

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

“ARTERITIS DE TAKAYASU Y SU RELACION CON LA TUBERCULOSIS
CAUSALIDAD O CASUALIDAD”

TESIS QUE PRESENTA
DRA. ZULLY CASTRO COLÍN
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
REUMATOLOGIA

DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL.
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

MEXICO D.F.

FEBRERO 2007.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DOCTORA
LEONOR ADRIANA BARILE FABRIS
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DOCTOR
ANTONIO FRAGA MOURET
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DOCTOR
ADOLFO CARMAGO CORONEL
MÉDICO ADSCRITO
AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres: Nelly y Andrés ya que son el pilar de mi educación y sin su ayuda y apoyo incondicional no hubiera podido ser posible alcanzar esta meta. Mi gratitud eterna queridos padres.

Gracias a todos los pacientes que se convirtieron en mis principales maestros y que sin su ayuda no habría sido posible llevar a cabo esta tesis.

Gracias a mis maestros que me guiaron durante mi formación académica, en especial a mi asesor de tesis Dr. Adolfo Camargo por la confianza depositada en mí para la realización de la presente tesis.

Gracias al Dr. Fraga Jefe de Servicio por su constante dedicación a la creación de mejores médicos, por sus sabios consejos y por saber escuchar a las personas cuando estas lo requieren, mi más sentido agradecimiento.

Finalmente reservo este último momento para expresar mi agradecimiento y amor para mi compañero inseparable, a ti Luis por tu apoyo constante y confianza en el valor de este trabajo y por tu implicación personal hasta el hartazgo. Gracias por ser parte de mi vida y por el compañero perfecto.

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	2
Objetivos	8
Justificación	9
Material y Métodos	10
Resultados	12
Análisis y Discusión	24
Conclusiones	26
Bibliografía	27
Anexos	30

RESUMEN:

Arteritis de Takayasu y su relación con la tuberculosis, causalidad o casualidad.

Objetivo. Determinar la prevalencia de tuberculosis latente (demostrada mediante prueba de tuberculina y anticuerpos anti tuberculosis IgG) en pacientes con Arteritis de Takayasu que acuden a la consulta externa del H. Especialidades UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI. Determinar si existe correlación entre los pacientes con prueba de tuberculina positiva, anticuerpos anti tuberculosis y actividad de la vasculitis (Arteritis de Takayasu).

Material y Métodos: Se incluyeron a 26 pacientes con Arteritis de Takayasu y 26 sujetos controles (donadores sanos del Banco de sangre), a los cuales se les aplicó cuestionario sobre factores de riesgo para infección por tuberculosis, aplicación de PPD, determinación de anticuerpos anti tuberculosis, medición de niveles de VSG, PCR y para el grupo de arteritis; se determinaron datos de actividad de la enfermedad.

Resultados: Se analizaron 52 pacientes del HE CMNSXXI , 26 pacientes con diagnóstico establecido de arteritis de Takayasu (AT) de acuerdo a criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y 26 sujetos controles (donantes voluntarios de banco de sangre). De acuerdo a los valores observados, se observó una mayor prevalencia de AT en mujeres, correspondiendo con lo observado a nivel mundial, se observó una distribución por igual de los valores de las variables analizadas, no se encontraron alteraciones de los valores de reactantes de inflamación aguda, y no se observó títulos de anticuerpos anti-tuberculosis en alguno de los controles

Conclusiones: No hubo correlación alguna entre las variables determinadas y la prueba PPD, lo cual nos sugiere que no existe una relación causal entre la prevalencia de Tb latente y la enfermedad de AT, así como tampoco, se observó correlación entre la positividad de esta prueba con la actividad de la enfermedad.

INTRODUCCION

La Arteritis de Takayasu también conocida como: enfermedad sin pulsos, tromboaortopatía, o síndrome de Martorell, es una vasculitis inflamatoria crónica que afecta los grandes vasos, principalmente la aorta y sus ramas.

La inflamación de los vasos permite el engrosamiento de la pared, la formación de fibrosis, trombos y estenosis, así mismo puede destruir la media arterial y conducir a la formación de aneurismas. ^(1,2).

La primera descripción de la enfermedad data de 1830, cuando Yamamoto describió el caso de un hombre de 45 años con fiebre persistente que presentó ausencia de pulsos de las extremidades superiores así como carotídeos asociado a pérdida de peso y disnea. ^(1,2,3).

En 1905 Takayasu, profesor de oftalmología de la Universidad Kanazawa de Japón presentó el caso de una mujer de 21 años de edad con anastomosis arteriovenosas en la exploración de fondo de ojo. En el mismo año Onishi y Kagosha describieron casos similares asociados con la ausencia de pulsos radiales. En 1925 el primer caso postmortem de una mujer de 25 años de edad, demostró panarteritis y sugería que los hallazgos en el fondo de ojo eran secundarios a isquemia retiniana. ^(3,4)

La mayoría de los reportes provienen de poblaciones como: Japón, Korea, China, Asia, India y México, afectando primordialmente a mujeres jóvenes. ^(4,5,6)

Las manifestaciones clínicas son amplias: desde formas asintomáticas hasta alteraciones neurológicas catastróficas. Se han descrito dos fases de la enfermedad una previa a la ausencia de pulsos con características

inflamatorias no específicas y una fase crónica con el desarrollo de insuficiencia vascular intermitente. ^(1,2).

La enfermedad aparece en la segunda y tercera década de la vida. Generalmente existe un retraso en el diagnóstico de meses a años desde el primer síntoma. Las características no específicas incluyen: fiebre, sudoración nocturna, escalofríos, pérdida de peso, artralgias, mialgias y anemia moderada. Conforme la inflamación progresa y la estenosis aparece los aspectos más característicos hacen aparición: disminución o ausencia de pulsos en 84-95% de los pacientes, asociados con claudicación de las extremidades y alteraciones en las cifras arteriales. ^(1,2,5,6). Soplos vasculares en 80-94% de los pacientes generalmente múltiples con afección principal de carótidas, subclavias y vasos abdominales^(11,12). Hipertensión en 33-83% de los pacientes, generalmente reflejando estenosis de la arteria renal, la cual es vista en 28-75% de los pacientes. Retinopatía en más del 37% de los pacientes. Regurgitación aórtica como resultado de la dilatación de la aorta ascendente y del engrosamiento de la válvula en 20-24% ^(13,14). Insuficiencia cardiaca congestiva asociada con hipertensión, regurgitación aórtica y cardiomiopatía dilatada. Alteraciones neurológicas secundarias a hipertensión, y/o isquemia, incluyendo mareo, vértigo, convulsiones y amaurosis. Afección pulmonar en 14-100% de los pacientes dependiendo del método diagnóstico utilizado para evaluar la vasculatura pulmonar, en las radiografías de Tórax es evidenciable la presencia de campos pulmonares oligohémicos que correlacionan con la vasculopatía en aproximadamente 1/3 de los casos.

Otros síntomas: disnea, cefalea, carotidinia, isquemia miocárdica dolor torácico y eritema nodoso. ^(5,6,7,8,9).

La etiología de la Arteritis de Takayasu es desconocida, sin embargo el hecho de que la Arteritis de Takayasu tenga una particular distribución geográfica (prevalece más en Japón, India y México) y de que en el Japón se hayan descrito casos con agregación familiar y en gemelos monocigóticos, ha hecho pensar en una predisposición con bases genéticas. Por demás, estos enfermos con frecuencia manifiestan datos sugestivos de un proceso autoinmune (asociación con hipergamaglobulinemia, anticuerpos antiaorta o antiendotelio, artritis reumatoide, etc.). ^(3,4)

Las diferencias étnicas de las frecuencias alélicas y haplotípicas de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y su asociación con algunas enfermedades autoinmunes hicieron pensar que ellos podrían ser marcadores de la enfermedad. De hecho, varios estudios se han realizado mediante análisis serológicos de antígenos tipo I y II: De los primeros, se encontró asociación positiva de HLA-B52 (subtipo del antígeno B5) con enfermos de Arteritis de Takayasu de estirpe japonesa o coreana, aunque no la hubo con mexicanos, norteamericanos y árabes ^(6,7). En la India, la asociación fue dudosa tocante a antígenos HLA-B5 y HLA-B21. Recientemente, sin embargo, este mismo grupo extendió la observación y encontró aumento significativo de la frecuencia HLA-B5 vs. una población control. Tocante a los alelos HLA de clase II, en Japón hubo asociación intensa con DR2 y en la India una liga débil con DR8. Por demás, la tipificación del DNA de los genes de HLA reveló

asociación con B52 y B-39.2, tanto en la India como en el Japón. Con genes de clase II, en este último país, la asociación fue estadísticamente valedera para DRB1* 1502 y DPBI* 0901. Además, la comparación de momios en relación al riesgo de enfermedad reafirmó el papel primordial de los genes HLA-B52 y B39.2 en la predisposición a la enfermedad. Incluso se han logrado identificar residuos amino-ácidos de la molécula HLA-B involucrados en la susceptibilidad y se espera que pronto se reconozcan agentes antigénicos que determinen los HLA-patógenos. ^(2,5,6,7). La asociación de Arteritis de Takayasu y enfermedad tuberculosa se conoce desde las primeras publicaciones de la enfermedad. En una revisión de la literatura efectuada hasta el año de 1972, se encontraron 13 publicaciones en las que ésta se refiere y la mayoría de las veces, se atribuyó a simple coincidencia. Sin embargo, en algunos estudios realizados en la India y especialmente en México el vínculo entre los 2 procesos no parece ser coincidental. En efecto los enfermos de Arteritis de Takayasu frecuentemente tienen antecedentes o padecen adenitis escrofuloide, eritema nodoso o eritema indurado de Bazin, u otros tipos de tuberculosis (mal de Pott, tuberculosis de la cadera y en menor grado tuberculosis pulmonar). ^(3,6,8,9).

El hecho de que el bacilo tuberculoso sea un agente conocido engendrador de arteritis y de que antígenos de esta estirpe introducidos en la aorta del conejo, previamente sensibilizado a *Mycobacterium tuberculosis*, origine una patología muy parecida al mal que nos ocupa, apoya el vínculo patogénico entre ambos procesos. ^(8,9)

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa que ha estado presente en la humanidad hasta nuestros días, su etiopatogenia se entendió mejor cuando Roberto Koch descubrió en 1882 al agente causal, el *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Poco después él mismo preparó un extracto del bacilo tuberculoso que llamó tuberculina, con el propósito de usarlo en la terapéutica de la tuberculosis, pero después se descubrió su actividad antigénica y empezó a utilizarse para identificar a las personas con infección tuberculosa latente mediante pruebas cutáneas . La intradermorreacción de Mantoux es una prueba cutánea recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y aceptada internacionalmente tanto para estudios clínicos como epidemiológicos. ^(10,18,19).

La técnica de Mantoux consiste en la aplicación de 0.1 ml (una décima de mililitro) de derivado proteico purificado (PPD). La vía de aplicación es intradérmica y se debe aplicar en la unión del tercio medio y superior del antebrazo izquierdo, en la cara externa; la aplicación correcta forma una pápula de 6 a 8 mm de diámetro y no debe sangrar al retirar la aguja. Se utiliza frecuentemente PPD RT23 el cual se presenta en viales de 1 ml que equivale a 10 dosis de 0.1 ml con 2 UT de PPD. La lectura se realiza a las 72 horas, después de la aplicación y se mide el diámetro transversal de la induración con una regla graduada en milímetros. El resultado se registra en milímetros y se toma como punto de corte 10 mm, para esto se toma el brazo donde se aplicó la prueba y con la yema del dedo índice de la mano derecha e izquierda, se palpan los bordes de la induración y se coloca la regla para medir.

Se interpreta de la siguiente manera: de 0-4 mm negativo, 5-9 mm reacción

inespecífica; en los VIH positivos, una lectura de 5 mm o más se interpreta como reacción positiva al igual que en los niños mal nutridos. La reacción de 10 mm o más se clasifica como reactor y se interpreta como infectado por el *Mycobacterium tuberculosis*.^(19,21,22) Un estado de Tuberculosis latente se define como una persona asintomática con infección por *Mycobacterium tuberculosis* demostrado por reacción cutánea o por pruebas sanguíneas por diferentes métodos: ELISA, EIA, Quantiferon Tb.

Actualmente se han desarrollado diferentes métodos inmunológicos que utilizan la respuesta humoral y celular del huésped para determinar la presencia de la enfermedad. Estas pruebas serológicas utilizan diferentes antígenos como: proteínas de choque térmico, lipopolisacáridos , péptidos; estas pruebas utilizan modificaciones de métodos como ELISA, EIA e inmunocromatografía para detectar diferentes anticuerpos. Uno de los métodos actuales utiliza antígenos 38 KDa y 16 KDa, los cuales son antígenos recombinantes altamente específicos para el complejo *Mycobacterium tuberculosis*.^(22,23,24)

La sensibilidad en general de estos métodos es del 65-95% y la especificidad es del 90-100%.^(25,26) La vacunación contra BCG no ha demostrado que altere los niveles de anticuerpos.^(24,45)

OBJETIVOS

- Determinar la prevalencia de tuberculosis latente (demostrada mediante prueba de tuberculina y anticuerpos anti tuberculosis IgG) en pacientes con Arteritis de Takayasu que acuden a la consulta externa del H. Especialidades UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Determinar si existe correlación entre los pacientes con prueba de tuberculina positiva, anticuerpos anti tuberculosis y actividad de la vasculitis (Arteritis de Takayasu).
- Establecer si existe relación entre la tuberculosis y la Arteritis de Takayasu como factor causal.

JUSTIFICACION

En virtud de que no se encuentra establecida la relación de prueba de tuberculina positiva así como la presencia de anticuerpos anti tuberculosis en pacientes con Arteritis de Takayasu y que estudios previos realizados en México tanto en modelos humanos como en modelos murinos han concluido que el vínculo entre estas dos entidades no parece coincidental , se justifica la realización del siguiente estudio para determinar si realmente existe una relación causal y no casual entre la tuberculosis y la arteritis en pacientes que acuden a Consulta Externa del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron a dos grupos: el primero constituido por pacientes consecutivos de la consulta externa de CMN Siglo XXI, con el diagnóstico de Arteritis de Takayasu según los criterios del ACR ^(3,4,5). El segundo grupo constituido por personas sanas que acudieron a donar sangre de forma voluntaria al banco central de sangre. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y el proyecto fue aprobado por el comité del hospital.

Se excluyeron a pacientes con Pacientes con infección activa actual de tuberculosis a pacientes con Infección por VIH o SIDA, mujeres embarazadas y a pacientes que rehusaron la aplicación de la prueba de tuberculina o de la obtención de suero para determinación de anticuerpos antituberculosis. ^(24,25)

En ambos grupos se obtuvieron características demográficas incluyendo, edad, ocupación, género, combe, antecedente de infección previa por tuberculosis (incluyendo afección cutánea, pulmonar, ganglionar, ósea, renal), vacunación con BCG en el último año. Se aplicó cuestionario para conocer factores de riesgo para infección por tuberculosis en ambos grupos. En el grupo de Arteritis de Takayasu se obtuvieron datos sobre tiempo de evolución de la enfermedad, tipo de medicación empleada, dosis de prednisona empleada , datos sugestivos de actividad de la enfermedad como: carotidinia, astenia, adinamia, aparición de nuevos soplos no identificados en consultas previas, fiebre sin asociación con proceso infeccioso ^(4,5). En ambos grupos se realizó determinación de VSG, PCR, prueba de tuberculina, determinación de anticuerpos antituberculosis ^(22,23,24,25).

El análisis estadístico se llevo a cabo con determinación de frecuencias simples, así como determinación de prevalencias, se creó una base de datos, en SPSS, versión 12.0 y se realizó la segunda parte del análisis, en base a la n calculada de acuerdo a la prevalencia de la enfermedad en CMN Siglo XXI n= 26 casos, 26 controles. Se calculó el coeficiente de correlación r de Pearson calculados con intervalos de confianza al 95%. Se aplicó prueba exacta de Fisher entre los casos y controles. $P < 0.05$ fue considerada como significativo.

RESULTADOS

Se estudiaron a 47 pacientes con el diagnóstico de Arteritis de Takayasu (según los criterios del ACR), 44/47 mujeres (93.6%) y 3/47 hombres(6.38%), con edad promedio de 45.53 años (23-65 años). 26/47 pacientes firmaron hoja de consentimiento informado aceptando participar en el estudio (55.3%).

Se analizaron 52 pacientes del HE CMNSXXI , 26 pacientes con diagnóstico establecido de arteritis de Takayasu (AT) de acuerdo a criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y 26 sujetos controles (donantes voluntarios de banco de sangre).

Se obtuvieron los siguientes datos en los pacientes con AT :de tipo epidemiológico se consideró edad, sexo, fecha del diagnóstico de la enfermedad, ocupación y combe, datos clínicos sugestivos de actividad de la enfermedad como fue: carotidinia, astenia, adinamia, fiebre (mayor de 38 grados centígrados en ausencia de procesos infecciosos agregados) soplos recientes, medicamentos utilizados, dosis empleada, a todos ellos se les realizó análisis de sangre con determinación de anticuerpos antituberculosis isotipo IgG determinados por método de ELISA, así como VSG (se consideró un valor normal igual o menor a 20 mm/hr), y PCR (considerándose un valor normal igual o menor a 0.5 mg/dl, datos tomados del laboratorio de CMN Siglo XXI).

Se aplicaron a los controles las mismas variables, con toma de muestras sanguíneas para la comparación de variables a medir excepto para uso de medicamentos, con el objetivo de determinar la incidencia de tuberculosis latente (demostrada mediante prueba de tuberculina y anticuerpos anti tuberculosis IgG) en pacientes con AT , así como para determinar si existía correlación entre los pacientes con prueba de tuberculina positiva, anticuerpos anti tuberculosis y actividad de la vasculitis (AT), además de establecer si existía correlación entre la tuberculosis y la AT como factor causal o casual.

En cuanto a las frecuencias simples, de un total de 52 sujetos, el 50% n= 26 casos con diagnóstico de AT, n= 23 (78%) fueron mujeres y el 22% hombres n=3. (Tabla 1). Dentro de las frecuencias simples observadas, se encontró una edad mínima al momento del diagnóstico de 23 años y máxima de 65 años con una media de 45 años, y la moda observada fue de 45 años. (Tabla 2)

De los 26 pacientes con AT, 15 de ellos tuvieron carotidinia al momento del estudio, 57.7% contra 42.3% restante (n= 11 pacientes), en cuanto a astenia, en el 50% n= 13 estuvo presente contra el 50% restante, n=13, la adinamia presente en el 46.2% n=12 contra el 53.8 % n=14 restante, no se reportó fiebre, ni soplos de aparición reciente en ningún paciente. El COMBE fue negativo en el 100% de los casos, pero hubo antecedente de infección por tuberculosis (Tb) en el 23.1% de los pacientes n= 6, de los cuales 2 tuvieron afección renal, 3 a nivel cutáneo, y 1 a nivel ganglionar. La prueba PPD, fue positiva (reacción de induración mayor a 5 mm) en el 50% de los casos, y negativo en el 50% restante, siendo negativa en el 100% de los controles. (Tablas 2 y 3).

En la determinación de VSG (valores de corte de 20 mm/hr), se observó para los casos una media de 22 mm/hr, mediana de 22.5 mm/hr y moda de 26 mm/hr, la máxima observada fue de 40 mm/hr y la mínima de 8mm/hr, con un rango de 32 mm/hr.

Con respecto a la PCR (valores de corte 0.5 mg/dl) los valores observados fueron: media de 1.39 mg/dl, mediana: 0.75 mg/dl, moda: 0.3 mg/dl, la máxima observada fue de 7.4 mg/dl y la mínima de 0.3 con un rango de 7.10 mg/dl.

En cuanto al uso de esteroide el 26.9% n= 7 no utilizó prednisona, 3.8% n=1 utilizó 2.5 mg/ día , 26.9% n= 7 utilizó dosis de 5 mg/ dia. 11.5% n= 3 10 mg/d. 11.5% n=3 15 mg/dia, y 11.5% n=3 , 25 mg/ día, 7.7% n=2 ,30 mg/d.

De acuerdo a los resultados de PPD (prueba de tuberculina), se observó una prevalencia (enfermedad latente) del 50% n=13 para los casos, y de 0% para los controles, no se mostró correlación con los títulos de anticuerpos antituberculosis. (Tablas 2 y 3). De los 13 pacientes con prueba de tuberculina positiva (PPD positivo), solo 4 pacientes presentaron positividad para los anticuerpos antituberculosis, correspondiendo al 30.76%.

En el análisis de correlación de Pearson se obtuvieron los siguientes resultados: el valor entre la prueba PPD y la dosis de Prednisona, fue = 0.49 con una p=0.81 estadísticamente no significativo (NS). (Tablas 4 y 5)

Para PPD y VSG la correlación fue = -0.131 p= 0.522 (NS). PPD y PCR correlación = -0.252 valor de p= 0.214 (NS), entre PPD y carotidinia se observó una correlación de -0.078 p= 0.705 (NS). (Tablas 4 y 5)

La correlación observada para PPD y astenia fue= 0.077 p= 0.709 (NS) entre

PPD y adinamia fue $=0.000$ $P = 1$, PPD y edad reportó correlación 0.046 $p=0.824$ (NS). (Tablas 4 y 5).

De acuerdo a los valores observados, se observó una mayor prevalencia de AT en mujeres, correspondiendo con lo observado a nivel mundial, se observó una distribución por igual de los valores de las variables analizadas, no se encontraron alteraciones de los valores de reactantes de inflamación aguda, y no se observó títulos de anticuerpos anti-tuberculosis en alguno de los controles, (ninguno recibió vacunación en el último año).

De un total de 52 pacientes, ($n= 26$ casos, y $n=26$ controles) solo se encontró resultados positivos para Anticuerpos antituberculosis (AcAT) en 8 de los 26 del grupo de Arteritis de Takayasu (30.76%), a los que se realizó análisis descriptivo encontrando los siguientes datos:

Del nivel de corte de VSG de 20 mm/hr, el 75% ($n= 6$) tuvieron niveles por arriba de este punto, 37.5% ($n=3$) con valor de 30 mm/hr.

Para PCR los valores observados por arriba del punto de corte de 0.5 mg/dl, el 62.5% ($n= 5$) tuvieron valores por arriba de este punto, con una PCR máxima de 3.6 mg/dl, que corresponde al caso de mayor edad.

La dosis promedio administrada de prednisona fue de 14 37 mg/d. una máxima de 30 mg/d y 37.5% ($n= 3$) no recibían prednisona

Dentro de los antecedentes de infección previa, de los 8 pacientes positivos, solo 2 tuvieron este antecedente, 1 de ellos a nivel cutáneo y 1 a nivel ganglionar.

La frecuencia observada de positividad para Anticuerpos Antituberculosis de los casos Arteritis de Takayasu correspondió al 30.76 %, y 69.2% negativos,

para comparar la positividad de los anticuerpos antituberculosis, con el grupo control, se realizó prueba exacta de Fisher, encontrando un valor de $p=0.0020760$, estadísticamente significativo, con un RR de 2.44 IC (1.71-3.49) lo cual nos orienta hacia el planteamiento, de que los pacientes con AT, tienen 2.4 veces más riesgo de tener positividad para estos anticuerpos.

Tabla de Estadística Descriptiva **Tabla 1.**

Características demográficas del grupo de Arteritis de Takayasu.

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
sexo	26	1.00	2.00	1.1154	.32581
edad	26	23.00	65.00	45.5385	10.25370
VSG	26	8.00	40.00	22.0385	8.66017
PCR	26	.30	7.40	1.3962	1.82153
PPD	26	1.00	2.00	1.5000	.50990
PDN	26	.00	30.00	9.5192	9.95036
COMBE	26	2.00	2.00	2.0000	.00000
afección	26	.00	5.00	.6923	1.37896
Carotidinia	26	1.00	2.00	1.4231	.50383
astenia	26	1.00	2.00	1.5000	.50990
adinamia	26	1.00	2.00	1.5385	.50839
fiebre	26	2.00	2.00	2.0000	.00000
soplos	26	2.00	2.00	2.0000	.00000
N válido (según lista)	26				

Frecuencias Simples en Arteritis de Takayasu. **Tablas 2 y 3**

		VSG	Edad	PCR	PPD
N	Válidos	26	26	26	26
	Perdidos	0	0	0	0
Media		22.0385	45.5385	1.3962	1.5000
Error típ. de la media		1.69840	2.01092	.35723	.10000
Mediana		22.5000	46.0000	.7500	1.5000
Moda		26.00(a)	45.00	.30	1.00(a)
Desv. típ.		8.66017	10.2537	1.82153	.50990
Varianza		74.998	105.138	3.318	.260
Rango		32.00	42.00	7.10	1.00
Mínimo		8.00	23.00	.30	1.00
Máximo		40.00	65.00	7.40	2.00

PDN	COMBE	Afección	Carotidinia	astenia	Adinamia	fiebre	soplos
26	26	26	26	26	26	26	26
0	0	0	0	0	0	0	0
9.5192	2.0000	.6923	1.4231	1.5000	1.5385	2.0000	2.0000
1.95143	.00000	.27044	.09881	.10000	.09970	.00000	.00000
5.0000	2.0000	.0000	1.0000	1.5000	2.0000	2.0000	2.0000
.00(a)	2.00	.00	1.00	1.00(a)	2.00	2.00	2.00
9.95036	.00000	1.37896	.50383	.50990	.50839	.00000	.00000
99.010	.000	1.902	.254	.260	.258	.000	.000
30.00	.00	5.00	1.00	1.00	1.00	.00	.00
.00	2.00	.00	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00
30.00	2.00	5.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00

a Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Correlación de Pearson para grupo Arteritis Takayasu. Tablas 4 y 5.

		PPD	edad	VSG
PPD	Correlación de Pearson	1	.046	-.131
	Sig. (bilateral)		.824	.522
	N	26	26	26
edad	Correlación de Pearson	.046	1	.268
	Sig. (bilateral)	.824		.185
	N	26	26	26
VSG	Correlación de Pearson	-.131	.268	1
	Sig. (bilateral)	.522	.185	
	N	26	26	26
sexo	Correlación de Pearson	-.120	-.043	-.073
	Sig. (bilateral)	.558	.834	.725
	N	26	26	26
PCR	Correlación de Pearson	-.252	.197	.240
	Sig. (bilateral)	.214	.334	.238
	N	26	26	26
PDN	Correlación de Pearson	.049	.059	.300
	Sig. (bilateral)	.811	.776	.137
	N	26	26	26
COMBE	Correlación de Pearson	.(a)	.(a)	.(a)
	Sig. (bilateral)	.	.	.
	N	26	26	26
afección	Correlación de Pearson	.114	.100	.591(**)
	Sig. (bilateral)	.580	.627	.001
	N	26	26	26
Carotidinia	Correlación de Pearson	-.078	.063	-.389(*)
	Sig. (bilateral)	.705	.762	.050
	N	26	26	26
Astenia	Correlación de Pearson	.077	-.145	.014
	Sig. (bilateral)	.709	.479	.947
	N	26	26	26
Adinamia	Correlación de Pearson	.000	-.150	.050
	Sig. (bilateral)	1.000	.465	.810
	N	26	26	26
Fiebre	Correlación de Pearson	.(a)	.(a)	.(a)
	Sig. (bilateral)	.	.	.
	N	26	26	26
Soplos	Correlación de Pearson	.(a)	.(a)	.(a)
	Sig. (bilateral)	.	.	.
	N	26	26	26

sexo	PCR	PDN	COMBE	afección	Carotidinia	astenia	adinamia	fiebre	soplos
-.120	-.252	.049	.(a)	.114	-.078	.077	.000	.(a)	.(a)
.558	.214	.811	.	.580	.705	.709	1.000	.	.
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
-.043	.197	.059	.(a)	.100	.063	-.145	-.150	.(a)	.(a)
.834	.334	.776	.	.627	.762	.479	.465	.	.
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
-.073	.240	.300	.(a)	.591(**)	-.389(*)	.014	.050	.(a)	.(a)
.725	.238	.137	.	.001	.050	.947	.810	.	.
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
1	-.100	.079	.(a)	.082	.422(*)	.361	.334	.(a)	.(a)
	.626	.700	.	.690	.032	.070	.095	.	.
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
-.100	1	.273	.(a)	.340	-.299	-.347	-.088	.(a)	.(a)
.626		.177	.	.089	.138	.083	.668	.	.
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
.079	.273	1	.(a)	.229	-.077	-.128	-.085	.(a)	.(a)
.700	.177		.	.260	.707	.533	.679	.	.
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)
.
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
.082	.340	.229	.(a)	1	-.266	-.057	.018	.(a)	.(a)
.690	.089	.260	.		.190	.783	.932	.	.
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
.422(*)	-.299	-.077	.(a)	-.266	1	.545(**)	.480(*)	.(a)	.(a)
.032	.138	.707	.	.190		.004	.013	.	.
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
.361	-.347	-.128	.(a)	-.057	.545(**)	1	.926(**)	.(a)	.(a)
.070	.083	.533	.	.783	.004		.000	.	.
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
.334	-.088	-.085	.(a)	.018	.480(*)	.926(**)	1	.(a)	.(a)
.095	.668	.679	.	.932	.013	.000		.	.
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)
.
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)	.(a)
.
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

a No se puede calcular porque al menos una variable es constante.

Análisis de 8 pacientes del grupo de Arteritis Takayasu con AcAT positivos.

Tablas 6, 7 y 8.

VSG

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	13.00	1	2.4	12.5	12.5
	20.00	1	2.4	12.5	25.0
	22.00	1	2.4	12.5	37.5
	26.00	1	2.4	12.5	50.0
	30.00	3	7.1	37.5	87.5
	40.00	1	2.4	12.5	100.0
	Total	8	19.0	100.0	
Perdidos	Sistema	34	81.0		
Total		42	100.0		

PCR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	.30	1	2.4	12.5	12.5
	.50	2	4.8	25.0	37.5
	.60	1	2.4	12.5	50.0
	.70	1	2.4	12.5	62.5
	1.10	1	2.4	12.5	75.0
	1.80	1	2.4	12.5	87.5
	3.60	1	2.4	12.5	100.0
	Total	8	19.0	100.0	
Perdidos	Sistema	34	81.0		
Total		42	100.0		

PDN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	.00	3	7.1	37.5	37.5
	10.00	1	2.4	12.5	50.0
	25.00	3	7.1	37.5	87.5
	30.00	1	2.4	12.5	100.0
	Total	8	19.0	100.0	
Perdidos	Sistema	34	81.0		
Total		42	100.0		

Tablas 9 y 10. Análisis de 8 pacientes con AcAT positivos en grupo de AT.
afección

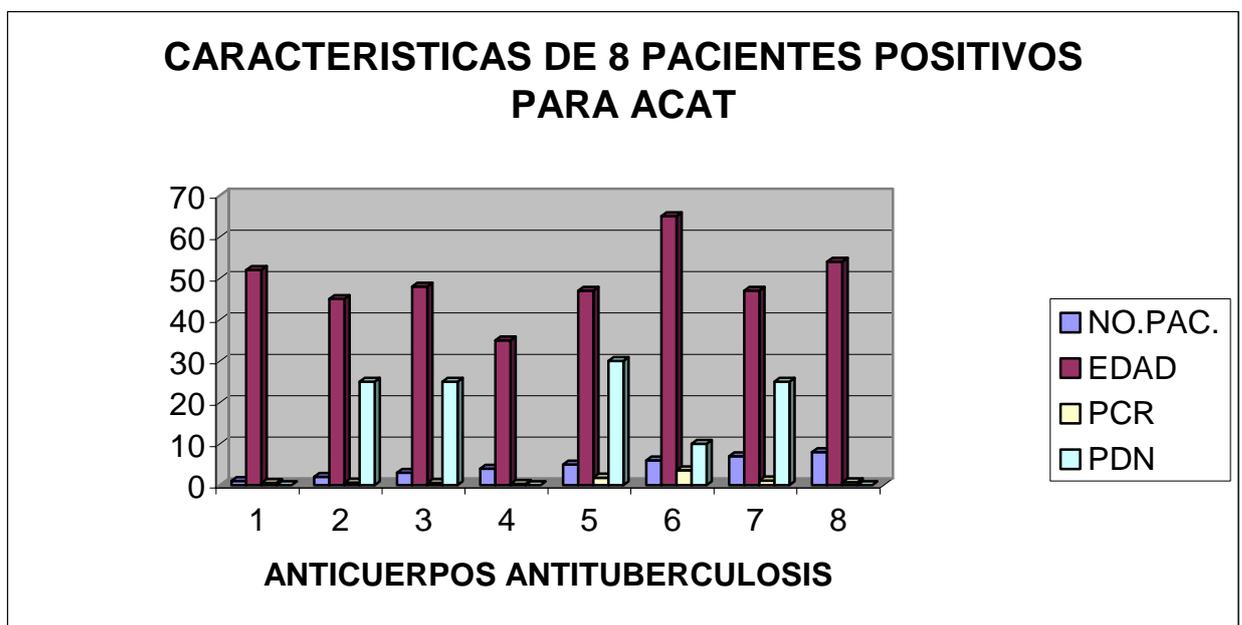
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	.00	6	14.3	75.0	75.0
	3.00	1	2.4	12.5	87.5
	5.00	1	2.4	12.5	100.0
	Total	8	19.0	100.0	
Perdidos	Sistema	34	81.0		
Total		42	100.0		

AcAT

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00	8	19.0	100.0	100.0
Perdidos	Sistema	34	81.0		
Total		42	100.0		

Gráfico 1.

Características de los 8 pacientes del grupo Arteritis de Takayasu con resultados positivos para anticuerpos antituberculosis.



ANALISIS Y DISCUSION:

De acuerdo a los valores observados, se observó una mayor prevalencia de AT en mujeres, correspondiendo con lo observado a nivel mundial, se observó una distribución por igual de los valores de las variables analizadas, no se encontraron alteraciones de los valores de reactantes de inflamación aguda, y no se observó títulos de anticuerpos anti-tuberculosis en alguno de los controles, (ninguno recibió vacunación en el último año).

No hubo correlación alguna entre las variables determinadas y la prueba PPD ni con la positividad de los anticuerpos antituberculosis, lo cual nos sugiere que no existe una relación causal entre la presencia de Tuberculosis latente y la enfermedad de AT, así como tampoco, se observó correlación entre la positividad de esta prueba con la actividad de la enfermedad.

Sin embargo si se observó un mayor riesgo en los pacientes con diagnóstico de Arteritis de Takayasu de 2.44 IC95% (1-71-3.49) con una $p = 0.0020760$ para positividad de anticuerpos antituberculosis, lo cual nos puede señalar una asociación casual.

En cuanto al antecedente de COMBE, este no estuvo relacionado en forma directa o indirecta con la positividad de anticuerpos, ni con el resultado del PPD, o actividad de la enfermedad.

Es de llamar la atención, que tampoco, existió correlación entre un valor positivo de anticuerpos antituberculosis y actividad de la enfermedad, situación que se esperaría debido al proceso infeccioso crónico, pero no

debemos olvidar que el 73.1% de los casos , se encontraron bajo tratamiento inmunosupresor con prednisona.

De acuerdo a estos resultados, como parte de este análisis, se propone como una prueba de escrutinio en los pacientes con AT, la determinación de estos anticuerpos, ante la posibilidad elevada de tuberculosis latente, ya que como fue observado en el análisis se encontró un riesgo relativo de 2.44 (significativo) para *Mycobacterium tuberculosis*.

CONCLUSIONES

- Se observó una mayor prevalencia de AT en mujeres, correspondiendo con lo observado a nivel mundial.
- No se encontró relación en cuanto a la actividad de la enfermedad de la arteritis de Takayasu y la presencia de positividad para prueba de tuberculina positiva, así como para anticuerpos antituberculosis.
- No se encontró relación entre los datos clínicos de actividad y positividad para el COMBE y los anticuerpos antituberculosis.
- Se encontró un mayor riesgo en los pacientes con diagnóstico de Arteritis de Takayasu de 2.44 IC95% (1-71-3.49) con una $p = 0.0020760$, estadísticamente significativa para positividad de anticuerpos antituberculosis, lo cual nos puede señalar una asociación casual.
- De acuerdo a estos resultados, como parte de este análisis, se propone como una prueba de escrutinio en los pacientes con Arteritis de Takayasu, la determinación de estos anticuerpos, ante la posibilidad elevada de tuberculosis latente.

BIBLIOGRAFIA

1. S L Johnston, R J Lock, M M Gompels. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002;55:481–486.
2. Marina Noris - Mario Negri. Pathogenesis of Takayasu's arteritis. *JNEPHROL* 2001; 14: 506-513.
3. Cornelia M. Weyand, Jörg J. Goronzy. mechanisms of disease Medium and Large-Vessel Vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:160-9.
4. Stephen Hall, W. Barr, T. Lie, et al. Takayasu arteritis a study of 32 North American Patients. *Medicine*, Vol 64. No 2:89-99.
5. Kerr, Gail S.; Hallahan, Claire W.; Giordano, Joseph, et al. Takayasu Arteritis. *Annals of Internal Medicine* 1994 American College of Physicians Volume 120(11), 1 June 1994, pp 919-929.
6. Robert H. Pantell, Benjamin W. Goodman. Takayasu`s Arteritis: The Relationship with tuberculosis. *Pediatrics* Vol 67. No 1 January 1981:84-88.
7. P Woo. Papulonecrotic tuberculide and stenosis of the abdominal aorta. *Rheumatology* 2000;39:205-208.
8. Lupi H. Gustavo Sánchez, Simon Horwitz, et al. Pulmonía Artery Involvement in Takayasu´s Arteritis. *Chest*;67:1 January 1975:69-74.
9. Eulo Lupi Herrera, Gustavo Sánchez-Torres. Jorge Marcushamer, et al. Takayasu´s Arteritis. Clinical study of 107 cases. *American Heart Journal*. January, 1977, Vol 93. No 1:94-103.
10. G. Modi M.Modi. Cold agglutinins and cryoglobulins in a patient with acute aortoarteritis (Takayasu´s disease) and tuberculous lymphadenitis. Neurology Unit, Department of Medicine.
11. E Antó'n. Large vessel arteritis: a diagnostic challenge in the elderly. *J Clin Pathol* 2005;58:782–784.
12. Akifumi Matsuyama, MD, PhD, FJSM; Naohiko Sakai, MD, PhD; Masato Ishigami, MD, PhD. et al. Matrix Metalloproteinases as Novel Disease Markers in Takayasu Arteritis. *Circulation*. 2003;108:1469-1473.

13. Kaoru Matsuura, MD; Hitoshi Ogino, MD; Junjiro Kobayashi, et al. Surgical Treatment of Aortic Regurgitation due to Takayasu Arteritis Long-Term Morbidity and Mortality. *Circulation*. 2005;112:3707-3712.
14. Massimo Vanoli 1, Giulia Bacchiani 1, Laura Origgi, et al. Takayasu's arteritis: a changing disease. *J Nephrol* 2001; 14: 497-505.
15. Carlos Cantu, MD; Carlos Pineda, MD; Fernando Barinagarrementeria. et al. Non invasive Cerebrovascular Assessment of Takayasu Arteritis. *Stroke*. 2000;31:2197-2202
16. Emre Kumral, MD; Dilek Evyapan, MD; Kenan Aksu, MD. et al. Microembolus Detection in Patients With Takayasu's Arteritis. *Stroke*. 2002;33:712-716
17. Patrick Liang , Gary S. Hoffman. Advances in the medical and surgical treatment of Takayasu arteritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2005, 17:16–24
18. Eugene Y. Kissin, Peter A. Merkel, et al. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 16:31–37. 2003
19. Sudha Pottumarthy, Virginia C. Wells, And Arthur J. Morris A Comparison of Seven Tests for Serological Diagnosis of Tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*. June 2000, p. 2227–2231.
20. R J Viotti, C Vigliano, S Laucella, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart* 2004;90:655–660.
21. E. Colleta, J.-D. Krahenbuhla, Mario Gehri. et al. Risk factors for positive tuberculin skin tests among migrant and resident children. *SWISS MED WKLY* 2005;135:703–709.
22. Puneet Kumar Dewan, Jennifer Grinsdale, Sally Liska. et al. Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay. *BMC Infectious Diseases* 2006, 6:47.
23. I-Hsin Chiang, Jen Suo, Kuan-Jen Bai. et al. Serodiagnosis of Tuberculosis a study Comparing Three Specific Mycobacterial Antigens. *AM J RESPIR CRIT CARE MED* 1997;156:906–911.

24. A. T. Zhou, W.-L. Ma, P.-Y. Zhang. et al. Detection of Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis Patients with the 38-Kilodalton Antigen from *Mycobacterium tuberculosis* in a Rapid Membrane-Based Assay. *CLINICAL AND DIAGNOSTIC LABORATORY IMMUNOLOGY*, May 1996, p. 337–341
25. Esther Juliaín,^{1*} Lurdes Matas,² José Alcalde. et al. Comparison of Antibody Responses to a Potential Combination of Specific Glycolipids and Proteins for Test Sensitivity Improvement in Tuberculosis Serodiagnosis. *CLINICAL AND DIAGNOSTIC LABORATORY IMMUNOLOGY*, Jan. 2004, p. 70–76.
26. Mark D. Perkins, Marcus B. Conde, et al. Serologic Diagnosis of Tuberculosis Using a Simple Commercial Multiantigen Assay. *Chest* 2003;123;107-112
27. Celine Gounder, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Marcus B. Conde, et al. Field Evaluation of a Rapid Immunochromatographic Test for Tuberculosis. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, June 2002, p. 1989–1993
28. Asociación Médica Mundial, “Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos” adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964, y enmendada por la 29a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975; 35a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983; 41a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989; 48a Asamblea Médica Mundial, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996; 52a Asamblea Médica Mundial, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000; clarificada por la Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Enero, 2004

ANEXOS

Anexo 1

Criterios de 1990 del American College of Rheumatology para la Clasificación de la Arteritis de Takayasu.

Criterios	Definición
Edad de comienzo de la enfermedad en años	Desarrollo de síntomas o hallazgos relacionados con la arteritis de Takayasu a <40 años de edad.
Claudicación de las extremidades	Desarrollo y empeoramiento de la fatiga y el malestar en músculos de una o más extremidades mientras están en actividad, especialmente las extremidades superiores.
Pulso de la arteria braquial disminuido	Disminución del pulso de una o ambas arterias braquiales
Diferencia de TA >10mmHg	Diferencia de >10mmHg en la presión arterial sistólica entre brazos
Soplo sobre las arterias subclavias o aorta	Soplo audible en la auscultación sobre una o ambas arterias subclavias o aorta abdominal
Arteriograma alterado	Estrechamiento arteriográfico u oclusión completa de la aorta, ramas primarias, o arterias grandes proximales en extremidades superiores o inferiores, no atribuidas a arterioesclerosis, displasia fibromuscular, o causas similares: cambios usualmente focales o segmentarios

Un paciente tiene arteritis de Takayasu si al menos 3 de los 6 criterios están presentes. La presencia de 3 o más criterios presentan una sensibilidad del 90.5% y una especificidad del 97.8%.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS Y CUESTIONARIO DE FACTORES DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS

Nombre: _____

Afiliación: _____

Edad: _____

Sexo: M_____ F_____

Año de diagnóstico de la Arteritis de Takayasu: _____

Datos Clínicos actuales sugestivos de actividad: _____

Escolaridad: _____

Ocupación: _____

Laboratorio: VSG_____ PCR_____

Tratamiento: _____

Metotrexate _____

Prednisona _____

Vacunación previa con BCG SI_____ (año) NO_____

COMBE: Positivo_____ Negativo_____

Diagnóstico previo de Infección tuberculosa SI_____ (año) No_____

Tipo de afección: Pulmonar_____ Renal_____ Cutánea_____ Osea_

Ganglionar _____

Determinación previa de Prueba de tuberculina SI_____ No_____

Resultado de la Determinación: POSITIVA _____ NEGATIVA_____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F. a _____

Por _____ medio _____ del _____ presente, _____ (nombre)

_____ acepto participar en el proyecto de investigación: **Arteritis de Takayasu y su relación con la tuberculosis, causalidad o casualidad** , registrado ante el Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. El objetivo de este estudio es detectar en la asociación que existe entre la exposición al *Mycobacterium tuberculosis* y el desarrollo de vasculitis del tipo Arteritis de Takayasu.

Se me ha explicado que mi participación en la investigación consiste en autorizar que se me tomen unas muestras de sangre y la aplicación de prueba de la tuberculina.

Declaro que se me ha informado ampliamente de los riesgos e inconvenientes adicionales que representa el estudio que son: dolor, inflamación o desarrollo de induración en el sitio de aplicación de la prueba de la tuberculina.

Manifiesto que mi participación es voluntaria, sin remuneración económica y entiendo que conservo el derecho negarme a participar en el estudio o retirarme del mismo, sin que ello afecte la atención médica mía en caso de ser el paciente y/o de mi familiar que recibe atención en el Instituto.

El investigador principal me ha asegurado que mis datos serán manejados en forma confidencial en las presentaciones o publicaciones de este estudio y que en todo momento se respetará mi privacidad.

Nombre y firma del paciente

Investigador

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo