

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Facultad de Estomatología «Raúl González Sánchez»

Arteritis temporal. Revisión de la literatura

Temporal arteritis. A literature review

Dr. Rafael Ángel Castañeda Barbán^I, Dr. Orlando Guerra Cobián^{II}

^I Especialista Segundo Grado Cirugía Máxilofacial. Profesor Auxiliar. Facultad de Estomatología «Raúl González Sánchez». e.mail: rafaelcb@infomed.sld.cu

^{II} Especialista Primer grado Cirugía Maxilofacial. Asistente. Facultad de Estomatología «Raúl González Sánchez». E.mail: orlando.guerra@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la arteritis temporal constituye una arteritis de células gigantes, la más común en la población en la población mayor de 50 años y usualmente mal diagnosticada.

Objetivo: mostrar elementos novedosos en el diagnóstico, presentación clínica, histoquímica y aspectos imagenológicos de la arteritis temporal.

Material y Métodos: se realizó una revisión bibliográfica mediante la consulta de bases de datos de los sistemas referativos: MEDLINE, PubMed, Scielo y EBSCO, con la utilización de descriptores como Arteritis temporal, arteritis de células gigantes, diagnóstico, características clínicas y hallazgos imagenológicos.

Resultados: es la arteritis de células gigantes más frecuente después de 50 años, etiológicamente asociada a la inmunosenescencia, factores genéticos e infecciones virales; constituyendo la biopsia el elemento pilar en su diagnóstico; empleando en su manejo terapéutico esteroides, inmunosupresores y anticuerpos monoclonales con éxito variable.

Conclusiones: la arteritis temporal de células gigantes inmunomediada es una entidad asociada al envejecimiento, con cuadro clínico variado y modificaciones de laboratorio específicas, tratadas por diferentes terapias donde el manejo con glucocorticoides sigue siendo el predominante.

Palabras clave: arteritis temporal, arteritis de células gigantes, características clínicas, diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: the temporal arteritis is a giant cell arteritis, the most common in the population with more than fifty years, and usually are misdiagnosed.

Objectiv: to show novel elements in the diagnosis: clinical feature, histochemical aspects, and imagenology of this arteritis.

Material and Methods: reference systems such as MEDLINE, PUBMED, SCIELO and ESBCO were consulted. It was also made a revision of descriptors like temporal arteritis, giant cell arteritis, clinical feature, and images findings.

Results: is a most common giant cell arteritis in patients with more than fifty years old, associated usually to immunosenescence, genetics factors and viral infections; the biopsy is a main resource in its diagnosis. Steroids, immunosupresors and monoclonal antibodies have been used in its treatment.

Conclusions: the temporal arteritis is a immunomediated giant cell arteritis, aging associated, with varied clinical feature and specifics laboratory parameters, treated with different therapies but the steroids therapy is predominant.

Key words: temporal arteritis, giant cell arteritis, clinical feature, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La arteritis temporal es una variante de arteritis de células gigantes, siendo la más frecuente después de los 50 años, con una incidencia de 15-30/100000 habitantes, y prevaleciendo en el mundo occidental sobre el oriental.¹

Las arteritis de células gigantes es una vasculitis granulomatosa sistémica inmunomediada que usualmente involucra arterias medianas y grandes de la cabeza, desde el segundo al quinto ramo de la aorta y, en particular, la arteria temporal.² Relieves en piedra del antiguo Egipto revelan instrumentistas de arpa con alteraciones de zona temporal, que son referencias claras de arteritis temporal.³

El primer caso publicado de arteritis temporal fue redactado por Horton en 1932,⁴ pero a pesar de largas referencias en las literatura no es hasta 1990 que el Colegio americano de Reumatología, conjuntamente con la Asociación Internacional de Desórdenes Vasculares, definió y clasificó las arteritis de células gigantes y señalaron la biopsia de arteria temporal con piedra angular para el diagnóstico definitivo.^{5,6}

Se ha planteado que un dolor localizado o irradiado, con arteria temporal sensible a la palpación y pulsaciones disminuidas, en mayores de 50 años, asociado a un registro de eritrosedimentación ≥ 50 mm/h por el método Westergren, y una biopsia de arteria con infiltración mononuclear granulomatosa con células gigantes multinucleadas, constituyen evidencias claras definitorias de esta entidad.^{7,8}

La sinonimia de esta entidad ha sido numerosa denominándose: arteritis temporal, arteritis de Horton o arteritis de células gigantes de localización temporal.¹⁻⁸

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos de los sistemas referativos: MEDLINE, PubMed, Scielo y EBSCO, mediante descriptores como arteritis temporal, arteritis de células gigantes, diagnóstico, características clínicas, y hallazgos imagenológicos.

Se consultaron las fuentes bibliográficas haciendo énfasis en las publicadas en los últimos 5 años y las clásicas. La información se obtuvo de artículos de revistas en español, portugués e inglés, seleccionando 35 artículos, para lo cual se tuvo en cuenta el rigor planteado en el método de los artículos revisados y las instituciones responsables; de ellos, 31 estaban en idioma inglés, 3 en Español y uno en portugués.

ANÁLISIS E INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN

En los artículos analizados se encontró que la arteritis temporal o Enfermedad de Horton es una enfermedad sistémica que afecta los vasos arteriales de cualquier región del organismo, pero que es muy frecuente en la arteria temporal superficial, se encuentran nodulaciones que se producen en el interior de la capa media de estas.⁹

Desde el punto de vista etiológico, se han asociado numerosos factores a esta entidad tales como: anomalías en el innato y adaptativo mecanismo de inmunidad, estando este asociado a las células dendríticas vasculares muy similares a las cutáneas de Langerhans, las cuales definen la identidad inmunológica de los vasos sanguíneos a través de receptores de reconocimiento de patrones específicos;² estas células activadas generan una respuesta inmune específica con reacción granulomatosa y cambios en funcionabilidad y arquitectura de los vasos. La activación está vinculada al arribo a la zona de linfocitos T, fundamentalmente de sus líneas auxiliares 1 y 17, estimulantes de la producción de citoquinas.¹⁰

La edad constituye otro de los factores asociados con la aparición de esta entidad, asociada al *stress* continuo de la producción de células mediadoras durante toda la vida y el deterioro para producir linfocitos T viables que se caracteriza en lo esencial por la carencia de receptores CD 28 en su superficie y acaba produciendo inflamaciones de bajo grado en sectores vasculares donde las citoquinas IL-6, TNF- α and IL-1 β son las más asociadas.²

Se refieren factores ambientales vinculados a la aparición de la enfermedad dada la prevalencia alta de la entidad en determinadas áreas.¹¹ La frecuencia de la entidad en pacientes con semejantes grupos HLA (DR4) ha evidenciado la posibilidad de un fondo genético.¹²

Hay relación con agentes infecciosos evidenciada durante años con la aparición de la enfermedad, algunos estudios han asociado el virus herpes simple, pero sin una base inmunohistoquímica fuerte; actualmente el *papilomavirus* humano se ha

vinculado, debido al hallazgo de partículas virales en el endotelio vascular afectado.¹³

La mayoría de los trabajos publicados coinciden en que la enfermedad de Horton se caracteriza por la presencia de dolor preauricular, que generalmente se encuentra precedida de una cefalea típica que puede estar localizada en la región del temporal.¹⁴

Tiene como factores predisponentes la hipertensión arterial y las polimialgias traumáticas; pudiendo esta enfermedad causar la pérdida transitoria o permanente de la visión, usualmente produce *amaurosis fugax*, causada por una isquemia transitoria de la retina, coroides, nervio óptico o combinación de ellas. La complicación más grave es la ceguera uni o bilateral, debido a neuropatía óptica isquémica (infarto del nervio óptico). Los pacientes más afectados son mujeres mayores de 50 años de edad con historia de dolores de cabeza.¹⁴⁻¹⁶

Existen referencias de hallazgos dermatológicos relacionados con la entidad, como la aparición de lesiones purpúricas reticuladas de distribución temporal en el lado afectado sin síntomas acompañantes concomitantes o prodrómicas al dolor.¹⁷

Los signos y síntomas locales van desde dolor unilateral o bilateral temporal, asociándose incluso dolor frontal unilateral del lado más afectado, cesación del dolor a compresión de arteria temporal sobre arco cigomático; sensibilidad de la arteria temporal a la palpación y disminución de sus latidos, nodularidad arterial que aparece en 47% de los pacientes, claudicación mandibular (20%), también se han señalado cambios generales como fiebre, decaimiento, anorexia y pérdida de peso en casos específicos.^{18,19}

Los autores consultados plantearon diferentes métodos a utilizar para llegar al diagnóstico de la arteritis temporal superficial, entre ellos se encuentran: un interrogatorio y examen físico minucioso, con énfasis en los antecedentes que refiere el paciente y si presenta dolor a la palpación en la zona pre auricular.²⁰ Orientar al paciente a comprimir la arteria, cuando exista crisis dolorosa; si el dolor disminuye o desaparece es un indicio de diagnóstico positivo.^{12,20}

La ultrasonografía: Schmidt (1995) fue el primero en identificar el engrosamiento hipoeocogénico vascular y en acuñar el termino de signo de halo indicativo de inflamación de la pared vascular. Este es un método inocuo mediante el cual muchas veces se establece el diagnóstico al ser observada la disminución de la luz de la arteria; sin embargo, existen controversias sobre su utilización con fines diagnósticos, pero todos coinciden en que mediante ella, se puede identificar el mejor sitio para hacer la biopsia en algunos pacientes.^{3, 21} Algunos de los consultados recomiendan utilizar la angiografía por resonancia magnética, método ya no tan inocuo y por demás más costoso.²²

La **tomografía por emisión de positrones**, y más recientemente su versión computarizada, ha devenido el principal instrumento imagenológico para el diagnóstico de vasculitis, especialmente mediante la sustracción digital de 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG), efectiva para el diagnóstico hasta en 95% de los casos.^{23,24,25}

La **biopsia** es el recurso definitorio para diagnóstico dado por los autores consultados y consiste en localizar la arteria temporal superficial; previa anestesia local se efectúa una incisión pre-auricular alta para localizar el latido de la arteria; se toma un fragmento de esta, ligándose su extremo superior e inferior, enviando dicho fragmento al patólogo, quien hará el diagnóstico definitivo al observar células

gigantes multinucleadas en más de 50 % del fragmento analizado, además de inflamación en las paredes de los vasos, estenosis y abundante infiltración de células mononucleadas, macrófagos y linfocitos.^{5,26}

Los **exámenes complementarios** de laboratorio informan un incremento notable de la eritrosedimentación usualmente más de 40mm/h; sin embargo, entre 5-20% de los casos pueden presentar valores normales; la proteína C reactiva en 98% de los casos; el conteo de plaquetas puede estar elevado en 91% de los afectados, y reportado como anemia normocítica moderada en un escaso porcentaje de los casos.^{27,28}

En comparación con otras vasculitis, la efectividad del diagnóstico de la arteritis temporal superficial fluctúa entre 91,2% y 93,5%.²⁹

La **terapéutica** de la arteritis temporal ha sido controversial. Los glucocorticoides desafortunadamente por sus efectos adversos continúan siendo los más empleados en su terapia, indicándose dosis iniciales de 1mg/kg de peso corporal al día sin superar los 60mg/ día.³ También han sido utilizados inmunosupresores como el Metotrexato y la Azatioprine; alfa bloqueadores tales como el Etanercept o el Infliximab, usados en cuadros agudos; así como la administración, más recientemente, de los anticuerpos monoclonales como el anticuerpo Antileucina 6 receptor humanizado (Tocilizumab), reservando el tratamiento quirúrgico para casos refractarios al tratamiento medicamentoso.³⁰⁻³³

Como diagnóstico diferencial de la arteritis temporal podemos citar otras entidades tales como: fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, desórdenes articulares temporomandibulares, cefalea migrañosa, arteritis de Takayasu, entre otras.³⁴

CONCLUSIONES

La arteritis temporal o enfermedad de Horton es una enfermedad sistémica que puede involucrar entre otras la arteria temporal superficial y producir dolor en la región preauricular. Su etiología se haya relacionada con alteraciones de la respuesta inmune, presenta un cuadro clínico variable, pero encontrándose signos clínicos evidentes. La biopsia, las modificaciones de eritrosedimentación, proteína C y los hallazgos con tomografía por emisión de positrones constituyen elementos básicos para el diagnóstico de esta entidad, que a pesar del arsenal terapéutico utilizado, los glucocorticoides aún hoy continúan siendo los más utilizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mathew T, Aroor S. Temporal arteritis: A case series from south India and an update of the Indian scenario. *Ann Indian Acad Neurol*. [Serial on the Internet]. 2012, Jan; 15(1): 27-30. [Cited February 15, 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3299067/>
2. Mohan S, Liao Y. Giant cell arteritis: immune and vascular aging as disease risk factors. *Arthritis Res Ther*. [Serial on the Internet]. 2011; 13(4): 231. [Cited February 16, 2013]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/ar3358.pdf>

3. Kesten F, Aschwanden M. Giant cell arteriitis a changing entity. *Swiss Med Wkly.* [serial on the Internet]. 2011; 141(3):272. [Cited February 17, 2013]. Disponible en: <http://www.isdbweb.org/documents/file/4eaab3b48c10a.pdf>
4. Horton BT, Brown GE. An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1932; 7: 700.
5. Davies C, May DJ. The role of temporal artery biopsies in giant cell arteritis. *Ann R Coll Surg Engl.* [Serial on the Internet]. 2011; 93(1): 4-5. [Cited February 16, 2013]. Available from: MEDLINE with Full Text. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293260/>
6. Kawasaki A, Purvin V. Giant Cell arteritis: an updated review. *Acta Ophthalmol.* [serial on the Internet]. 2009; 87(1): 13-22. [Cited February 17, 2013]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2008.01314.x/full>
7. Rössler T, Tuchen S, Hofmüller W, Wecke T, Vorwerk C, Behrens-Baumann W, *et al.* [Giant cell arteritis (temporal arteritis, Horton's arteritis): clinical characteristics and management]. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde.* [Serial on the Internet]. 2012, Mar; 229(3): 246-254. [Cited February 14, 2013]. Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=25478597>
8. Chaigne-Delalande S, de Menthon M, Lázaro E, Mahr A. [Giant-cell arteritis and Takayasu arteritis: epidemiological, diagnostic and treatment aspects]. *Presse Médicale.* [Serial on the Internet]. 2012, Oct; 41(10): 955-965. [Cited February 14, 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940467>
9. Rheumatology Expert Group. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Therapeutic Guidelines: Rheumatology Melbourne Therapeutic Guidelines, 2010* (Citado Abril 13 del 2012). Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=25478597>
10. Weyand C, Younge B. IFN- α and IL-17, The Two Faces of T Cell Pathology in Giant Cell Arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* [Serial on the Internet]. 2012; 23(1): 43-49. [Cited February 16, 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3081721/>
11. González-Gay MA, Vázquez-Rodríguez TR, López-Díaz MJ, Miranda-Filloo JA, González-Juanatey C, Martín J, *et al.* Epidemiology of giant cell arteriitis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* [Serial on the Internet]. 2009; 61(10): 1454-61. [Cited February 15, 2013]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24459/full>
12. Juanatey C, Martín J, Llorca J. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* [revista en la Internet]. 2009, Ago; 61: 1454-1461. [Citado 2013 Feb 14]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24459/full>
13. Mohammadini A, Pfeiffer J. Association between human papillomavirus DNA and temporal arteritis. *BMC Musculoskelet Disord.* [Serial on the Internet]. 2012; 13(2): 132. [Cited February 15, 2013]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/13/132/>

14. Santos-Bueso E, Sáenz-Francés F, García-Sánchez J. Arteritis de la temporal de Francesco Giamberti. Patología Ocular en la obra de Piero de Cosimo. Arch.Soc Esp.Oftalmol. [Serial on the Internet]. 2011;86(11):385-386. [Cited February 15, 2013]. Available from: MEDLINE with Full Text: <http://scielo.isciii.es/pdf/aseo/v86n11/iconografica.pdf>
15. Asensio-Sánchez VM, Morales-Gómez I, Rodríguez-Vaca I. Parálisis del tercer par craneal como única manifestación de arteritis de la temporal oculta. Arch Soc Esp Oftalmol [revista en la Internet]. 2009 Ago; 84(8): 395-398. [Citado 2013 Feb 16]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912009000800005&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S0365-66912009000800005> .
16. Uffelmann N, Kozzel J . Reticulated lesion as an early diagnostic sign for giant cell arteritis. Dermatology Online Journal. [revista en la Internet]. 2012, Ago; 18(6): 6. [Citado 2013 Feb 16]. Disponible en: <http://escholarship.org/uc/item/7bn752md>
17. JCS Joint Working Group. Guideline for management of vasculitis syndrome. Circulation Journal. [Serial on the Internet]. 2011;75(2):474503. [Cited February 16, 2013]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24459/full>
18. Olivera S, Amores B, Torralba MA, Pérez Calvo JI. Paciente con complicación poco frecuente de arteritis de células gigantes. Anales Sis San Navarra [revista en la Internet]. 2010 Dic; 33(3): 327-330. [Citado 2013 Feb 16]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272010000400011&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272010000400011> .
19. Alexandra Villa-Forte. Giant cell arteritis: Suspect it, treat it promptly Clinic Journal of Medicine. [revista en la Internet]. 2011; 78:265-70. [Citado 2013 Feb 15]. Disponible en: <http://171.66.127.177/content/78/4/265>.
20. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, *et al*. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford). [Serial on the Internet]. 2010; 49:15941597. [Cited February 15, 2013].Disponible en: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/49/8/1594>.
21. Aikaterini A, Miltiades K, Meletios K, and Sfikakis P.The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cell arteritis: a second meta-analysis BMC Musculoskelet Disord. [revista en la Internet]. 2010; 11(1):44.[Citado 2013 Feb 16]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/11/44>
22. Papathanasiou ND, Du Y, Menezes LJ, Al-Muhaideb A, Shastry M, Beynon H, *et al*. 18F-Fluorodeoxyglucose PET/CT in the evaluation of large-vessel vasculitis: diagnostic performance and correlation with clinical and laboratory parameters. Br J Radiol. [revista en la Internet]. 2010; 54(1):3. [Citado 2013 Feb 16]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10067-011-1828-9>
23. Morinobu A, Tsuji G, Kasagi S, Saegusa J, Hayashi H, Kumagai S, *et al*. Role of imaging studies in the diagnosis and evaluation of giant cell arteritis in Japanese: report of eight cases. Modern Rheumatology / The Japan Rheumatism

Association.[Serial on the Internet]. 2011, Aug; 21(4): 391-396. [Cited February 14, 2013]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10165-010-0408-1>

24. Blockmans D, Bley T, Schmidt W. Imaging for large-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. [revista en la Internet]. 2009; 21(1): 19-28. [Citado 2013 Feb 15]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/11/44>

25. Bogaard K, Schrama JG, Voogel AJ, Zwijnenburg A, Ezechiels JP. Detection of Giant Cell Aortitis Using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Computed Tomography. *Circulation Journal*. [revista en la Internet]. 2010; 122: 411-412. [Citado 2013 Feb 16]. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/122/5/e411>

26. Saedon H, Saedon M. Temporal artery biopsy for giant cell arteritis: retrospective audit. *JRSM Short Rep*. [Serial on the Internet]. 2012, Oct; 3(10): 73 [Cited February 15, 2013]. Disponible en: <http://shr.sagepub.com/content/3/10/73>

27. Mandell BF, Hoffman GS. Enfermedades reumáticas y sistema cardiovascular en Tratado de Cardiología de Braunwald, Madrid, España: Eds. Elsevier ; 2006, p. 2103-2105.

28. Durant C, Connault J, Graveleau J, Toquet C, Brisseau J, Hamidou M. Juvenile temporal vasculitis: a rare case in a middle-aged woman. *Annals Of Vascular Surgery*. [Serial on the Internet]. 2011, Apr; 25(3): 384. [Cited February 14, 2013]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890509610004681>

29. Charlton R. Optimal management of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ther Clin Risk Manag*. [Serial on the Internet]. 2012, Apr; 8(2): 173-179. [Cited February 16, 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3333461/>

30. Balsalobre Aznar J, Porta-Etessam J. [Temporal arteritis: treatment controversies]. *Neurología (Barcelona, Spain)*. [Serial on the Internet]. 2010, Sep; 25(7): 453-458. [Cited February 14, 2013]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485310001246>

31. Lurati A, Bertani L. Successful Treatment of a Patient with Giant Cell Vasculitis (Horton Arteritis) with Tocilizumab a Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody. *Case Report Rheumatol*. [Serial on the Internet]. 2012, Apr. [Cited February 14, 2013]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/crim/rheumatology/2012/639612/>

32. Schmidt J, Warrington KJ. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in older patients: diagnosis and pharmacological management. *Drugs Aging*. [Serial on the Internet]. 2011; 28: 651-666. [Cited February 16, 2013]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.2165/11592500-000000000-00000>

33. Fraser J, Weyand C. The Treatment of Giant Cell Arteritis. *Rev Neurol Dis*. [revista en la Internet]. 2008, Ago; 5(3): 140-152. [Citado 2013 Feb 14]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3014829/>

34. Hassan N, Dasgupta B, Barraclough K. Giant cell arteritis. BMJ. [Serial on the Internet]. 2011;342:d3019. [Cited 2013 Feb 16]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606138>

Recibido: 6 de mayo de 2013.
Aprobado: 6 de junio de 2013.