h en el momento del diagnóstico.

### **Muestreo y tamaño muestral**

Los Hospitales incluidos deben ser de tercer nivel. Los hospitales deberían contar con registros informatizados que permitan la búsqueda por diagnóstico de arteritis temporal (SNOMED T45270) o con servicio de diagnóstico por imagen con capacidad y experiencia en el diagnóstico de ACG por imagen. También podrán participar centros con Historias Clínicas informatizadas que permitan la selección de pacientes por Patología o registros propios del servicio

Asumiendo la incidencia anual de ACG de 10,13 por 100.000 habitantes mayores de 50 años en nuestro país [18], el número total de pacientes incluidos en 5 años sería de aproximadamente 1000.

### **Desarrollo del estudio**

Una vez obtenido el listado de pacientes con diagnóstico de ACG durante el periodo de junio 2013 a junio de 2018 (accediendo a las bases de datos necesarias según las características propias de cada Hospital: Servicios de Anatomía Patológica, Medicina Interna, Neurología o propios de Reumatología) se deberá acceder a su historia clínica para obtener los datos que permitan completar los objetivos del estudio. La SER elaborará un CRD electrónico, una vez elaborado el proyecto definitivo, al que dará acceso a cada investigador con una clave de acceso. El periodo para obtener la información sería aproximadamente de un año.

### **Conjunto de Variables que se recogen**

1. Fecha de nacimiento.
2. Sexo.
3. Raza (caucasiano, hispano, escandinavo,...)
4. Localidad de residencia
5. Síntomas iniciales de ACG y fecha.
6. Fecha de realización de la biopsia de arteria temporal o de la técnica de imagen
7. Comorbilidades al diagnóstico (HT Art, DM, cardiopatía isquémica, Obesidad,...)

8. Tratamiento en el momento del diagnóstico.
9. Dosis inicial de esteroides.
10. Dosis media de esteroides cada 6 meses durante el periodo de seguimiento.
11. En caso de reactivación de la clínica, síntomas, fecha y tratamiento.
12. Efectos adversos atribuibles a los esteroides (fracturas óseas, DM, Obesidad, cataratas...) fecha de diagnóstico.
13. Tratamiento con ahorradores de esteroides (MTX, AZA, anti-IL6), fecha de inicio, dosis.
14. Mortalidad, fecha. Causa de la muerte.

### **Análisis estadístico**

La población objetivo estaba basada en el censo extrapolado del año 2011 proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística (INE). La fórmula proporcionada por INE es  $P_t = P_0 (1 + r)^t$ , donde  $P_t$  es la población a calcular,  $P_0$  es la población de referencia,  $t$  es el intervalo de tiempo a extrapolar y  $r$  es la tasa de crecimiento de la población para este período. Las tasas se muestran como el número de casos nuevos por  $10^5$  habitantes de 50 años estimados a nivel global y por regiones incluidas en el estudio. Los intervalos de confianza (IC) para las tasas de incidencia serán estimados asumiendo la distribución de Poisson. Las tendencias de la incidencia de manifestaciones clínicas o efectos adversos por esteroides se examinarán estimando los odds ratios (OR) y 95% CI. El período 2013-2014 se utilizará como un referencia (es decir, OR = 1). Para variables continuas, las medias de los valores se compararán usando la prueba de Kruskal-Wallis, asumiendo falta de normalidad. Los datos continuos se describirán como media y desviación estándar (media  $\pm$  DE), y las variables categóricas como porcentajes. La significancia estadística se definirá como  $p < 0.05$ .

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM, *et al.* Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. *Arthritis Rheum* 2004;51:264-8.
- 2 Neshar G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis. *J Autoimmun* 2014;48-49:73-5.
- 3 Waldman CW, Waldman SD, Waldman RA. Giant cell arteritis. *Med Clin North Am* 2013;97:329-35.
- 4 Patil P, Williams M, Maw WW, *et al.* Fast track pathway reduces sight loss in giant cell arteritis: results of a longitudinal observational cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33.
- 5 Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Lindland A, *et al.* The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? *Rheumatology* 2016;55:66–70.
- 6 Prieto-González S, Arguis P, Cid MC. Imaging in systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:53–62.
- 7 Monti S, Floris A, Ponte C, *et al.* The use of ultrasound to assess giant cell arteritis: review of the current evidence and practical guide for the rheumatologist. *Rheumatology* 2017 [Epub ahead of print].
- 8 Proven A, Gabriel SE, Orces C, *et al.* Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003;49:703-8.
- 9 Hachulla E, Boivin V, Pasturel-Michon U, *et al.* Prognostic factors and long-term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:171-6.
- 10 Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, *et al.* Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:621-30.
- 11 Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Carreno L, *et al.* A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis* 2008;67:625-30.

- 12 Seror R, Baron G, Hachulla E, *et al.* Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013;73:2074-81.
- 13 Mahr A, Jover J, Spiera R. *et al.*, *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56: 2789–2797
- 14 Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, *et al.* How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med* 1994;120:987-92.
- 15 Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, *et al.* Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum* 2000;43:1041-8.
- 16 Stone JH, Klearman M, Collinson N. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017;377:1494-95.
- 17 Kermani TA, Schafer VS, Crowson CS, *et al.* Increase in age at onset of giant cell arteritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:780-1.
- 18 Gonzalez-Gay MA, Miranda-Filloo JA, Lopez-Diaz MJ, *et al.* Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:61-8.
- 19 Bas-Lando M, Breuer GS, Berkun Y, *et al.* The incidence of giant cell arteritis in Jerusalem over a 25-year period: annual and seasonal fluctuations. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:S15-7.
- 20 Salvarani C, Macchioni P, Zizzi F, *et al.* Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in northern Italy. *Arthritis Rheum* 1991;34:351-6.
- 21 Smith CA, Fidler WJ, Pinals RS. The epidemiology of giant cell arteritis. Report of a ten-year study in Shelby County, Tennessee. *Arthritis Rheum* 1983;26:1214-9.
- 22 Ostberg G. An arteritis with special reference to polymyalgia arteritica. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* 1973;237:Suppl 237:1-59.