



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”**

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO SOBRE DIAGNÓSTICO, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO DE
SUJETOS CON ARTERITIS DE TAKAYASU**

**TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA PRESENTA:**

DR. HORACIO PARRA GUERRA

DIRECTOR DE TESIS: DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

México, D.F. Octubre de 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dr. Alfonso Gulías Herrero

Director de Tesis

Dr. Alfonso Gulías Herrero

Jefe de curso de Medicina Interna

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Jefe del Departamento de Enseñanza

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos, sin quienes no serían posibles todos y cada uno de mis logros.

A mis profesores y médicos adscritos, de quienes aprendí bastante a partir de su experiencia.

A mis compañeros, con quienes recorrí esta larga jornada

ÍNDICE

	Página
Resumen	5
Introducción	7
Justificación	12
Hipótesis	13
Objetivos	13
Métodos	15
Análisis Estadístico	19
Resultados	20
Discusión	37
Anexos (gráficas y tablas)	46
Bibliografía	60

RESUMEN

Antecedentes: La Arteritis de Takayasu (AT) es una enfermedad con distribución mundial; pero en países occidentales su epidemiología, evolución clínica y tratamiento han sido difícil de evaluar pues los reportes son escasos.

Objetivo: Identificar y caracterizar a pacientes con Arteritis de Takayasu de un Instituto de Salud de Tercer Nivel de atención.

Método: Estudio de cohorte, retrospectivo, de datos clínicos, bioquímicos y radiográficos de 26 pacientes con AT, obtenidos al momento del diagnóstico, entre enero de 1990 y julio de 2010. Fue también incluida información de la evolución y tratamiento. Estadística descriptiva fue utilizada para expresar los resultados.

Resultados. La edad promedio al diagnóstico fue 29.7 años (rango 6-54 años) y el 92.3% fueron mujeres. La combinación más frecuente de criterios diagnósticos según el *American College of Rheumatology* fue: disminución del pulso braquial más diferencia de la tensión arterial mayor a 10 mmHg -más alteraciones arteriográficas (53.8%). Otras manifestaciones cardiovasculares frecuentes fueron la presencia de soplo vascular (73.0%) e hipertensión arterial de inicio reciente (26.9%). Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron: cefalea persistente (61.5%); mareo/vértigo (34.6%) y EVC de tipo isquémico (34.6%). Las manifestaciones sistémicas incluyeron: fatiga (65.3%) y malestar general(46.1%). El valor promedio de VSG fue 35.3 mm/h (rango 3-77), mientras que el valor medio de la proteína C reactiva ultrasensible fue 2.49 ml/L (rango 0.09-9.1). Ninguna biopsia fue realizada en el diagnóstico. En 20 sujetos se realizó estudio arteriográfico donde los sitios involucrados más comunes fueron: la arteria subclavia (65.3%); la arteria carótida (53.8%) y la arteria renal (30.7%). El 76.9% recibió tratamiento farmacológico al inicio. De estos, el 90% tuvo monoterapia con prednisona vía oral (1 mg/kg/día), y el resto utilizaron la combinación de prednisona más un inmunosupresor citotóxico. Sólo el 92.3% (24 pacientes) permaneció en vigilancia. El 83.3% logró criterios de remisión en algún momento de la enfermedad. El 60%

de ellos tuvieron remisión sostenida (>6 meses usando una dosis <10mg prednisona); y el 30% con remisión completa (permanecer en remisión sin tratamiento farmacológico). De los pacientes que lograron remisión, 17 experimentaron recaída al menos en una ocasión. La dosis promedio de PDN asociada a recaídas fue de 6.3 mg/día. Catorce de 24 sujetos (58.3%) recibieron algún tipo de intervención quirúrgica vascular principalmente angioplastia y reconstrucción por puente vascular. La discapacidad relacionada o no a EVC fue similar (16.6%). La muerte se presentó en 3 casos y las causas estuvieron asociadas a EVC e insuficiencia cardíaca agudizada.

Conclusión: Este estudio provee resultados consistentes con otros informes descriptivos previos publicados en series longitudinales pequeñas de EUA, Italia, Japón e India. La información generada tiene el potencial de ser aplicada en las estrategias de seguimiento, evaluación y tratamiento en esta enfermedad en un futuro.

INTRODUCCIÓN.

La arteritis de Takayasu (AT) ha sido definida por el Colegio Americano de Reumatología de Estados Unidos de América (*American College of Rheumatology, ACR*, 1990) como una enfermedad vascular inflamatoria, crónica, idiopática y rara de las grandes arterias elásticas, cuyo resultado son cambios oclusivos o ectásicos, principalmente en la aorta y sus ramas inmediatas (arterias carótidas, subclavias, tronco braquicefálico, vertebrales y renales), así como también las arterias coronarias y pulmonares (1). Aunque en un inicio se sugirió que estaba limitada a mujeres del este asiático, actualmente se reconoce su presencia en ambos sexos y en muchos grupos étnicos a nivel mundial; aunque todavía predomina en países del este de Asia (2). Inclusive cuando se necesitan datos precisos disponibles; se infiere que es poco frecuente y tiene una incidencia estimada entre 1.2 y 2.6 casos por millón de habitantes/año (2). Del total de los pacientes, el 80% a 90% son del género femenino, con una edad de inicio de la enfermedad entre los 10 y 40 años (3).

Histopatológicamente, la AT revela un engrosamiento de la túnica adventicia, además de infiltración leucocitaria focal de la túnica media e hiperplasia de la túnica íntima (4). La vasa vasorum tiene un papel importante, al actuar como un portal de entrada del infiltrado inflamatorio, el cual comprende células dendríticas activas, linfocitos T tipo $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$, linfocitos B, macrófagos y células gigantes multinucleadas, que precipitan la formación de nódulos inflamatorios prominentes que comúnmente se forman en la túnica adventicia durante una etapa temprana (5). La hiperplasia de la túnica íntima es la consecuencia de proliferación de miofibroblastos, regulada por factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor, PDGF*), y esto conlleva a la pérdida progresiva del lumen arterial (6,7). Esta respuesta, además predispone a la fibrosis de las capas media e íntima, y al desarrollo crónico de estenosis y oclusiones arteriales. De forma ocasional, el daño de la pared arterial inducido ahora por metaloproteinasas de matriz y especies reactivas de oxígeno resulta en la formación de aneurismas locales. Aun cuando el patrón más común de la enfermedad tiene variaciones hablando geográficamente, las lesiones por estenosis representan más del 90% de los

casos de AT a nivel mundial, mientras que las lesiones por aneurisma son reportadas en aproximadamente 25% de los casos(8,2).

La historia natural de la AT se describe en dos fases; una temprana (“*prepulseless*”), que se caracteriza por síntomas sistémicos inflamatorios inespecíficos (fiebre, diaforesis nocturna, artralgias, mialgias o pérdida de peso), seguida por la fase de inflamación vascular activa, con el cuadro clínico dominado por dolor sobre el territorio arterial afectado y la aparición de una miríada de signos y síntomas de insuficiencia circulatoria regional (1,4, 9). Así, cuando se desarrollan y establecen las estenosis aparecen los hallazgos más característicos de la enfermedad: disminución o ausencia de pulsos, soplos, hipertensión arterial, síntomas neurológicos, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, etcétera. El compromiso vascular suele ser múltiple y las arterias afectadas más frecuentemente son subclavias, carótidas, y renales; aunque esta distribución es variable conforme la literatura de diversas regiones del mundo. El compromiso cardíaco por estenosis u oclusión de la circulación coronaria se presenta en general en 9% a 10% de los pacientes como angor, infarto de miocardio o muerte súbita (3,4,10); mientras que las arterias pulmonares están involucradas presumiblemente en más del 50% de los pacientes, sin embargo, su involucro no se diagnostica convencionalmente. En los adultos con AT, se ha descrito un 33 a 83% de casos manifiestos con hipertensión (2,4,11). El compromiso de las arterias carótidas comunes puede provocar isquemia y con ello casos de enfermedad vascular cerebral (12). Además, se ha descrito la asociación de AT con otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias como hipertiroidismo, bocio eutiroideo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, pioderma gangrenoso o lupus eritematoso generalizado, pero son escasos los análisis consistentes respecto a ello (5,6).

Aunque la enfermedad fue descrita por primera vez en 1908; el ACR definió la enfermedad hasta 1990, utilizando los siguientes criterios diagnósticos(8): 1) edad de comienzo menor de 40 años, 2) claudicación de las extremidades tanto superiores como inferiores, 3) disminución del pulso braquial uni o bilateralmente, 4) diferencia de presión mayor a 10 mmHg entre ambos miembros superiores, 5) soplo sobre las arterias subclavias

o la aorta abdominal; y 6) anomalías en la arteriografía: cambios focales y segmentarios por estrechamiento u oclusión de la aorta entera, sus ramas proximales o grandes arterias, en la zona proximal de las extremidades superiores o inferiores; que no son debidas a aterosclerosis, displasia fibromuscular o causas similares. De estos criterios, se requieren al menos tres para establecer el diagnóstico; con una sensibilidad diagnóstica del 90.5% y con una especificidad del 97.8% (12,13). Otros criterios diagnósticos se han utilizado pero en un menor grado, como aquéllos definidos anteriormente por Ishikawa(4,6); los cuales establecieron dos criterios mayores y siete menores. Los criterios mayores eran la edad inferior a 40 años (obligatorio) y/o la afectación de la arteria subclavia; mientras que los criterios menores fueron el aumento de la velocidad de sedimentación, aumento de la presión arterial, dolor en el territorio de la arteria carótida, y lesiones arteriales ubicadas en la aorta, el tronco braquiocefálico, la arteria carótida primitiva y/o la arteria pulmonar. Se puede establecer diagnóstico con dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores, o con cuatro de los criterios menores (6,14).

De forma general, el diagnóstico es clínico mediante los criterios de ACR, y se acepta que la arteriografía es el “patrón de oro” para el diagnóstico y seguimiento (1-4). Sin embargo, su capacidad está limitada a la detección de cambios en el diámetro luminal típicos de la etapa tardía de la enfermedad (7); pues con este método no se ponen de manifiesto la presencia de inflamación vascular o el engrosamiento parietal, o ambos, característicos de etapas más tempranas. El reconocimiento en la fase preestenótica permitiría iniciar el tratamiento en un estadio potencialmente reversible. Por ello, últimamente se ha utilizado la tomografía con emisión de positrones (PET-CT) que permite la identificación temprana de todos los vasos afectados, los cuales muestran, debido a la actividad inflamatoria, un aumento de la captación de la F₁₈-desoxiglucosa (FDG) (13,14). Es posible con este modo el diagnóstico precoz de la enfermedad y el seguimiento de la respuesta terapéutica dado que la captación disminuye con la remisión (8,9); sin embargo este método no tiene una amplia difusión en todos los niveles de atención de salud. Otras nuevas pruebas no invasivas, como la ultrasonografía (USG), la angiografía por tomografía computarizada (a-TC) y la angio-resonancia magnética nuclear (a-RMN), demuestran su utilidad tanto en el proceso diagnóstico como en el seguimiento para la detección de la

actividad inflamatoria, permitiendo el estudio no sólo de la luz arterial, sino también de su pared (2,8,10,15). No obstante, el PET-FDG puede ser superior a los anteriores en el reconocimiento de un proceso aterosclerótico en el momento del diagnóstico diferencial, pues la captación es notablemente superior en presencia de inflamación activa (3,11,16).

Debido a ello, la realización de PET-FDG podría resultar de gran utilidad para un diagnóstico precoz de inflamación de la pared vascular (12), así como para el seguimiento de los episodios de recaída o reactivación, o para cuando ya estén presentes cambios crónicos en la pared vascular (17,10,13); y con ello, poder hacer la evaluación de la respuesta terapéutica antiinflamatoria o inmunosupresora.

Por otra parte, para estimar la presencia de inflamación activa durante el diagnóstico o en la recaída de la AT, se emplean marcadores inespecíficos, como la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno; sin embargo, sus niveles no se reducen proporcionalmente en relación con la remisión del proceso inflamatorio (14,15). Por ello, actualmente están bajo investigación otros estudios para identificar marcadores de inflamación activa más específicos y sensibles como las metaloproteinasas de matriz (MMP); entre ellas, la MMP-2, MMP-3 y MMP-9 (16); y que inclusive se investiga la correlación entre la fase inflamatoria y el incremento de los niveles de MMP más los hallazgos de PET-FDG en las fases de reactivación de la AT y en la monitorización de la respuesta al tratamiento.

Con respecto al tratamiento, para las manifestaciones sistémicas de la enfermedad y para detener o retroceder las lesiones vasculares activas, los glucocorticoides son la primera modalidad de tratamiento, con una respuesta regularmente adecuada. Empero, más de 40% de los pacientes requiere tratamiento adicional con agentes citotóxicos; dentro de ellos la ciclofosfamida (CFM) y el metotrexate (MTX) han demostrado ser eficaces en el control de la actividad de la enfermedad (1-3,18). La respuesta a agentes citotóxicos es muy variable individual y grupalmente, pero además se ha postulado que las consecuencias de la arteritis de Takayasu, a menudo graves, son resultado del sub-óptimo

manejo médico y que las opciones de tratamiento son inadecuadas (19). Así, la morbilidad de la AT es sustancial con un 74% de los casos que reportan notable compromiso de sus actividades diarias, y un 23% de pacientes no son capaces de trabajar (20,21).

La mortalidad presenta también variación geográfica, lo cual puede, en parte, reflejar diferentes abordajes de tratamiento. Por ejemplo, en India la supervivencia a 10 años ha sido reportada en 80-85% (22,5,8). En series clínicas realizadas en EUA, la supervivencia mayor a 94-96% ha sido reportada, pero en Korea se ha encontrado que es menor del 93% a 5 años, y menor a 87% a 10 años (3,23). Otros análisis detallados provenientes de cohortes japonesas sugieren que la supervivencia a 15 años ha mejorado de 80% (1957-1975) a 96.5% (1976-1990); sin embargo, la supervivencia ha caído a aproximadamente a 67% en aquellos pacientes que ya tienen una o más de las complicaciones serias de la enfermedad al diagnóstico(4,24, 2). En adición a las secuelas serias de la enfermedad vascular cerebral y de la insuficiencia vascular orgánicas o de las extremidades, los pacientes pueden desarrollar rápidamente aneurismas expansivos, sufriendo de hipertensión pulmonar o ruptura aórtica. Además, las complicaciones cardíacas se han reportado cada vez más comunes, donde la insuficiencia valvular y la cardiopatía isquémica complicadas con insuficiencia cardíaca son causas considerables de muerte (25-27). El resultado pobre a largo plazo de los pacientes con AT refleja entonces la variabilidad de escenarios clínicos (28). Esto incluye también la falta de sospecha de diagnóstico *per se*; pues la rareza de la enfermedad y la naturaleza heterogénea de su presentación clínica predisponen al diagnóstico y tratamiento tardíos; y justifican la necesidad de investigar el fenotipo clínico de la AT en diferentes poblaciones, y de manera obvia en la población mexicana.

JUSTIFICACIÓN.

La Arteritis de Takayasu es actualmente referida como una enfermedad con distribución mundial. No obstante, en los países occidentales, la epidemiología de la AT es difícil de evaluar: los reportes son escasos, y hasta ahora son originados, generalmente, de centros únicos que tienen pocos pacientes. Aun cuando existen algunas cohortes mayores que integran alrededor de 100 a 120 pacientes aproximadamente, y otras pocas más hasta con 4,700 pacientes, tampoco se les ha considerado representativos nacional ni étnicamente hablando; y por ende, no traspolables al resto del mundo. Por contraparte, existen múltiples reportes de casos en la literatura internacional y, a la par, múltiples centros pequeños que brindan atención médica a 1 o 2 pacientes con AT, pero que no son a menudo involucrados en la investigación científica. Esta condición no es ajena a México y otros países de América Latina; donde la incidencia y la prevalencia exactas de la AT son desconocidas; por lo que es constante hacer referencias a otras estadísticas internacionales.

Hasta la fecha, se han publicado series de autopsia en Japón que han reportado una prevalencia de la AT en 1 de cada 3000 personas. En Estados Unidos de América, algunas estadísticas reportadas en Minnesota han registrado una incidencia de 2.6 casos por millón de habitantes. Por ende, pocas instituciones de salud en México tienen una experiencia adecuada con AT para ser capaces de comparar las características diagnósticas y de la evolución de la enfermedad con otras cohortes reportadas en el mundo. Probablemente, una excepción sea el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICh) en México, dado que cuenta con una de las mayores cohortes de pacientes con AT reportada en la literatura a nivel mundial; y al igual que otros centros en EUA como los National Institutes of Health (NIH) o el Cleveland Clinic Center for Vasculitis Care and Research, conllevan un abordaje estandarizado para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de estos pacientes, que desde 1992 se está optimizando con el paso del tiempo. Así pues, el contribuir en determinar una muestra representativa en México es por lo que hemos decidido identificar a la población con AT de nuestro instituto, y con este esfuerzo incrementar el número de pacientes en estudios y que subsecuentemente conlleve a una mejor futura investigación al

incrementar el poder estadístico y detectar diferencias significativas. Para ello, se evaluarán los datos clínicos, de laboratorio y radiográficos de los pacientes con AT que hayan sido atendidos en nuestro instituto desde 1990 a la fecha; y serán también comparados con los pacientes de otras cohortes internacionales, para identificar si existen patrones clínicos diferentes entre pacientes con AT. Ahora bien, tal cual como sucede con otras enfermedades de naturaleza rara, es difícil establecer una muestra representativa, por ende nuestra expectativa es integrar a la mayor población enferma posible, sin desamerar el carácter de nuestra investigación.

HIPÓTESIS.

Basados en la experiencia clínica generada en las últimas 2 décadas en México, nosotros esperamos que la población con AT de nuestro instituto tenga un comportamiento crónico, recayente, asociado a una morbilidad considerable y con resultados adversos más frecuentes a los comparados con la población asiática (Japón e India); y que inclusive, esto es independiente de las limitaciones al acceso a los servicios de salud de tipo económico o de distancia que a menudo influyen la atención de salud en nuestro país. Esperamos encontrar patrones de afección vascular previamente descritos en la población mexicana como son la mayor afección a arterias renales y además una mayor frecuencia de hipertensión arterial sistémica asociada a la enfermedad, y que, por ende, condicione una mayor terapia farmacológica antihipertensiva y terapia quirúrgica vascular renal que en otros pacientes con AT de otras regiones geográficas.

OBJETIVOS.

- Describir las manifestaciones clínicas, radiográficas y de laboratorio al inicio de la Arteritis de Takayasu (AT) en una cohorte mexicana perteneciente a un instituto de tercer nivel de atención médica en México.
- Identificar los criterios clínicos/paraclínicos descritos por el *American College of Rheumatology*, que más frecuentemente son usados para definir el diagnóstico; y las circunstancias sociodemográficas presentes en el momento del mismo.

- Identificar variables independientes que participen en el retraso de diagnóstico.
- Describir el uso de los métodos de imagen (angiografía, angio-resonancia magnética, angio-tomografía computarizada, PET y ultrasonografía) en el diagnóstico de AT en nuestro instituto.
- Describir el tipo de tratamiento farmacológico y quirúrgico iniciales tras el diagnóstico; y las limitaciones para su uso o éxito.
- Evaluar la actividad clínica y radiográfica a través de los rangos de remisión y recaída durante la vigilancia de la cohorte en nuestro instituto.
- Describir las manifestaciones clínicas, de laboratorio y/o radiográficas presentes en las recaídas, y su reconocimiento por el equipo médico; así como el reajuste al tratamiento necesario.
- Evaluar la respuesta a las intervenciones terapéuticas farmacológicas y quirúrgicas aplicadas para lograr la remisión tras una recaída; así como identificar las causas que condicionen cambios de una terapia a otra.
- Identificar las dosis efectivas de prednisona y agentes citotóxicos para lograr la remisión, y las dosis de estos medicamentos que se asociaron a recaída.
- Evaluar la progresión de la enfermedad y describir la morbimortalidad asociada a la enfermedad.
- Comparar estas observaciones con la literatura previa en México para identificar cambios en el patrón clínico desde los últimos 20 años.
- Comparar estas observaciones con la literatura procedente de otras cohortes procedentes de Japón, Italia, Estados Unidos, e India; para identificar patrones de comportamiento clínico tanto diferentes como similares entre las diferentes poblaciones.

MÉTODOS.

Veintiséis (26) sujetos con diagnóstico de Arteritis de Takayasu (AT) fueron evaluados retrospectivamente; quienes fueron diagnosticados y/o conllevaron su vigilancia en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán (INNCMSZ) en México, Distrito Federal; durante el período de 1990 a 2010. Los pacientes fueron identificados del registro estadístico del instituto mediante una búsqueda por diagnóstico en base a la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión (CIE-9), por el código M-314 correspondiente a Arteritis de Takayasu. Cada registro obtenido fue verificado mediante el expediente clínico impreso y electrónico, y además, se verificaron los estudios radiográficos correspondientes a cada paciente, los cuales fueron revisados con el servicio de radiología del instituto. En el estudio fueron incluidos aquellos pacientes que cumplieron con 3 o más criterios diagnósticos del *American College of Rheumatology* (ACR,1990) para AT; y se excluyeron aquellos pacientes que tuvieran condiciones patológicas clínicas o radiográficas confusoras que pudieran mimificar AT como síndrome de Cogan, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, sífilis, vasculitis por tuberculosis; síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan y neurofibromatosis. Se decidió integrar también aquellos pacientes (si existieran) que pudieran completar el diagnóstico de AT con el criterio de edad (<40 años), pero que tuvieran entre 41-50 años y que no cumplieran criterios de arteritis de células gigantes (ACG); dado que el ACR no clasifica a los pacientes con este rango de edad como AT ni ACG. En pacientes mayores de 50 años con AT se verificó que no existieran criterios para ACG o polimialgia reumática (PMR).

a) RECOLECCIÓN DE DATOS.

Mediante el expediente clínico se obtuvieron los datos relacionados al momento del diagnóstico, a través de una forma diseñada y validada para este estudio. Se recabó la siguiente información: 1) datos generales (sexo, estado civil, profesión, educación), historia familiar y comorbilidades (enfermedad, embarazo, alergias), 2) síntomas y/o signos (sistémicos, cardiovasculares, neurovasculares u oftalmológicos), 3) los criterios diagnósticos del ACR; 4) las alteraciones de laboratorio y/o histopatológicas; y 5)

alteraciones radiográficas. Posteriormente, para el subgrupo de 24 pacientes quienes tuvieron vigilancia longitudinal en el instituto, se fue capaz de delinear la efectividad de las intervenciones médicas, así como los patrones de progresión de la enfermedad; mediante datos que incluyeron principalmente: 1) la efectividad del tratamiento farmacológico inicial y subsecuente, 2) los rangos de remisión y recaída, 3) los marcadores de laboratorio y/o radiográficos asociados a actividad, 4) la efectividad del tratamiento quirúrgico, 5) episodios de embarazo durante la enfermedad, y 6) la morbimortalidad asociada. Los datos recolectados entre mayo-julio de 2010.

b) CRITERIOS Y/O DEFINICIONES

- 1. Criterio para inicio de enfermedad y diagnóstico.** El inicio de la enfermedad fue definido como el momento en el cual hubo identificación de síntomas vasculares que fueran subsecuentemente determinados como compatibles de AT y no atribuibles a otras condiciones comórbidas. El criterio de diagnóstico fue definido como el momento en el cual se cumplieron 3 o más criterios del ACR para AT, y fueron reconocidos explícitamente por alguno de los servicios de Reumatología, Medicina Interna, Cardiología, Neurología o Angiología de este instituto.
- 2. Criterio para actividad de la enfermedad, actividad persistente y recaída.** Se definió la *actividad de la enfermedad* utilizando como guía los criterios de NIH (*National Institutes of Health*; Institutos Nacionales de Salud de EUA); que incluyen el inicio o el empeoramiento de al menos 2 de las siguientes características de la enfermedad: 1) presencia de signos y/o síntomas sistémicos (fiebre, artralgias, etc.), que no fueran atribuibles a otra condición; 2) elevación de reactantes de fase aguda (RFA), como velocidad de sedimentación globular [VSG], proteína C reactiva [PCR] y fibrinógeno, en ausencia de infección sistémica o actividad neoplásica; 3) presencia de signos y/o síntomas de insuficiencia vascular (desigualdad o ausencia de pulsos o de presión arterial, claudicación de extremidades, etc.); y 4) presencia de lesiones vasculares en territorios vasculares previamente no afectados, detectados a través de estudios de imagen. Debido a que las alteraciones

vasculares ya establecidas en AT tienden a progresar hacia una mayor estenosis o dilatación vascular aun en la ausencia de enfermedad activa; se definió que un cambio vascular era tomado como medida de progresión de la enfermedad si dicho cambio había estado completamente ausente en estudios radiográficos previos. Se definió como *actividad persistente* si durante 20 semanas de tratamiento con inmunosupresor no se lograron en ningún momento criterios de remisión. Se definió *recaída* como el momento en el cual, tras haber logrado criterios de remisión, se detectaron nuevamente características de enfermedad activa, independientemente del tipo de tratamiento farmacológico empleado en ese momento.

- 3. Criterio para remisión de la enfermedad, remisión sostenida y remisión completa.** La *remisión de la enfermedad* fue definida como la resolución de las características clínicas y de laboratorio de la enfermedad cuando estuvo activa, y la ausencia de nuevas lesiones vasculares, mediante estudios radiográficos secuenciales; independientemente de las dosis utilizada de tratamiento farmacológico en ese momento. La *remisión inicial* fue considerada cuando se logró criterios de remisión con la primer línea de tratamiento utilizada. La *remisión sostenida* fue definida como una remisión que perduró por más de 6 meses mientras se encontraba con un régimen de tratamiento igual o menor a 10 mg/día de prednisona y sin otro inmunosupresor. La *remisión completa* fue considerada como una remisión que perduró más de 6 meses sin tener ningún medicamento esteroide u otro inmunosupresor.

- 4. Criterio para enfermedad quiescente al diagnóstico.** Se definió como *enfermedad quiescente* cuando al realizar el diagnóstico y se conleve su seguimiento no se documente nunca ningún tipo de síntoma sistémico o vascular otro que los signos incluidos en los criterios diagnósticos de ACR de ausencia o asimetría de pulsos y/o presión arterial y las alteraciones arteriográficas; y que por ende no se haya necesitado de ningún fármaco para obtener la ausencia de nuevos

síntomas y/o signos. Por tanto, cuando haya tenido presente criterios de actividad y remisión, dejará de pertenecer a esta clasificación.

5. Criterio de terapia médica. En el INN CMSZ, la terapia farmacológica inicial para la enfermedad activa generalmente consiste del uso solo de prednisona con dosis de 1mg/kg/día, por una duración de 4-8 semanas. La dosis es disminuida tras la resolución de los síntomas de actividad de la enfermedad y la normalización de reactantes de fase aguda. La dosificación de prednisona es reducida generalmente de 5 mg/semana hasta lograr entonces la dosis de 20 mg/día. Posteriormente, la dosis se disminuye en rangos de 2.5 mg/semana hasta lograr la dosis de 10 mg/día y luego las reducciones consisten en 1 mg/semana hasta que se logre el cese de prednisona (tiempo neto 20 semanas) o que una recaída ocurra. Si la recaída ocurrió, se buscaron varios patrones de reajuste de tratamiento que ya han sido reportados en otra literatura, como 1) incremento de dosis de prednisona de 10mg sobre la última dosis efectiva (definida como aquella dosis mínima que se requirió de un fármaco para lograr remisión de la enfermedad); 2) incremento de la dosis de prednisona de 10mg sobre la dosis en la que ocurrió la recaída; 3) incremento de dosis de prednisona de 10 mg sobre la última dosis efectiva más metotrexate(MTX) 15-25mg/sem; siendo la dosis de 25 mg/sem la que ha sido reportada como máxima en protocolos previos de tratamiento en EUA. Si un paciente fue intolerante o falló en lograr y/o mantener la remisión con metotrexate, entonces se revisaron esquemas de segunda línea de inmunosupresores como azatioprina (AZA), ciclofosfamida(CFM), mofetil micofenolato(MMF) y anti-factor de necrosis tumoral(anti-TNF). En la literatura se han propuesto que tras la falla en utilizar metotrexate se utilice posteriormente azatioprina en dosis de 2 mg/kg/día; y si existe falla nuevamente se utilice mofetil micofenolato a dosis de 1.5 g cada 12 horas; y en el escenario de actividad de la enfermedad con manifestaciones que ponen en riesgo la vida, se han utilizado dosis de ciclofosfamida de 2mg/kg/día, junto a dosis altas de esteroide, para luego de 3 meses de tratamiento con dicho esquema se cambie a MTX y menores dosis de prednisona. Además se ha reportado el uso de

anti-TNF si no se logra y/o mantiene la remisión con los medicamentos previamente comentados.

- 6. Evaluación de la actividad/remisión de la enfermedad en la cohorte longitudinal.** Se revisaron las notas clínicas del expediente impreso o electrónico de cada atención médica en consulta ambulatoria, de hospitalización y de urgencias de los servicios de Reumatología, Medicina Interna, Cardiología, Clínica de hipertensión arterial, Neurología, Cirugía vascular, Angiología y Oftalmología pertenecientes a este instituto; y se analizaron los síntomas, examen físico, estudios de laboratorio y estudios radiográficos, y la impresión clínica global de remisión o recaída que el médico atribuyera en dicha atención.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Estadística descriptiva fue utilizada para expresar los resultados. Los análisis estadísticos fueron diseñados como valores media (promedio) y porcentajes de representación. Los datos categóricos y proporciones fueron comparados utilizando el test de Chi-cuadrada y el test exacto de Fisher, los valores $P < 0.05$ fueron considerados significativos. Un modelo de regresión logística fue hecho para identificar si existía un predictor de retraso de diagnóstico. Como una variable dependiente, se consideró la presencia de retraso de diagnóstico si el tiempo fue >2 años. Las variables independientes fueron evaluadas como: factores sociodemográficos (sexo, educación, residencia), condición clínica general (dislipidemia, alergias, otra comorbilidad) y características al inicio de la enfermedad (edad, signos, síntomas, VSG, anemia, datos arteriograficos, etc.).

RESULTADOS.

a) Características generales de los pacientes.

- 1. Cohorte completa.** La cohorte completa fue integrada por 26 pacientes con Arteritis de Takayasu que cumplieron los criterios para este estudio. Ningún paciente de 41-50 años sin cumplir aún diagnóstico de AT o ACG fue encontrado. Ningún paciente con diagnóstico de AT mayor de 50 años que haya sido incluido cumplió criterios de ACG ni PMR. Cuatro pacientes de la búsqueda original no fueron incluidos en el estudio por ser el diagnóstico más sugerente de lupus eritematoso generalizado más síndrome antifosfolípidos en dos casos; de poliarteritis nodosa en un caso; y de cardiopatía isquémica asociada a aterosclerosis en otro. De la cohorte completa, el 92.3% de los pacientes (24 de 26) fueron de género femenino; siendo todos ellos de origen latino; con un solo paciente con ascendencia libanés. La edad promedio al inicio de la sintomatología fue de 26.8 años (rango 5-54 años); con una edad promedio al diagnóstico de 29.7 años (rango 6-54 años). Se obtuvo un tiempo promedio de 3.4 años necesarios para el abordaje diagnóstico (rango 2 meses a 16años), donde sólo el 61.5% de los pacientes (16 de 26) tuvieron diagnóstico de AT en menos de 2 años de abordaje. Tres casos tuvieron historia familiar de un tipo de vasculitis, que se trataban de 2 casos de enfermedad de Takayasu (uno de ellos con pioderma gangrenoso asociado), y otro caso con púrpura de Henöch-Schönlein. La presencia de tabaquismo fue obtenida en 23.0% de los pacientes (6 de 26), con un rango de IT de 0.15-40.5 puntos. El índice de masa corporal promedio (IMC) fue 24.5 kg/m² (rango 19.57-31.07). Las comorbilidades previas al diagnóstico y al tratamiento de AT más comunes fueron dislipidemia (26.9%), tuberculosis pulmonar (15.3%), enfermedad de Graves (11.5%) y migraña (11.5%). La procedencia de esta cohorte fue la siguiente: México, DF, en 53.8% (14 de 26); región Occidente, en 23.0% (6 de 26); región Bajío, en 11.5% (3 de 26); región Sur, en 3.8% (1 de 26); región Norte, en 3.8% (1 de 26) y región Golfo, en 3.8% (1 de 26).
- 2. Cohorte longitudinal.** La cohorte longitudinal estuvo compuesta de 24 pacientes con AT (92.3% de la cohorte completa) quienes recibieron vigilancia longitudinal en

este instituto. El tiempo promedio de vigilancia fue de 5.1 años, con un rango de 3 meses a 16 años. Estuvo integrada por 91.6% de pacientes de género femenino, con una edad al inicio de síntomas de 25.1 años; estadísticas similares a la de la cohorte completa.

b) Características clínicas de la cohorte completa al diagnóstico.

1. Criterios diagnósticos del *American College of Rheumatology* (1990). De la cohorte completa, el 73.0% de los pacientes (19 de 26) se les realizó el diagnóstico en su valoración en el INNCMSZ; el resto tuvo diagnóstico confirmado en otra institución médica y fueron referidos para continuar su vigilancia. En todos los casos fue posible obtener los datos de evolución previa gracias a la historia clínica inicial y otros documentos médicos de referencia editados por otros Institutos Nacionales de Salud en México. El diagnóstico se confirmó tras cumplir 3 o más criterios del *American College of Rheumatology* publicados en 1990, y que son vigentes para el periodo de seguimiento de este estudio (1990 a 2010). Es importante señalar que el estudio de arteriografía sólo fue realizado en 76.9% (20 de 26) de los pacientes, grupo en el cual el 100% tuvo criterios de alteración arteriográfica. Las razones por las cuales no se conllevó el estudio arteriográfico en los otros 6 pacientes fueron por mucho ajenas a cuestiones económicas; 3 de los pacientes no dieron su consentimiento por temor a efectos adversos; en otros 2 pacientes las condiciones para uso de material contrastado por insuficiencia renal no lo permitió inicialmente y una sola paciente no tuvo un acceso vascular ideal para conllevarlo. La distribución de porcentajes en relación al número de criterios cumplidos fue la siguiente: pacientes con 3 criterios, fue de 30.76%; de pacientes con 4 criterios, de 34.61%; de pacientes con 5 criterios, de 23.07% y de pacientes con 6 criterios cumplidos, de 11.53%. Ningún paciente fue diagnosticado por adicionar un hallazgo histopatológico compatible con AT. Mirando todas las posibles combinaciones de 3 criterios diagnósticos, la combinación más frecuentemente observada fue la disminución del pulso braquial, diferencia de la tensión arterial mayor a 10 mmHg y alteraciones arteriográficas (53.8% de los casos). En la **tabla 1** se muestran los porcentajes obtenidos de la presentación de cada criterio por orden de frecuencia. Con un

modelo de regresión logística, se fue capaz de identificar solamente una variable como predictor de retraso de diagnóstico: la edad menor de 22 años, la cual fue asociada a una mayor probabilidad de retraso >2 años (odds ratio [OR] 1.9, 95% intervalo de confianza [IC 95%], 1.2-2.8). A diferencia de otros estudios, la VSG al inicio de la enfermedad >30 mm/hr no fue un predictor de menor retraso diagnóstico (OR 0.08, IC 95%, 0.15-0.82).

2. Manifestaciones cardiovasculares al diagnóstico. Las manifestaciones más comunes en el momento del diagnóstico fueron la ausencia o asimetría de pulso(s) en las extremidades superiores (80.7%), la desigualdad de la presión arterial entre las extremidades superiores mayor de 10 mmHg (76.9%), la presencia de un soplo vascular (73.0%), la ausencia o asimetría de pulso(s) en las extremidades inferiores (61.5%) y la claudicación de las extremidades inferiores (46.1%). Los soplos vasculares estuvieron presentes más a menudo en los territorios carotídeo (68.4%), abdominal (36.8%), supraclavicular (26.3%) y femoral (15.7%). La hipertensión arterial de reciente inicio (menor de un año previo o posterior al diagnóstico) ocurrió en 26.9% de los pacientes; entre los cuales un 57.1% tuvieron estenosis de la arteria renal por arteriografía u otros estudios de imagen; así la hipertensión fue más frecuente en pacientes con estenosis de la arteria renal (92% vs 30%, $p < 0.001$). Por otra parte, la manifestación cardíaca más común fue la presencia de un soplo cardíaco casi siempre descrito como de insuficiencia valvular aórtica (36.8%); no obstante aun cuando casi dos tercios de la población en estudio (65.3%) tuvo un ecocardiograma al momento del diagnóstico, sólo un paciente (3.8%) tuvo insuficiencia valvular aórtica documentada por este método; así como insuficiencia cardíaca congestiva en un solo caso (3.8%), y en ningún de los 26 pacientes se documentó clínica y/o radiológicamente datos de hipertensión arterial pulmonar, dilatación de la raíz aórtica o pericarditis, esto al momento del diagnóstico. Se observó además la presencia de síntomas de angina pectoris en un 23.0% de los pacientes (6 de 26), documentándose 2 casos de infarto agudo de miocardio sin elevación de segmento ST (IAMSEST) (7.2%), y ningún caso de infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST (IAMEST). La frecuencia

cardíaca al diagnóstico, excluyendo pacientes con infección en ese momento o Hb < 8 g/dl, tuvo un promedio de 87 latidos/minuto (rango 65-110); donde solo 6 de 19 pacientes (31.5%) tuvieron frecuencia cardíaca mayor de 100 latidos/minuto. Otras manifestaciones cardiovasculares aparecen en la **figura 1**.

3. Manifestaciones neurovasculares al diagnóstico. La cefalea persistente, no atribuible a otra causa, fue la manifestación neurovascular más común, presente en un 61.5% (16 de 26); seguida por la presencia de mareo/vértigo (34.6%, 9 de 26), enfermedad vascular cerebral (EVC) de tipo isquémico bien documentada clínicamente más TC/RMN de cráneo (34.6%, 9 de 26) y ataque isquémico transitorio (TIA) (15.3%, 4 de 26). La existencia de crisis convulsivas y de síncope se observó de igual forma en un 11.5%. Las alteraciones visuales estuvieron presentes en un 23.0% (6 de 26), donde un 19.2% de pacientes de la cohorte completa tuvo retinopatía vascular no asociada a hipertensión arterial. Otras alteraciones como escotomas, diplopía o *amaurosis fugax* estuvieron presentes en 11.5, 7.6 y 3.8 por ciento, respectivamente. Solo en un caso se documentó la pérdida visual irreversible al momento del diagnóstico, asociada a retinopatía vascular severa (**figura 2**).

4. Manifestaciones sistémicas al diagnóstico. La presencia de fatiga y malestar general representaron las manifestaciones sistémicas más frecuentes, con 65.3% y 46.1%, respectivamente. Otras manifestaciones comúnmente reportadas en la literatura fueron observadas en este grupo: artralgias (26.9%), hiporexia (23.0%), fiebre (19.2%), diaforesis nocturna (19.2%), pérdida de peso con un promedio de 12.9 kilogramos en 6 meses (19.2%), y mialgias (15,3%). La conjuntivitis crónica asociada a caída de cabello estuvo presente en dos casos (7.6%) (**figura 3**).

5. Manifestaciones más típicas y atípicas al diagnóstico. En la **figura 4** se muestran de forma global los 13 hallazgos clínicos más comunes por orden de frecuencia, siendo la asimetría/ausencia de pulsos de las extremidades superiores lo más frecuente (80.7%). Por contraparte, cabe mencionar que algunas características poco típicas de la enfermedad estuvieron presentes en algunos casos; siendo en ocasiones las manifestaciones iniciales que, tal vez, por su naturaleza poco frecuente hayan tenido un abordaje más extenso y eso haya podido influir en el tiempo de diagnóstico, no obstante no fue posible realizar una comparación estadística categórica. Por ejemplo, en 3 pacientes (11.5%) se documentó la presencia de catarata bilateral no asociada a uso de esteroides como presentación inicial, que representó el síntoma pivote de su diagnóstico de AT. En 2 casos (7.6%), la presentación clínica estuvo asociada a fenómeno de Raynaud, caída de cabello, eritema malar y epistaxis, que inicialmente, sin cumplir criterios para lupus eritematoso generalizado (LEG) recibieron prednisona como si se tratara de dicho diagnóstico, lo cual oscureció algunos síntomas de AT. En otros dos casos (7.6%), la presentación inicial incluyó edema atribuido a IRC; quienes tuvieron afección de la arteria renal bilateral e hipertensión arterial sistémica de reciente inicio. En un caso la existencia de pioderma gangrenoso asociado a asimetría de presión arterial fue la presentación que conllevó al diagnóstico de AT. En un solo paciente se documentó la existencia de 3 episodios de EVC previo al diagnóstico de AT, atribuidos a aterosclerosis, por lo que inicialmente recibió tratamiento enfocado a dicha enfermedad. En otro paciente la presentación inicial fue coma asociado a EVC, aunado a la presencia de crisis convulsivas recurrentes desde un año antes de dicho evento. En un caso más, la presentación inicial fue disfonía crónica asociada a la presencia de una dilatación del arco aórtico que desplazaba la tráquea. Otro paciente debutó con datos de panhipopituitarismo asociado a hipofisitis vascular, probablemente asociada a AT. Un paciente tuvo como presentación inicial una tormenta tiroidea asociada a enfermedad de Graves, la cual se diagnosticó dos semanas antes que AT. En otro caso, el diagnóstico de AT fue realizado tras el abordaje de una masa en cuello, asociada a una dilatación significativa de la arteria carótida izquierda. Un paciente diferente tuvo en el inicio eritema nodoso en

extremidades inferiores asociado a un episodio de TIA. En otro caso, la aparición de una masa palpable con *thrill* aunada a dolor crónico en el abdomen fue la presentación inicial, no obstante se sospechó por varios años de fibrosis retroperitoneal; y finalmente en un solo caso las manifestaciones clínicas de AT iniciaron en el último trimestre del embarazo, y el diagnóstico se obtuvo en el posparto inmediato.

6. Datos de laboratorio e histopatológicos en la presentación. La información respecto a velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva ultrasensible (PCR-US), estuvo disponible en 84.6% (22 de 26), y en 26.9% (7 de 26) de los pacientes, respectivamente. El valor promedio de la VSG fue de 35.3 mm/hr (rango 3-77). El valor de VSG fue alto (>20 mm/hr) al momento del diagnóstico en 81.1% (18 de 22 pacientes)(**figura 5**). El valor promedio de la PCR-US fue de 2.49 ml/L (rango 0.09-9.1); encontrando un valor alto (>1ml/L) al momento del diagnóstico en 57.1% de los casos. Estudios de biometría hemática fueron obtenidos en 20 de 26 pacientes (76.9%). El valor promedio de hemoglobina en el género femenino fue de 12.7 g/dL (rango 7.7-16.7), y en el género masculino, de 15.3 g/dL (rango 14.8-15.8); mientras que el valor promedio del hematocrito fue de 39.3% (rango 26-48.8). El 38.8% (7 de 18) de los pacientes de género femenino que contó con estudios de biometría hemática tuvo anemia; donde la anemia de la enfermedad crónica fue detectada en 6 de ellas; mientras que la paciente restante tuvo anemia ferropénica asociada a sangrado transvaginal por miomatosis uterina. El valor promedio de leucocitos séricos para ambos géneros fue de 7,670/mm³ (rango 3,800-16,300). En un 10% de los casos se reportó leucocitosis (leucocitos séricos mayores de 12,000/mm³), y en otro 10%, la presencia de leucopenia (leucocitos séricos menores a 4,000/mm³). El valor promedio de plaquetas séricas para ambos géneros fue de 385mil/mm³ (rango de 230mil-559mil). En 6 de 20 casos (30%) hubo trombocitosis (plaquetas séricas mayores a 450 mil/mm³). En un solo paciente se reportó plaquetopenia (plaquetas séricas menores a 150 mil/mm³) atribuida al uso de ácido valproico. En ninguno de los pacientes se documentaron valores séricos de fibrinógeno en el momento del diagnóstico. El valor de creatinina

al diagnóstico fue menor a 1.1 mg/dL en 16 de 26 pacientes; mayor a 3.0 mg/dL en 2 de 26; y desconocida en 8 casos restantes; el valor promedio con 18 pacientes considerados fue 1.16 mg/dL. Ninguna biopsia vascular fue realizada inicialmente, porque no se juzgó en ningún caso su necesidad para hacer el diagnóstico.

7. Alteraciones arteriográficas al diagnóstico. En 20 pacientes de la cohorte completa (76.9%) se pudo realizar de forma inicial un estudio de arteriografía dirigido por catéter. En los 6 casos en que no se realizó, las razones fueron atribuidas al no consentimiento del paciente por temor a efectos adversos y/complicaciones (3 casos), por no poder administrar medio de contraste por insuficiencia renal crónica agudizada (2 casos) y por no lograr conseguir un adecuado acceso vascular en el momento de la arteriografía (1 caso). Es importante señalar que estos 6 pacientes cumplieron al menos con otros 3 criterios de la ACR para Arteritis de Takayasu, criterios diferentes al que comprende las alteraciones arteriográficas; por lo que considerando la adición de otros estudios de imagen como angio-tomografía computarizada (angioTC) o angio-resonancia magnética nuclear (angio-RMN) como herramientas diagnósticas, todos los pacientes contaron con al menos un estudio de imagen a ese respecto. En 86.4% de los pacientes se documentaron lesiones estenóticas/oclusivas únicamente; mientras que un 7.6% se documentaron lesiones estenóticas más aneurismas; y en otro 7.6% existió lesión por dilatación. No se reportaron casos con lesiones aneurismáticas únicamente. Los sitios involucrados más comunes fueron: 1) arteria subclavia en 65.3% (17 de 26); con afección únicamente del lado izquierdo en 58.8%; con afección bilateral en 41.1% y con afección únicamente del lado derecho en 0%; 2) arteria carótida en 53.8% (14 de 26), con afección únicamente del lado izquierdo en 64.2%, con afección bilateral en 35.7%, y con afección únicamente del lado derecho en 0%; y 3) arteria renal en 30.7% (8 de 26), con afección únicamente del lado izquierdo en 37.5%, con afección únicamente del lado derecho en 37.5%, y con afección bilateral en 25%. Cabe resaltar que en 3 de 26 pacientes (11.5%), se documentaron lesiones vasculares coronarias; 3 de ellos con lesión de la arteria circunfleja, y uno de ellos además con lesión de la arteria descendente anterior. En la **figura 6** se muestran los porcentajes

de afección en diferentes sitios involucrados. La angioRMN fue realizada en 12 de 26 pacientes (46.1%); siendo utilizada como auxiliar de diagnóstico en 5 de 6 pacientes que no contaron con arteriografía guiada por catéter. En 7 de 20 pacientes que sí contaron con arteriografía, se pudo comparar los hallazgos documentados por ambos estudios. Tomando la arteriografía como estándar de oro, la correlación existió en 100% de las lesiones observadas mediante angioRMN. La angioTC, por su parte, fue realizada en 4 de 26 pacientes (15.3%); cuya utilidad como auxiliar de diagnóstico fue observada en 3 de 6 pacientes que no contaron con arteriografía. En solo 1 de 20 pacientes que sí se les realizó arteriografía se realizó adicionalmente una angioTC, la cual no mostró correlación con los sitios afectados visibles arteriográficamente. El ultrasonido Doppler fue realizado en 13 pacientes, siendo el segundo estudio después de la arteriografía que más se realizó (50%). Fue utilizado como herramienta auxiliar en 3 de 6 pacientes que no tuvieron arteriografía; y al compararse con los hallazgos de la arteriografía, el ultrasonido Doppler realizado en 10 de 20 pacientes, sí mostró correlación en un 70% de las lesiones.

- 8. Enfermedad activa o quiescente al diagnóstico.** Al momento del diagnóstico, 4 de 26 pacientes (15.3%) tuvieron criterio de enfermedad quiescente. De estos pacientes, el total tuvo valores normales de VSG, con promedio de 6.75 mm/hr (rango 5-14). De 22 pacientes con actividad franca de la cohorte completa (84.6%), solo 18 tuvieron determinación de VSG, y en todos ellos los valores de VSG fueron altos (>20 m/hr). Solo en 16 pacientes de la cohorte completa existieron concomitantemente la arteriografía y la determinación de VSG; y en los 16 casos la arteriografía mostró alteraciones vasculares compatibles con AT; con una correlación de 87.5% de niveles de VSG altos.

- 9. Tratamiento farmacológico inicial.** Tras ser reconocido el diagnóstico de AT, un 76.92% de los casos (20 de 26) recibió manejo farmacológico. El restante 23.07% (6 de 26) no utilizó ningún fármaco inicialmente, dentro de los cuales se encontraron los 5 pacientes ya referidos como AT quiescente. Del subgrupo que sí recibió

tratamiento, 90% de pacientes (18 de 20) tuvo solamente prednisona vía oral a dosis de 1 mg/kg/día, y alternativamente, un 10% (2 de 20) utilizó la misma dosis de prednisona más un inmunosupresor citotóxico como azatioprina o ciclofosfamida de forma inicial.

c) Características clínicas de la cohorte longitudinal en su vigilancia.

- 1. Cohorte longitudinal.** Tras el diagnóstico, solo el 92.3% (24 pacientes) del total de la cohorte completa permaneció en vigilancia en el instituto; conformando la cohorte longitudinal. Durante su seguimiento, 6 de 24 pacientes (25%) tuvieron pérdida parcial del seguimiento debido a razones económicas (3 pacientes), de distancia (2 pacientes) y por cambio de residencia a EUA (1 paciente); por un tiempo promedio de 6 meses a un año. Es importante resaltar que 2 pacientes de esta cohorte longitudinal tuvieron enfermedad quiescente desde el diagnóstico y permanecieron así, sin desarrollar actividad y sin ningún tipo de fármaco. Por contraparte, dos pacientes de la cohorte longitudinal nunca lograron criterios de remisión, siempre con enfermedad activa por falta de tratamiento farmacológico. Con ello, el global de pacientes que no recibió tratamiento nunca fue de 4 pacientes (16.6%). Los otros 20 pacientes tuvieron diversos esquemas de tratamiento conforme a su actividad fluctuante entre remisión y recaída.
- 2. Remisión.** Se observó que un 83.3% de la cohorte longitudinal (20 de 24) logró criterios de remisión al menos en algún momento de su vigilancia, y de cualquier duración. La remisión lograda promedio fue 2.14 veces/persona; con rango de 1-5 remisión/persona. La duración promedio de la remisión fue de 2 años y 8 meses (2.66); con un rango de 2 meses a 16 años. Se reportaron en total 43 episodios de remisión dentro de la cohorte longitudinal; donde 23 de ellas (53.4%) se lograron con solamente esteroides; y otras 20 (46.5%) se lograron con esteroide más otro fármaco citotóxico.

- i. Remisión sostenida.** En un 60% de pacientes (12 de 20) la remisión fue sostenida (>6 meses usando una dosis <10mg prednisona), lograda en algún momento de la enfermedad. El porcentaje de quienes experimentaron un solo episodio de remisión sostenida fue de 58.3% (7 de 12); y quienes tuvieron hasta 5 episodios representó el 8.3% (1 de 12).
 - ii. Remisión completa.** Se observó que un 30% de pacientes (6 de 20) tuvieron remisión completa (permanecer en remisión sin tratamiento farmacológico). La duración promedio fue de 3 años más 5 meses (3.41); el rango fue de 8 meses-13 años más 4 meses.
 - iii. Remisión inicial y su asociación con la evolución posterior.** Del subgrupo de 18 pacientes que recibió solamente prednisona (1mg/kg/d) de forma inicial, el total tuvo remisión tras instaurar el fármaco. Cuando se revisó la asociación con la evolución posterior de esos mismos pacientes se obtuvo que el 50% de ellos (9 de 18) fueron remisiones sostenidas iniciales. Además fue destacable que las remisiones completas obtenidas (6 en total) se consiguieron inmediatamente después del tratamiento inicial y perduraron así hasta el final del estudio; inclusive se registró una remisión que desde su inicio hasta la actualidad ha durado 13 años más 4 meses. Del subgrupo de 2 pacientes que recibieron además otro fármaco citotóxico, los 2 pacientes tuvieron remisión inicial, pero no lograron remisión sostenida o completa en ningún momento de su seguimiento.
- 3. Recaída.** De los 20 pacientes que lograron remisión en algún momento de la enfermedad, 17 de ellos (85%) experimentaron criterios de recaída al menos en una ocasión. Los otros 3 pacientes (15%) lograron la remisión tras el diagnóstico y persistieron sin recaídas durante toda su vigilancia institucional. El promedio de recaída fue de 2.0 recaídas/persona, con (rango 1-6). Se registraron de forma retrospectiva un total de 35 episodios de recaída, dentro de la cohorte longitudinal, las cuales estuvieron bien caracterizadas durante la vigilancia.

- i. Manifestaciones clínicas en el momento de recaída.** La presentación con signos/síntomas sistémicos sucedió en 57.1% de recaídas (20 de 35), mientras que los signos/síntomas vasculares en 100% (35 de 35). En 6 recaídas existieron manifestaciones vasculares que pusieron en peligro la vida, 5 de ellas (14.2%) manifestadas por EVC y otra (2.8%) por insuficiencia cardíaca congestiva agudizada más edema agudo pulmonar.
- ii. Alteraciones de laboratorio en el momento de recaída.** En 28 casos de recaída (80%) se obtuvo registro de VSG. El valor promedio fue de 32 mm/hr (rango 3-110). Los valores altos (>20 mm/hr) estuvieron presentes en 23 de 28 recaídas (82.1%). En el caso de PCR-US, ésta fue obtenida en 10 casos de recaída (28.7%); con valor promedio de 3.24 ml/L (rango 0.09-9.97). El valor alto de PCR-US (>1 ml/L) fue identificado en 7 de 10 recaídas (70%). En 7 casos de recaída (20%) se realizaron niveles séricos de fibrinógeno, obteniendo un valor promedio de 572 mg/dL (rango 204-840). Los valores considerados altos (>400 mg/dL) estuvieron presentes en 85.7% de los casos (6 de 7).
- iii. Alteraciones arteriográficas y/o de imagen.** Solamente en 17 casos de recaída, lo cual representó el 48.5%, se realizaron estudios de imagen. Se documentó la realización de 26 estudios, divididos en 9 angioRMN, 7 arteriografías, 6 angioTC y 4 ultrasonido Doppler. Los datos de actividad estuvieron presentes mediante angioRMN en 100% (9 de 9), mediante arteriografía en 57.14% (4 de 7), mediante angioTC en 50% (3 de 6) y mediante ultrasonido Doppler en 50% (2 de 4). Se documentaron por tanto 18 casos de nuevas lesiones documentadas por imagen en todo el seguimiento, todas las cuales fueron tipo estenosis. Más aún, el número de lesiones por paciente incrementó conforme la duración de la enfermedad ($p < 0.04$). Comparando a los pacientes con un curso <3 años con los de >10 años de evolución, se observó un incremento en el número promedio de estenosis por paciente (2.4-3.5 lesiones/paciente). La distribución percentil de nuevos territorios afectados y su comparación con la distribución al diagnóstico de AT se muestran en la **figura 7**.

Por otra parte, nuevamente se tomó la arteriografía como estudio estándar para comparar las lesiones vasculares observadas arteriográficamente con las de los otros estudios, cuando estos se realizaron concomitantemente; no obstante la proporción de casos fue baja. Por ejemplo, en 3 casos se hizo arteriografía y angioTC, no mostrando ninguna correlación. En 2 casos se hizo arteriografía más ultrasonido Doppler mostrando correlación en uno de ellos. En un solo caso se hizo arteriografía más angioRMN, mostrando los mismos hallazgos. En ningún paciente de la cohorte longitudinal se identificó la realización de estudios de imagen bajo un protocolo de tiempo establecido (ej. cada 4 o 6 meses), como parte de la vigilancia ambulatoria por los diferentes servicios. En ningún paciente se realizó tomografía con emisión de positrones (PET) como estudio de imagen para su vigilancia.

- iv. Identificación de recaídas y criterios de NIH.** Se obtuvieron 35 episodios de recaída en la cohorte longitudinal de forma retrospectiva. No obstante, 5 episodios de recaída (14.28%) no fueron identificados por el equipo médico que atendió al paciente en su momento y por tanto no se realizaron reajustes de tratamiento. Cuando los criterios de NIH fueron aplicados, el reconocimiento de recaídas resultó más comúnmente de las siguientes combinaciones: afección vascular/RFA/radiográfica (20%, 7 de 35), afección vascular/sistémica/radiográfica (20%, 7 de 35) y afección vascular/RFA (20%, 7 de 35). Solamente un caso de recaída cumplió los 4 criterios de NIH. Dentro de los 35 episodios de recaída, 20 de ellos (57.1%) ocurrieron cuando el paciente se encontraba con esteroide únicamente, y 10 episodios (28.7%) cuando se utilizó esteroide más otro fármaco citotóxico. En 5 episodios restantes (14.2%), no se encontraba bajo dosis de ningún fármaco. De este último subgrupo, 4 episodios (11.4%, 4 de 35), la razón de la recaída fue justificada por la suspensión de todo el tratamiento; lo que a su vez estuvo asociado a embarazo en 2 episodios y por motivos económicos en los otros 2 episodios.

- v. **Ajuste de tratamiento.** Tras el reconocimiento de la recaída se realizó ajuste de tratamiento en 30 de 35 casos (85.71%). Debido a que no existen protocolos estandarizados de reajuste de tratamiento en el INNCMSZ, se unificaron los resultados en diferentes esquemas. El esquema más común de tratamiento consistió en un aumento mayor a 10 mg de la dosis de prednisona en la cual ocurrió la recaída, representando un 30%; donde también llamó la atención el tratamiento quirúrgico como medida urgente sin administrar glucocorticoides adicionales en 3 casos (10%, 3 de 30). En la **tabla 2** se encuentra la distribución completa de los tratamientos empleados. Como otras medidas farmacológicas, el uso de ácido acetilsalicílico en dosis de 100 mg al día fue agregado al tratamiento en 8 de 17 (47%) pacientes que experimentaron recaídas. No se utilizaron otros tipos de antiagregantes plaquetarios. El uso de anticoagulación oral fue necesario en 3 de 17 pacientes (17.6%).

d) Efectividad del tratamiento farmacológico.

1. **Esteroides.** Dado que la gran mayoría de los esquemas anteriores utilizaron prednisona para tratamiento de recaída se determinó que la dosis efectiva para volver a llevar al paciente a remisión tuvo un rango de 0.33-2.0 mg/kg/día, con una dosis efectiva promedio en 0.92 mg/kg/día. Por contraparte, la dosis de PDN asociada a las recaídas osciló entre los 2.5 a 25 mg/d; siendo la dosis promedio de 6.3 mg/día.
2. **Inmunosupresores citotóxicos.** En 50% de los pacientes de la cohorte longitudinal (12 de 24) necesitó de otros fármacos en adición a prednisona (PDN), en algún momento de su vigilancia. Como se comentó, solamente 2 de esos pacientes tuvieron una terapia combinada de PDN más un inmunosupresor citotóxico desde el inicio del tratamiento, no obstante tras lograr remisión y tener recaída, se les dio nuevamente un esquema con citotóxico. De este subgrupo con inmunosupresores, 6 pacientes (50%) tuvo remisión tras agregar un primer fármaco, casi siempre MTX o CFM. Los otros 6 pacientes (50%) tuvieron actividad persistente por lo que se utilizó

un segundo fármaco citotóxico en 4 de ellos; y a su vez, se requirió de cambiar a un tercer fármaco en 3 de estos; y al final, solamente un caso requirió de cambiar a un cuarto fármaco. Cabe señalar que en el caso de un paciente se logró la remisión hasta combinar PDN, MTX y etanercept. El metotrexate fue el inmunosupresor más utilizado; se registró su uso en 8 de 12 casos (66.6%), siendo la primera opción de fármaco citotóxico en 5 de ellos, y como segunda opción en los 3 casos restantes. De todos ellos, solo 6 de 8 (75%) lograron la remisión; con una dosis efectiva promedio de 26.5mg/semana (rango 15-50). En segundo lugar se encontró ciclofosfamida, la cual tuvo uso en 6 de 12 pacientes (50%); siendo la primera opción como citotóxico en 3 de ellos, y en otros 3 como segunda opción. La azatioprina fue empleada en 5 de 12 casos (41.6%), siendo la primera opción de fármaco citotóxico en 4 de estos pacientes y como tercera opción en uno de ellos. El etanercept se utilizó en 2 de 12 pacientes (16.6%) como tercera opción. Y mofetil micofenolato fue la cuarta opción en un solo paciente (8.3%). Las razones más frecuentes relacionadas al cambio de fármacos citotóxicos fueron: no lograr mejoría (50.0%), por recaída (33.3%) y por efectos adversos (16.6%). Los efectos adversos fueron gastrointestinales asociados al uso de MTX en dos pacientes; y no se reportó que otros efectos adversos de otros fármacos fueran la justificación del cambio. En las recaídas asociadas a tratamiento con inmunosupresores, metotrexate estuvo presente en 4 de 10 recaídas (40%); en todos ellos combinado con PDN; la dosis asociada de MTX osciló en 10-17.5 mg/semana, con dosis promedio asociada de 15 mg/semana. Ciclofosfamida estuvo presente en 3 de 10 recaídas (30%), con dosis promedio asociada de 75 mg/día; mientras que azatioprina lo estuvo en 2 de 10 recaídas (20%), con dosis promedio de 75 mg/día. Un solo caso de recaída (10%) estuvo asociada a etanercept, con dosis asociada de 25 mg/semana. Actualmente los dos casos con etanercept tienen remisión con duración de 2.5 y 3 años respectivamente. Hasta el final del seguimiento, el único paciente que recibió MMF no había logrado remisión.

e) Tratamiento quirúrgico. Catorce de 24 pacientes (58.3%) recibieron algún tipo de intervención quirúrgica vascular en algún momento de la enfermedad, principalmente

angioplastía y bypass/reconstrucción vascular. De ellos, 11 pacientes (78.5%) recibieron tratamiento cuando la enfermedad se encontraba con actividad franca, mientras que en los 3 pacientes restantes (21.4%) se realizó cuando se juzgó que se encontraban con enfermedad quiescente. La mayoría de las indicaciones estuvieron en relación a claudicación persistente de las extremidades (83.1%) e hipertensión arterial sistémica de difícil control (66.4%). Durante la vigilancia, 2 pacientes fueron sometidos a exploración vascular; un paciente fue conllevado a cirugía de bypass coronario y ningún paciente fue conllevado a cirugía valvular. Otro tipo de cirugías registradas fueron faquectomías en 4 de 24 pacientes (16.6%). Ninguna reparación de aneurisma fue realizada.

f) Efectividad del tratamiento quirúrgico. En relación a angioplastía, 10 de 14 (71.4%) pacientes recibieron este tipo de tratamiento, con 2 pacientes en los cuales se hizo hasta en 3 ocasiones. En total se conllevaron 23 procedimientos de angioplastía, de los cuales 19 de ellos (82.6%) se realizaron de manera exitosa; con 4 procedimientos en los cuales el fracaso estuvo relacionado a estenosis completas en las que no se pudo colocar el stent. Los sitios arteriales que más comúnmente recibieron tratamiento por angioplastía fueron: la arterial renal izquierda (26.0%), la arteria ilíaca izquierda (17.3%), la arteria subclavia izquierda (13.0%), y la arteria renal derecha (13%). En la **tabla 3** se presenta la distribución completa. No se reportaron complicaciones inmediatas o tardías relacionadas. De los 19 procedimientos hechos exitosamente, 8 de ellos (42.1%) tuvo posteriormente reestenosis u oclusión, tras un tiempo promedio de 3 años y 2 meses (3.16) desde la angioplastía (rango 2 meses a 12 años), lo que conllevó a que 5 pacientes se les realizara más procedimientos. El éxito global de permeabilidad vascular persistente fue de 14 de 19 pacientes (73.1%). La cirugía de bypass vascular o reconstrucción vascular fue realizada en 4 de 14 pacientes (28.5%). Se realizaron en total 7 procedimientos de bypass, donde solamente un caso (14.2%) fue tras haber tenido previamente 3 tratamientos fallidos de angioplastía. El porcentaje de éxito inmediato fue de 85.7% (6 de 7), ligeramente superior a la de angioplastía. Los sitios arteriales más comúnmente tratados por bypass o reconstrucción vascular fueron: aorto

bicarotideo (57.1%), carótida izquierda (14.2%) y la aorta abdominal infrarrenal (28.5%). La complicación inmediata más común fue EVC isquémico, en 3 de 6 pacientes (50%); de los cuales, en un caso ocurrió la muerte inmediata en el periodo posquirúrgico. La complicación tardía más común fue la infección de herida quirúrgica en 2 de 6 pacientes (33.3%). En un caso se reportó la presencia de disautonomía por denervación simpática por cirugía carotídea. La reestenosis u oclusión se presentó en 3 de 6 pacientes tratados exitosamente (50%); tras un tiempo promedio de 8 meses (0.68), con un rango de 0.08 a 1.08 años. Hasta el momento en dos pacientes se logró el éxito tras la reintervención. En un caso diferente, tras realizar cirugía de injerto de aorta abdominal infrarrenal, la paciente logró remisión sin necesidad de continuar con esteroides o fármacos inmunosupresores. El éxito global de permeabilidad vascular persistente fue de 4 de 6 pacientes (66.6%) (**tabla 3**). Tras la realización de cirugía de bypass fue posible obtener 3 biopsias (11.5% de la cohorte longitudinal), en las cuales no se observaron datos de vasculitis activa dado que procedían de hecho de 3 pacientes con aparente enfermedad quiescente; no obstante se documentaron cambios por vasculopatía crónica compatible con AT. Por ende, no se pudo realizar correlación de la actividad franca, alteraciones arteriográficas o de RFA con vasculitis activa.

g) Pronóstico y morbimortalidad relacionada a Arteritis de Takayasu y al tratamiento. En la toda la cohorte longitudinal se fue capaz de obtener resultados relacionados a la morbimortalidad tras el diagnóstico de AT. El patrón clínico in crescendo, es decir la persistencia de síntomas vasculares o sistémicos tras utilizar dosis ascendentes de varios fármacos o de instaurar varios tratamientos quirúrgicos; fue observado en 8 de 24 pacientes (33.3%). La discapacidad para realizar labores básicas que no fue relacionada a EVC estuvo presente en 4 de 24 pacientes (16.6%), y la que sí se relacionó a EVC fue de igual forma 4 de 24 pacientes (16.6%). Cabe señalar que estos 8 pacientes con discapacidad fueron exactamente los mismos que presentaron un patrón clínico in crescendo. La presencia de una o más complicaciones mayores asociadas a severidad estuvieron presentes en 9 de 24 pacientes (37.5%); la **tabla 4** presenta la distribución de cada una de las

complicaciones. Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial sistémica (70.83%, 17 de 24) de los cuales 88.2% (15 de 17) recibió antihipertensivos durante todo el seguimiento; EVC/TIA (41.6%, 10 de 24), cardiopatía isquémica (37.5%, 9 de 24), hipertrofia ventricular izquierda (33.3%, 8 de 24), enfermedad valvular (29.1%, 7 de 24), retinopatía vascular (29.1%, 7 de 24) hipertensión arterial pulmonar (20.8%, 5 de 24), insuficiencia renal crónica (16.6%, 4 de 24), insuficiencia cardíaca crónica (16.6%, 4 de 24) y pérdida visual irreversible por retinopatía vascular (8.3%, 2 de 24). En los casos de cardiopatía isquémica, sólo hubo dos casos IAMSEST, dos casos de angina inestable y 5 casos de angina estable. Dentro de los casos de enfermedad valvular, 3 de 7 casos (42.8%) tuvieron afección valvular aórtica solamente; 3 de 7 casos (42.8%) tuvieron afección valvular aórtica y mitral; y 1 de 7 (14.2%) tuvo afección mitral solamente. En los casos de insuficiencia cardíaca crónica, 2 de los casos se asociaron a cardiopatía hipertensiva, un caso se asoció a enfermedad valvular aórtica severa y otro caso a cardiopatía isquémica. Solo se registró un caso con IRCT que ameritó tratamiento con hemodiálisis. En relación a complicaciones del uso de esteroides, se registró la presencia de síndrome de Cushing exógeno en 37.5% (9 de 24), diabetes esteroidea en 16.6% (4 de 24), tuberculosis pulmonar en 12.5% (3 de 24) y catarata por esteroide en 8.33% (2 de 24). Por otra parte, durante el seguimiento se registraron 4 casos de embarazos, con resultado de aborto en 2 casos (50%), y de parto a término en los 2 casos restantes (50%). La muerte del paciente se presentó en 3 casos (12.5% de la cohorte longitudinal). La edad promedio al momento de la muerte fue de 24.3 años (rango 20-28). Dos eventos ocurrieron relacionados a EVC, donde uno de ellos ocurrió como complicación perioperatoria de un bypass aorto-bicarotídeo. El otro evento restante ocurrió relacionado a insuficiencia cardíaca agudizada. En los 3 casos de muerte, se asoció la presencia previa de VSG mayor de 20 mm/hr. En los 2 casos no relacionados a la complicación quirúrgica se observó la presencia de patrón in crescendo y tener una complicación mayor de severidad, particularmente TA braquial >200/100 mmHg. En dos casos (66.6%) la muerte se presentó con menos de 10 años de diagnóstico.

DISCUSIÓN

Se compararon los resultados de esta cohorte con otros publicados de otras cohortes (>50 pacientes) procedentes de Japón, Italia, Estados Unidos e India, con respecto a las características más comunes en la presentación y diagnóstico, de la evolución, tratamiento y pronóstico de Arteritis de Takayasu (**tabla 5**). Ciertas publicaciones grandes, tales como las que cuentan hasta con 4700 pacientes y que se han publicado eventualmente, no fueron consideradas debido a lo inadecuado de la comparación. Se seleccionaron las cohortes de los países anteriores por ser de diversas regiones geográficas del mundo; además del conocimiento general de que son los países que han reportado una incidencia/prevalencia considerable y la mayor proporción de investigación y literatura respecto a AT; y obviamente se utilizó la cohorte mexicana previa de 1977 del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICh). Aun cuando se sabe que AT puede presentarse en cualquier región geográfica y en cualquier grupo étnico, las cohortes propuestas nos interesaron particularmente para determinar si algún patrón único de la enfermedad estaba atribuido a la etnicidad o localización (**figuras 8 y 9**).

Casos en México. Lupi-Herrera et al. describió las características clínicas y anatómicas de 107 pacientes mexicanos con AT en 1977, perteneciente al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICh). El 84% por ciento de los pacientes pertenecieron al género femenino y 80% se encontraron entre los 11 y 30 años. Los signos y síntomas sistémicos fueron notados en la mayoría de los pacientes e incluyeron astenia (56%), pérdida de peso (22%) o fiebre (18%). Otros síntomas comunes fueron disnea al ejercicio (72%), cefalea (57%), artralgias (53%), palpitaciones (43%) y claudicación (29%). Los hallazgos físicos anormales más frecuentes fueron déficit de pulso (96%), soplos vasculares (94%) e hipertensión (72%). Los vasos más comúnmente afectados fueron la aorta torácica (ascendente 27%, descendente 67%), y las arterias subclavias (85%) y renales (62%). Diferente a una mayor frecuencia de hipertensión y mayor frecuencia de estenosis renal, el resto de los hallazgos fueron consistentes con los reportados en las cohortes de Estados Unidos de América, Italia y Japón. Solamente 8 pacientes (7%) recibieron terapia de glucocorticoides, de los cuales 6 pacientes no lograron remisión. La

AT fue descrita como un proceso continuo para lo cual la terapia con glucocorticoide no se consideró indicada en la mayoría de los pacientes. Los procedimientos quirúrgicos fueron realizados en 26 pacientes, en 22 casos para el tratamiento de hipertensión. Información sobre la discapacidad no fue reportada. El promedio de mortalidad fue de 15% entre pacientes para quienes el seguimiento estuvo disponible tras el periodo de 19 años. Las muertes fueron debidas a falla cardíaca congestiva (7%), falla renal (2%) y uno de cada una de las siguientes: infarto agudo de miocardio, EVC, ruptura de aneurisma subclavio y perforación de úlcera gástrica.

Casos de Estados Unidos de América. Kerr et al.(1994), estudiaron una cohorte perteneciente a los NIH (*National Institutes of Health*, Institutos Nacionales de Salud) de Estados Unidos de América, integrada por 60 pacientes con AT. Esta cohorte es junto con otra cohorte del Cleveland Clinic Foundation publicada en 2007, la única serie de casos en la que todos los pacientes fueron conllevados a estudios angiográficos de la aorta y sus ramas principales de forma secuencial en intervalos regulares de tiempo, independientemente de la sintomatología, durante todo el periodo de seguimiento, y por ello es la que puede ser considerada como estándar de comparación respecto a la estabilidad o progresión vascular de pacientes sintomáticos o asintomáticos. La población de AT de los NIH fue comparable con la población del INNCMSZ, en sus características demográficas (97% fueron del género femenino y la edad promedio al inicio fue 25.0 años). El promedio de seguimiento fue de 5.3 años. El 10% de los pacientes estuvieron asintomáticos al momento del diagnóstico. Los síntomas sistémicos estuvieron presentes en 43% de los casos; y fueron definidos como malestar general (33%), fiebre (22%), y pérdida de peso mayor del 10% del peso basal (12%), y sudoración nocturna en 2%. Los síntomas vasculares (agrupados tanto como cardio o neurovasculares) estuvieron inicialmente en casi todos los pacientes (95%) e incluyeron, por orden de frecuencia, la claudicación de extremidades superiores (35%), claudicación de extremidades inferiores (28%), mareo (18%), alteración visual (10%, incluyendo un caso de pérdida visual irreversible), carotidinia (17%), y signos/síntomas de enfermedad cardíaca (17%). Dieciocho por ciento de los pacientes presentó artralgias y mialgias y otro 18% tuvo cefalea persistente. Los hallazgos en el examen físico que más comúnmente se registraron

fueron soplo vascular (23%), ausencia o asimetría de pulso(s) (22%), asimetría de presión arterial (13%), hipertensión (17%) y soplo de insuficiencia aórtica (8%). Los sitios arteriales más frecuentemente afectados fueron las arterias subclavias (93%), aorta (65%), arterias carótidas comunes (58%) e arterias innominadas (27%). Noventa y ocho por ciento de los pacientes tuvo lesiones estenóticas y 27% tuvieron lesiones aneurismáticas. Los sitios arteriales que más requirieron tratamiento quirúrgico fueron el arco aórtico y los vasos principales del arco aórtico (carótidas, subclavias y tronco braquiocefálico). En 50% de los pacientes se requirió al menos un procedimiento de revascularización. Cincuenta y cinco por ciento de la cohorte NIH tuvo al menos una recaída clínicamente aparente. Sin embargo, si la recaída fuese definida solo contando el criterio de la aparición de nuevas lesiones en nuevos territorios vasculares a través de estudios de imagen, entonces las recaídas hubieran existido en 80% de los casos. En dichas recaídas la terapia con esteroide (prednisona a 1 mg/kg/d) fue la terapia utilizada en todos los casos. En dos tercios de los pacientes (65%) se necesitó la terapia combinada de esteroide más agentes citotóxicos (particularmente MTX y AZA), de forma prolongada para el tratamiento. Esta terapia fue al final referida como paliativa pues la duración de las remisiones en casi todos estos casos no fueron perdurables (<1 año).

Casos de Italia. Vanoli et al. (2005) estudiaron una cohorte multicéntrica de 104 pacientes italianos con AT. En esta cohorte 88% fueron mujeres y la edad promedio de inicio de los síntomas fue de 40 años. Cabe destacar que 17% de los pacientes de esta cohorte fueron diagnosticados como AT tras los 40 años, con un rango de 41-74 años. En este subgrupo mayor también se descartó que no hubieran criterios de arteritis de células gigantes (ACG) o polimialgia reumática (PMR). En el inicio de la enfermedad, un 60% de los pacientes tuvo astenia/adinamia, 40% fiebre, 25% mialgias, y 30% artralgias. La pérdida de peso fue notada en 20%. Solamente un 59% de la cohorte fue conllevada a angiografía de grandes vasos. El arco aórtico y/o uno de las sus ramas principales estuvieron afectados en casi todos los pacientes. La aorta abdominal estuvo afectada en 39% de los casos. Al igual en otras cohortes, las lesiones por estenosis fueron por mucho más comunes (93% de pacientes) que las lesiones por dilatación (16%) o aneurismas (7%). Trece por ciento de los pacientes se presentó con enfermedad inactiva y nunca recibió

terapia antiinflamatorio/inmunosupresora. Aunque no fueron evaluados de forma secuencial con estudios de imagen, la enfermedad en su cohorte no pareció ser tan activa en el curso de la enfermedad. En 88% de pacientes se dio tratamiento con glucocorticoides y 54% fueron tratados con agentes citotóxicos. Se requirió de al menos un procedimiento quirúrgico en 55% de los casos, algo muy similar al resultado de la cohorte en el INNCSZ (58.3%). Otros datos de morbilidad, rango de recaídas, discapacidad o mortalidad no fueron reportados. Aunque los autores no llevaron a cabo estudios de imagen secuenciales ni aún en los episodios de recaída, y el tiempo promedio de seguimiento nunca fue comentado, ellos mismo tuvieron la impresión tras terminar el estudio de que existió una alta frecuencia de nuevas lesiones vasculares con el paso del tiempo y sugirieron que la efectividad a largo plazo de la terapia farmacológica puede no ser tan óptima como se ha reportado previamente en Italia.

Casos de India. La experiencia reportada en India ha mostrado diferencias significativas con los resultados de diversas cohortes publicadas en Japón y los países occidentales. En 1996, Jain et al. describieron las manifestaciones clínicas y vasculares de AT en 106 pacientes indúes. Las mujeres representaron el 61% de la cohorte, lo cual es menor al subgrupo de 85% de mujeres notificado en otros países. La edad promedio al inicio de los síntomas fue de 27 años. Los síntomas sistémicos a la presentación fueron definidos como fiebre, pérdida de peso y artralgias, y esto ocurrió en sólo 16% de los pacientes; de nueva cuenta un porcentaje menor que lo notificado en cohortes de otra etnicidad y de regiones geográficas diferentes. Los síntomas más comunes entre la cohorte de India fueron cefalea (44%), disnea (26%), síncope (26%), palpitaciones (19%), alteraciones visuales (12%) y EVC (10%). El hallazgo más usual en la exploración física fue hipertensión (52%), seguida por la existencia de soplos vasculares (68%). En el tiempo de su primera admisión hospitalaria, 77% fueron hipertensos. Los sitios arteriales involucrados comúnmente fueron la aorta abdominal (aorta abdominal con o sin sus ramas principales en 27% y la aorta abdominal como parte de una afección aórtica más extensa en 56%), las arterias subclavias (59%) y las arterias renales (53%). Noventa y cinco por ciento de los pacientes tuvo lesiones con estenosis, mientras que sólo el 14% tuvo aneurismas; resultados que coinciden con los de otros estudios. Los autores establecen que “la mayoría

de los pacientes de esta cohorte se presentaron en una fase crónica”, y que no requieren terapia farmacológica. Sin embargo, la VSG fue uno de los parámetros que se utilizó para juzgar la actividad de la enfermedad y estuvo elevada en 60% de los pacientes a la presentación. Sólo 17 pacientes recibieron tratamiento (16 con esteroide, y otro más con esteroide y CMF). La respuesta a glucocorticoides (prednisona) fue comentada como satisfactoria en 5 de 16 pacientes (31.2%). En 10 pacientes (9%) se realizaron intervenciones quirúrgicas, y en 4 pacientes se hizo angioplastia transluminal percutánea. Los rangos de recaída no fueron notados específicamente, y la prevalencia de discapacidad no fue reportada. No obstante, la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva (12%) y de hemiparesia (9%) demostró una morbilidad significativa en esta cohorte. La información del periodo de vigilancia solamente estuvo disponible en 69 pacientes (65%), entre quienes la mortalidad fue de 17% (6 pacientes murieron de falla cardíaca congestiva, 3 de insuficiencia renal, 1 de EVC, 1 de infarto agudo de miocardio y otro más de ruptura de aneurisma).

Casos de Japón. En 1969, Ueda et al. publicaron observaciones clínicas de una cohorte de 52 pacientes japoneses. Los síntomas sistémicos y vasculares no fueron detallados para cada individuo, pero los autores refirieron que fueron frecuentes en esta cohorte. El hallazgo más común fue la debilidad o ausencia de pulsos en 62% de los pacientes. Los sitios arteriales más comúnmente afectados fueron la aorta (arco 46%, abdominal 38%, torácica 31%) y las arterias subclavia izquierda (52%) y carótida izquierda (40%). Cuarenta por ciento recibió tratamiento con glucocorticoides y 13% fue llevado a tratamiento quirúrgico. La discapacidad y los rangos de recaída no fueron reportados.

Nakao et al (1967) describió los hallazgos clínicos y arteriográficos en una cohorte multicéntrica de 84 pacientes japoneses con AT. Los síntomas sistémicos que ocurrieron al inicio de la enfermedad incluyeron fiebre (17%), malestar general (29%), sudoración nocturna (6%) y pérdida de peso (4%). Los reactantes de fase aguda (RFA) fueron anormales en 61% de pacientes basados en VSG, y en un 44% basados en niveles de PCR. Como en la mayoría de las series, la aorta y las ramas del arco aórtico fueron los

sitios involucrados más frecuentes, con 87% de pacientes teniendo enfermedad del arco aórtico y 70% teniendo lesiones en la aorta descendente y abdominal. Las intervenciones médicas en esta cohorte incluyeron glucocorticoides (prednisona) (35%) y anticoagulación (14%). Una pobre respuesta a glucocorticoides fue notada en 45% de los pacientes bajo este tratamiento. Los rangos de discapacidad o recaída no fueron reportados, así como la morbimortalidad.

Ishikawa y Maetani (1994) publicaron los resultados de su seguimiento a una cohorte de 120 pacientes japoneses con AT, durante un tiempo promedio de 13 años, enfocándose en los factores pronósticos de la enfermedad. Ochenta por ciento recibieron terapia con glucocorticoides, y 41% recibieron anticoagulación por un corto o largo plazo. Las intervenciones quirúrgicas fueron requeridas en 12% de los pacientes. Los rangos de recaída y la frecuencia de discapacidad no fueron reportados. La supervivencia a 15 años fue de 83%, pero menor (66%) en aquellos pacientes con una complicación mayor de AT (es decir retinopatía, hipertensión, insuficiencia valvular aórtica o aneurisma aórtico). La edad promedio al momento de la muerte fue de 48 años. Las causas de muerte fueron conocidas en 14 de 16 pacientes (13% de mortalidad para la cohorte) e incluyeron falla cardíaca congestiva (5 pacientes), EVC (4 pacientes), complicaciones posoperatorias (3 pacientes) e infarto agudo de miocardio (2 pacientes).

Casos en el INNSZ. La información que se obtuvo en esta ocasión derivó de una cohorte institucional de pacientes con AT estudiados hasta la fecha. Los resultados son consistentes con otros reportados previamente, particularmente con los publicados en series longitudinales de EUA. En tales estudios, las mujeres jóvenes estuvieron afectadas en aproximadamente 90% de los casos; siendo las arterias subclavias los sitios más comunes de involucro. Menos de 30% de pacientes en las series tuvo enfermedad autolimitada o un curso de la enfermedad que resolvió tras un periodo corto de tratamiento. En casi todos los casos, la terapia con glucocorticoides (prednisona) en altas dosis (1 mg/kg/día) resultó en una remisión inicial de la enfermedad, que fue seguida por al menos una recaída tras la reducción gradual de la dosis del glucocorticoide. La adición de otros

agentes inmunosupresores, especialmente agentes citotóxicos, a menudo permitió que se pudiera lograr remisión y disminuir la dosis del glucocorticoide; pero estuvo todavía seguido por recaídas tras intentos adicionales de discontinuar el tratamiento con glucocorticoide. En el tiempo de la recaída, la dosis diaria promedio de prednisona en esta cohorte fue de 6.3 mg (rango 2.5-25 mg) (en la serie EUA, 10 mg). Los valores de RFA fueron elevados en 82% para VSG y 70% para PCR; (75% para ambos en EUA) en enfermedad activa. Por lo cual, los RFA no parecen tener adecuada sensibilidad para determinarse como criterio definitivo de enfermedad quiescente, no obstante, los niveles de elevados en la ausencia de un proceso inflamatorio comórbido deben alentar a una mayor investigación para identificar una evidencia adicional de enfermedad activa. En nuestro instituto lograr la permeabilidad vascular de forma permanente por medio de angioplastía fue relativamente poco exitosa. Esta observación contrasta con otros mejores resultados que han sido reportados en la India. Mientras que esto puede reflejar diferencias étnicas o prácticas, puede también relacionarse al promedio de periodos de seguimiento, siendo periodos más breves en estos últimos estudios. El éxito global de persistencia de permeabilidad vascular (es decir no más necesidad de intervenciones quirúrgicas) en el caso de la cirugía por bypass/reconstrucción vascular fue ligeramente superior (83.3%) a la de angioplastía (73.1%), para un periodo promedio de vigilancia de 5.1 años. La mortalidad tuvo un rango de 12.5%; dicho resultado fue mayor a lo estimado en EUA (mortalidad EUA 3-4%), pero fue similar al de las cohortes de India y Japón (mortalidad de 17 y 13%, respectivamente). Además en nuestra cohorte hubo una morbilidad de complicaciones serias en 37.% y de discapacidad importante en 16.6%, particularmente relacionada a EVC.

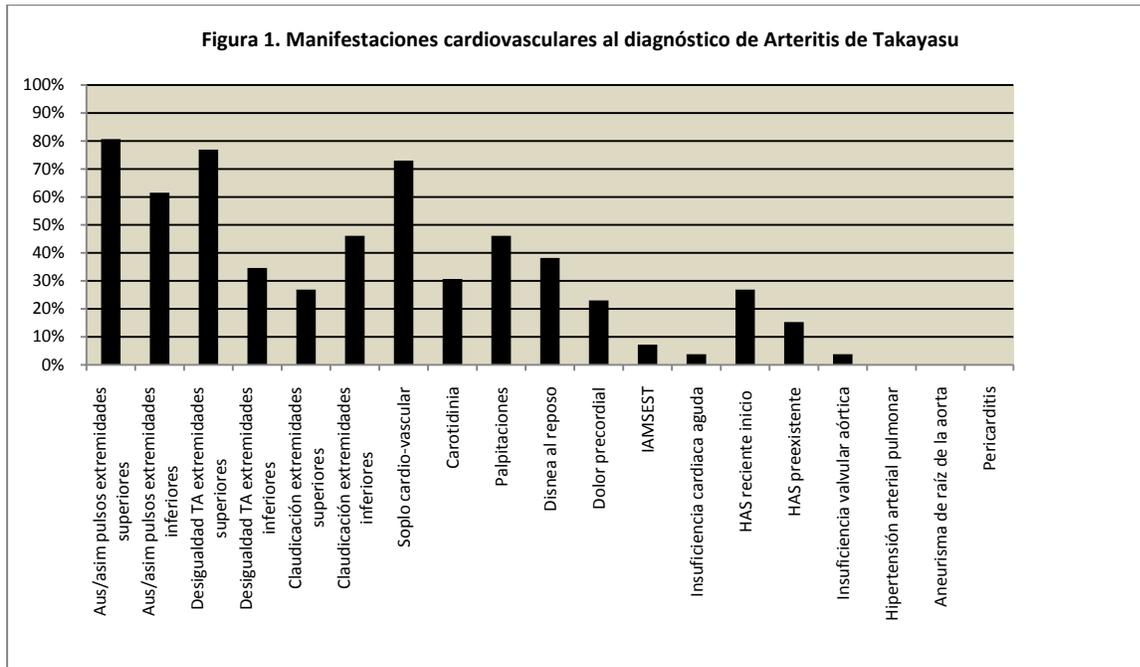
Así, en general, la información de esta cohorte, en ciertos aspectos, fue similar a la previamente documentada en nuestro país y en Japón, Italia y EUA. Cada una de estas cohortes tiene un predominio de pacientes del género femenino, y el inicio de la enfermedad fue más frecuente en la segunda y tercera décadas de la vida. No todas las series revisadas aportaron evaluaciones detalladas de las características de AT en su presentación y durante el seguimiento. Las cohortes de EUA, Italia e India delinearon más claramente manifestaciones de AT que ocurrieron al inicio de la enfermedad, pero fueron poco precisos tras su seguimiento. No obstante la evolución de las lesiones vasculares por

imagen de forma longitudinal fue un aspecto que tuvieron todas las cohortes. En todas estas series, las ramas del arco aórtico fueron las más comúnmente involucradas, destacando en primer lugar las arterias subclavias. El tipo de lesión anatómica predominante fue la estenosis u oclusión. Mientras que la aorta torácica fue el sitio más afectado en las cohortes mexicana previa (Lupi-Herrera et al), la de EUA y las japonesas, en nuestros datos la afección fue más común en la aorta abdominal como en la cohorte italiana e indú. Otra diferencia importante fue notada con respecto a la estenosis renal la cual común en nuestra cohorte, e incluso en la mexicana previa y la indú a diferencia de las demás. Dado que la cohorte mexicana previa y la cohorte indú consideraron no redituable usa antiinflamatorios o agentes inmunosupresores, y que la información detallada sobre su eficacia no estuvo disponible en cohortes de Japón ni Italia, los resultados específicos del tratamiento fueron comparables solamente con las cohortes de EUA (NIH y CCF). Sin embargo, se notó un patrón general entre las cohortes de que muchos pacientes mejoraron con glucocorticoides, pero que las recaídas después de disminuir su dosis conllevó a cursos repetidos de tratamiento con adición de otros agentes inmunosupresores. Adicionalmente, solo las dos cohortes de EUA contaron con estudios de angiografía de forma rutinaria para evaluar la progresión de la enfermedad. En ambos estudios, se demostró que los glucocorticoides e inmunosupresores funcionan para controlar la enfermedad en la mayoría de los pacientes, pero no para mantener la remisión sostenida cuando se busca la disminución de su dosis en vías a discontinuarlos. Las recaídas y la progresión anatómica fueron vistas en la mayoría de los paciente. Los procedimientos para restaurar la permeabilidad vascular o para reparar una enfermedad aneurismática fueron conllevados en la mitad de los pacientes italianos y de EUA. Estas intervenciones fueron menos considerables en las cohortes mexicana, italiana y japonesa. La mayor mortalidad en la cohorte de India y de México de 1977 pudieran tener varias explicaciones, incluyendo las diferencias étnicas que influyen en el fenotipo de la enfermedad y en la expresión de la severidad de la enfermedad, diferencias en la terapia médica (por ejemplo, menor uso de agentes citotóxicos) y variaciones en el acceso a los servicios de salud y tratamiento médico/quirúrgico. La carencia de datos no permite un mayor análisis de estos factores. Nuestro estudio tuvo limitaciones importantes. Se fue incapaz de recolectar los datos completos de forma longitudinal de algunos pacientes que previamente habían sido

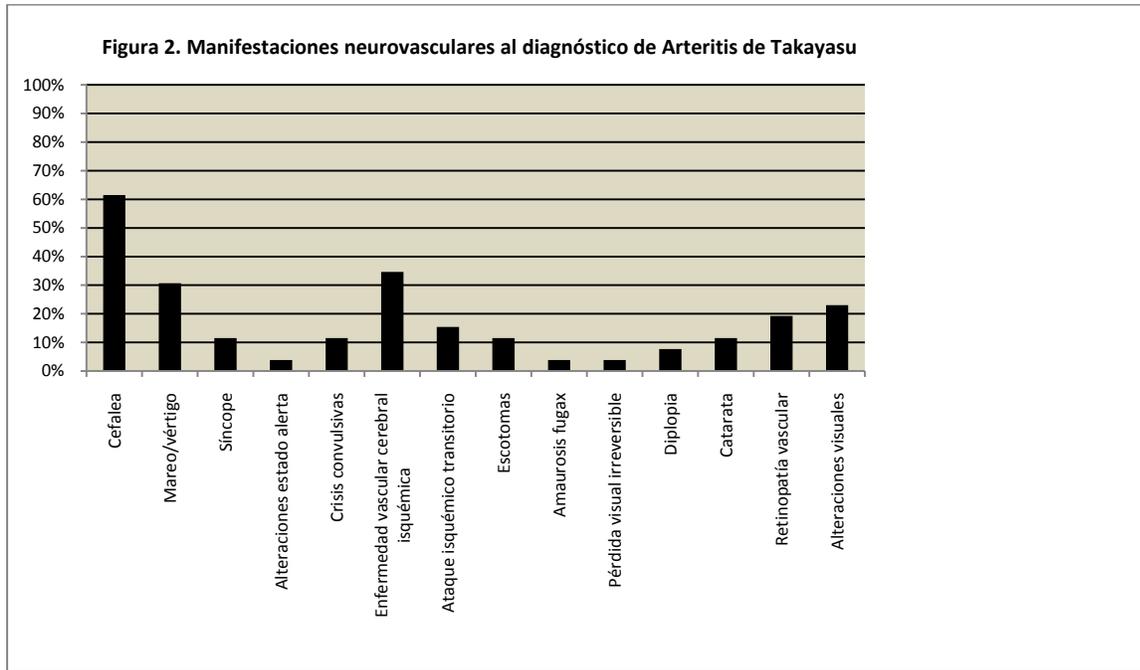
atendidos y que se les realizó el diagnóstico fuera de nuestro instituto. Esto es un problema que es intrínseco a la mayoría de los centros de referencia de tercer nivel de salud, donde de hecho también las visitas infrecuentes o únicas obedecen a la distancia que deben de viajar desde otras regiones del país. Además este análisis fue conllevado como una revisión retrospectiva de una cohorte en varios periodos del curso o evolución de su enfermedad.

El conlleva estudios prospectivos y recolección de datos al momento del diagnóstico preciso sería ideal, pero es más difícil de lograr en caso de enfermedades raras como ésta. Las fortalezas de este estudio incluyeron un abordaje estandarizado de recolección de datos históricos, que incluyó múltiples variables que inclusive en otras cohortes mexicanas no se han evaluado, particularmente la recolección de datos de laboratorio y de imagen respecto al status de la enfermedad y su progresión; permitió la vigilancia de criterios vigentes y su observación por los médicos que atendieron a estos pacientes. Los tratamientos fueron cuidadosamente ubicados en tiempo y dosis, y se correlacionaron con la existencia de remisión y recaída. Importante notar que las recaídas permanecen como algo común a pesar del uso concomitante de agentes inmunosupresores. Aunque se tiene poca experiencia con el uso de etanercept en nuestro instituto, el rango relativamente bajo de recaídas que se han reportado en la literatura con respecto a la terapia con anti-TNF sugiere algo valioso a considerar en futuras pautas de tratamiento; sin embargo, la confirmación de esas observaciones es necesaria mediante estudios controlados aleatorizados rigurosamente conllevados. Las fallas de la terapia médica convencional cada vez hará necesaria la cirugía vascular en pacientes jóvenes que requerirán una o más intervenciones. La frecuencia de la morbi-mortalidad sigue siendo importante, así como la discapacidad, lo cual habla de la necesidad de mejores terapias para pacientes con AT en México.

ANEXOS

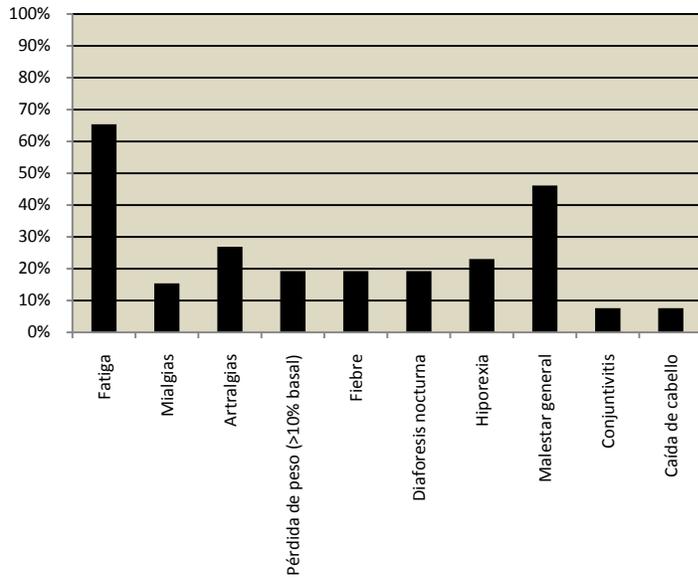


ANEXOS

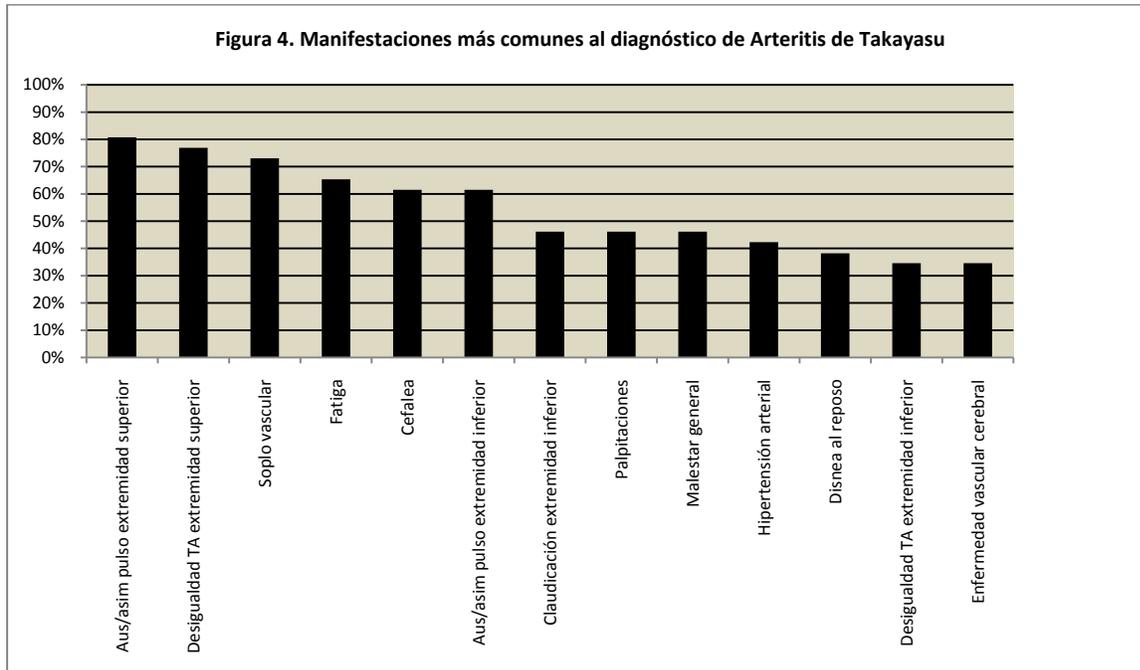


ANEXOS

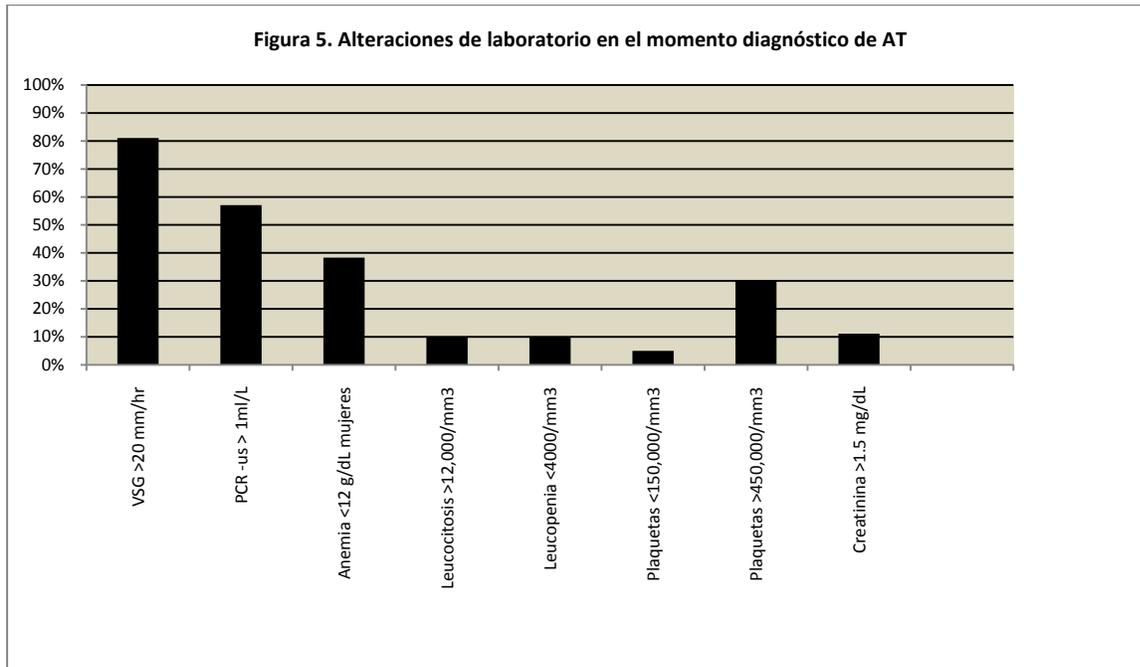
Figura 3. Manifestaciones sistémicas al diagnóstico de Arteritis de Takayasu



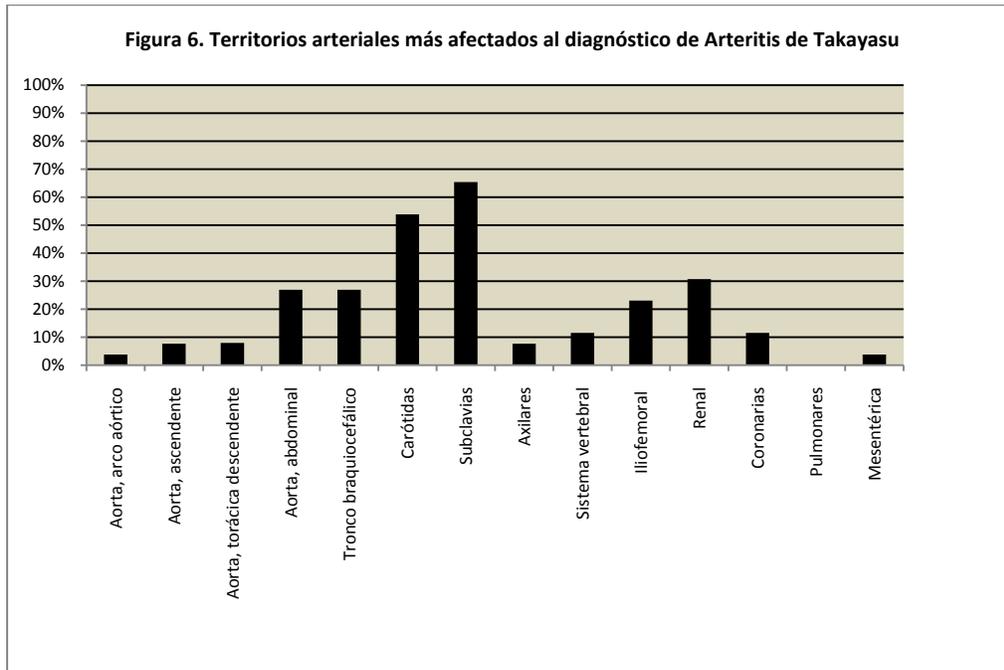
ANEXOS



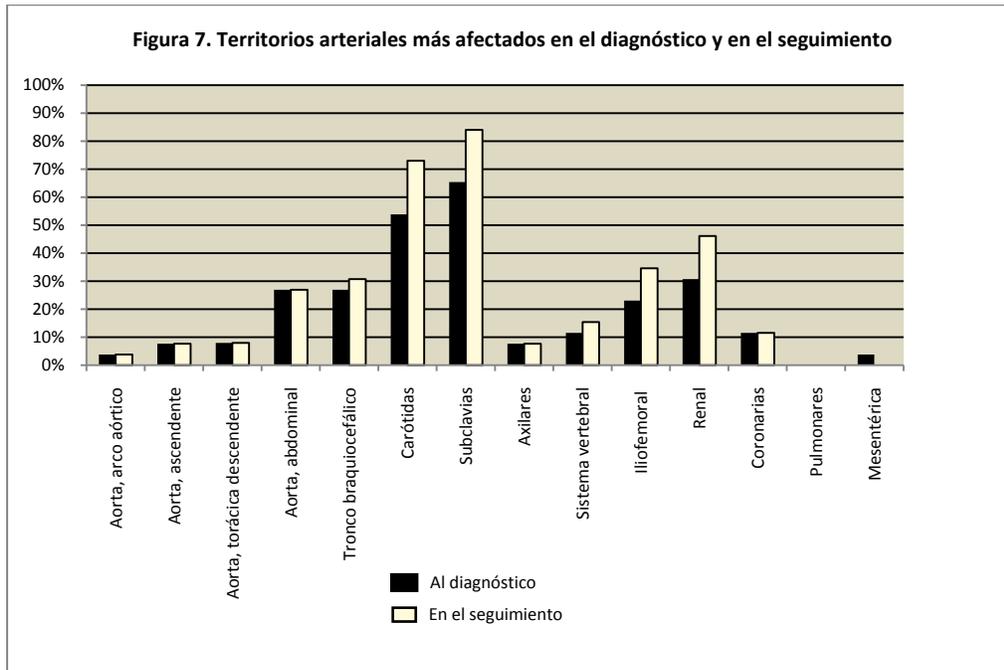
ANEXOS



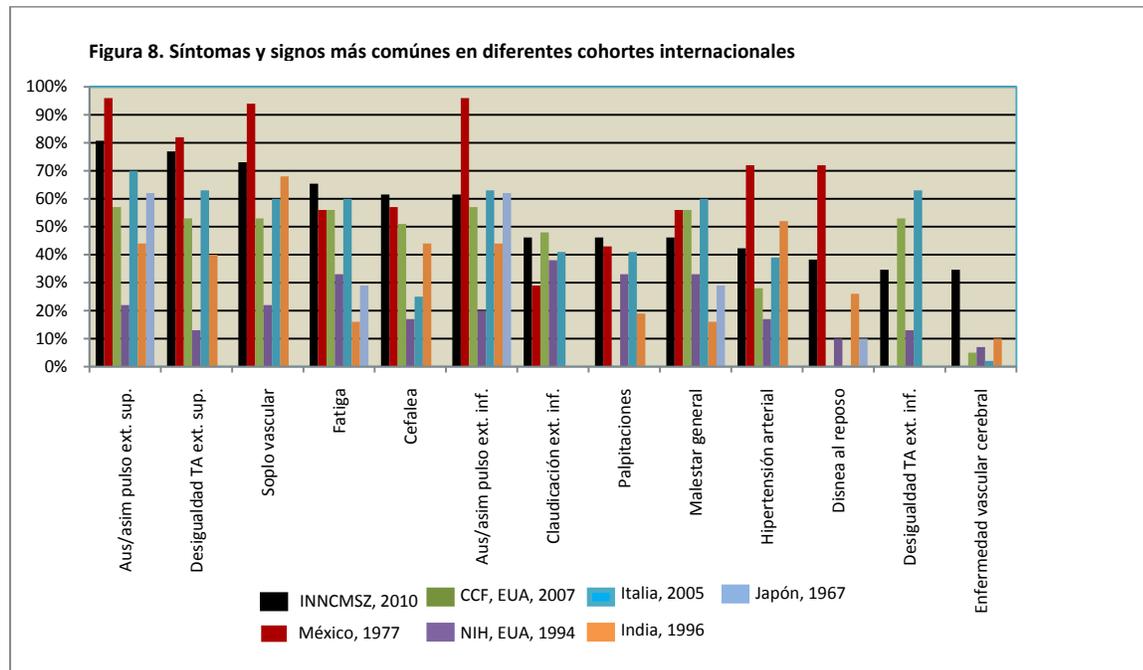
ANEXOS



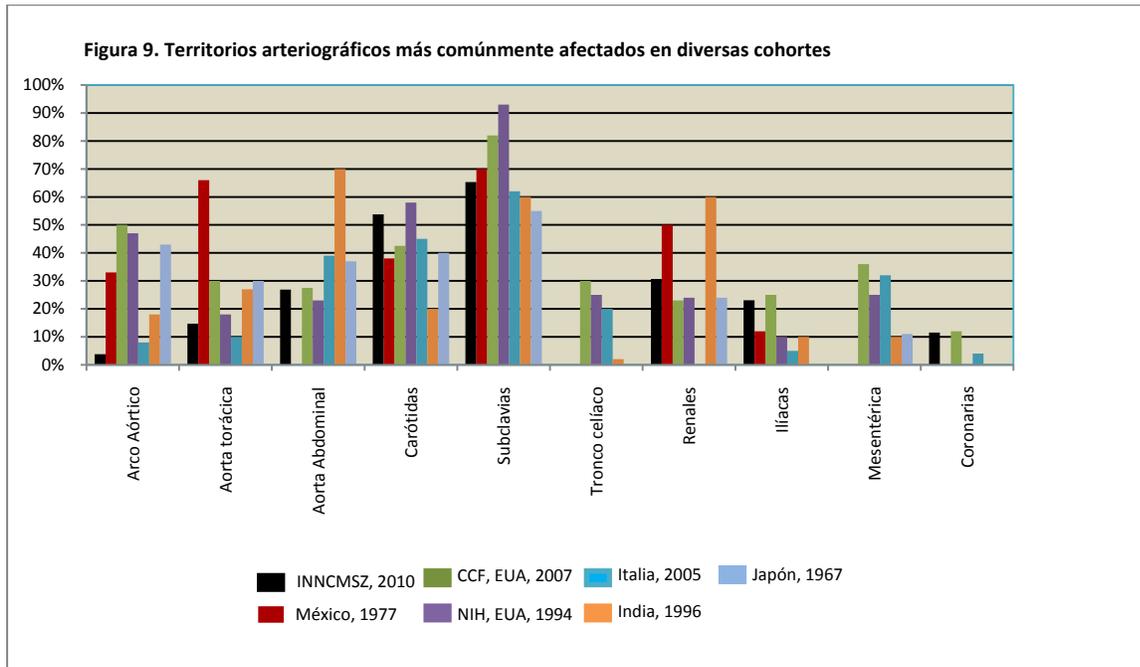
ANEXOS



ANEXOS



ANEXOS



ANEXOS

Tabla 1. Criterios del American College of Rheumatology (ACR 1990) al diagnóstico de Arteritis de Takayasu en la cohorte completa (26 pacientes).

Criterio	Porcentaje
1) Edad <40 años:	80.76% (21 de 26)
2) Pulso disminuido de 1 o ambas arterias braquiales:	80.76% (21 de 26)
3) Diferencia de TA >10 mmHg entre brazos:	76.92% (20 de 26)
4) Alteración arteriográfica.	76.92% (20 de 26)*
5) Claudicación de extremidades:	53.84% (14 de 26)
6) Soplo en arterias subclavias o aorta abdominal:	46.15% (12 de 26)

*Se realizó en 76.92% (20 de 26), de ellos 100% tuvieron este criterio.

ANEXOS

Tabla 2. Frecuencia de diferentes esquemas de tratamiento utilizados tras identificar una recaída

Esquema de tratamiento	Porcentaje (30 recaídas)
Aumento mayor a 10mg sobre la dosis de prednisona efectiva	6.6% (2 de 30)
Aumento mayor a 10mg de prednisona sobre la dosis en que ocurrió recaída:	30.0% (9 de 30)
Aumento mayor a 10mg de prednisona más MTX en dosis >15 mg:	23.3% (7 de 30)
Uso de otro inmunosupresor citotóxico:	16.6% (5 de 30)
Uso de CFM por condición que amenazara la vida:	10% (3 de 30)
Aumento menor a 10mg de prednisona sobre la dosis de recaída:	3.3% (1 de 30)
Tratamiento quirúrgico con dosis de esteroide	0% (0 de 30)
Tratamiento quirúrgico sin dosis de esteroide:	10% (3 de 30)

ANEXOS

Tabla 3. Intervenciones vasculares y resultados en la cohorte longitudinal

Estenosis	Bypass/reconstrucción vascular		Angioplastia	
	No. de pacientes	Permeabilidad sostenida, %	No. de pacientes	Permeabilidad sostenida, %
Aorta torácica	3	33	NA	NA
Aorta abdominal	2	100	1	100
Carótida	4	50	4	100
Subclavia	NA	NA	4	75
Axilar	1	0	NA	NA
Coronario	NA	NA	NA	NA
Renal	NA	NA	9	77
Iliofemoral	NA	NA	5	60
Mesenterico	NA	NA	NA	NA

ANEXOS

Tabla 4. Complicaciones mayores asociadas a severidad.

Criterios	Porcentaje
Formación de aneurismas (etapa 2 de clasif. Usayama-Asayama)	16.6% (4 de 24)
TA braquial > 200/100 mmHg, o TA poplitea >230/110 mmHg	29.1% (7 de 24)
Insuficiencia aórtica grado 3+ o 4+ (clasificación de Sellers)	4.1% (1 de 24)
Aneurisma aórtico o arterial con diámetro mayor de 2 veces el normal	8.3% (2 de 24)

ANEXOS

Tabla 5. Comparación de la información demográfica y evaluación diagnóstica con otras cohortes de Arteritis de Takayasu

Cohorte	No. de pacientes	Edad al inicio, años	Mujeres %	Conllevados a imagen vascular, %	Conllevados intervención quirúrgica %	Mortalidad %
Actual (INNSZ)	26	26	92	77	58	12
México, 1977	107	NR	84	100	24	15
Japón	52	24	81	90	13	12
Japón	84	NR	86	64	NR	7
Japón	120	30	93	NR	12	13
EUA (CCF)	75	26	89	100	48	3
EUA (NIH)	60	25	97	100	50	3
Italia	104	40	88	100	50	NR
India	106	27	61	90	13	11

BIBLIOGRAFÍA

1. Weyand, C. M. & Goronzy, J. J. Medium- and large-vessel vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 349, 160–169 (2003).
2. Mwiripatayi, B. P. *et al.* Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. *ANZ J. Surg.* 75, 110–117 (2005).
3. Subramanyan, R., Joy, J. & Balakrishnan, K. G. Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease). *Circulation* 80, 429–437 (1989).
4. Ishikawa, K. & Maetani, S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation* 90,1855–1860 (1994).
5. Sharma, B. K., Sagar, S., Singh, A. P. & Suri, S. Takayasu arteritis in India. *Heart Vessels Suppl.* 7, 37–43 (1992).
6. Maksimowicz-McKinnon, K., Clark, T. M. & Hoffman, G. S. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum.* 56,1000–1009 (2007).
7. Park, M. C., Lee, S. W., Park, Y. B., Chung, N. S. & Lee, S. K. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand. J. Rheumatol.* 34, 284–292 (2005).
8. Arend, W. P. *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 33, 1129–1134 (1990).
9. Mukhtyar, C. *et al.* Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (Version 3). *Ann. Rheum. Dis.* 68, 1827–1832 (2009).
10. Misra, R., Sivakumar, M. R., Bambery, P. & Bacon, P. A. Validation of BVAS and VDI: Indian Rheumatology Association core group experience. *J. Ind. Rheum. Assoc.* 12, 78–81 (2004).
11. Lupi, E., Sánchez, G., Horwitz, S. & Gutierrez, E. Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. *Chest* 67, 69–74 (1975).
12. Lupi-Herrera, E. *et al.* Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am. Heart J.* 93, 94–103 (1977).

13. Hall, S. *et al.* Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)* 64, 89–99 (1985).
14. Ishikawa, K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 12, 964–972 (1988).
15. Sharma, B. K., Jain, S., Suri, S. & Numano, F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int. J. Cardiol.* 54 (Suppl.), S141–S147 (1996).
16. Vanoli, M. *et al.* Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum.* 53, 100–107 (2005).
17. Hoffman, G. S. & Ahmed, A. E. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int. J. Cardiol.* 66 (Suppl. 1), S191–S194 (1998).
18. Luqmani, R. A. *et al.* Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 87, 671–678 (1994).
19. Sivakumar, M. R., Misra, R. N. & Bacon, P. A. The Indian perspective of Takayasu arteritis and development of a disease extent index (DEI.TAK) to assess Takayasu arteritis. *Rheumatology* 44 (Suppl. 3), iii6–iii7 (2005).
20. Misra, R. *et al.* ITAS and DEI.TAK—scores for clinical disease activity and damage extent in Takayasu aorto-arteritis. *Rheumatology* 47 (Suppl. 2), ii101 (2008).
21. Andrews, J. & Mason, J. C. Takayasu's arteritis— recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford)* 46, 6–15 (2007).
22. Blockmans, D., Bley, T. & Schmidt, W. Imaging for large-vessel vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 21, 19–28 (2009).
23. Meller, J. *et al.* Early diagnosis and follow-up of aortitis with [18F]FDG PET and MRI. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 30, 730–736 (2003).
24. Andrews, J. *et al.* Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann. Rheum. Dis.* 63, 995–1000 (2004).
25. Kobayashi, Y. *et al.* Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with 18F-FDG PET coregistered with enhanced CT. *J. Nucl. Med.* 46, 917–922 (2005).

26. Yoshida, S. *et al.* The spectrum of findings in supra-aortic Takayasu's arteritis as seen on spiral CT angiography and digital subtraction angiography. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 24, 117–121 (2001).
27. Steeds, R. P. & Mohiaddin, R. Takayasu arteritis: role of cardiovascular magnetic imaging. *Int. J. Cardiol.* 28, 1–6 (2006).
28. Desai, M. Y. *et al.* Delayed contrast-enhanced MRI of the aortic wall in Takayasu's arteritis: initial experience. *AJR Am. J. Roentgenol.* 184, 1427–1431 (2005).
29. Tso, E. *et al.* Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum.* 46, 1634–1642 (2002).
30. Gornik, H. L. & Creager, M. A. Aortitis. *Circulation* 117, 3039–3051 (2008).
31. Tanigawa, K. *et al.* Magnetic resonance imaging detection of aortic and pulmonary artery wall thickening in the acute stage of Takayasu arteritis. Improvement of clinical and radiologic findings after steroid therapy. *Arthritis Rheum.* 35, 476–480 (1992).
32. Paul, J. F. *et al.* Follow-up electron beam CT for the management of early phase Takayasu arteritis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 25, 924–931 (2001).
33. Keenan, N. G. *et al.* Integrated cardiac and vascular assessment in Takayasu arteritis by cardiovascular magnetic resonance. *Arthritis Rheum.* 60, 3501–3509 (2009).
34. Varghese, A. *et al.* Inter-study reproducibility of 3D volume selective fast spin echo sequence for quantifying carotid artery wall volume in asymptomatic subjects. *Atherosclerosis* 183, 361–366 (2005).
35. Kim, S. Y. *et al.* Follow-up CT evaluation of the mural changes in active Takayasu arteritis. *Korean J. Radiol.* 8, 286–294 (2007).
36. Aluquin, V. P., Albano, S. A., Chan, F., Sandborg, C. & Pitlick, P. T. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and follow up of Takayasu's arteritis in children. *Ann. Rheum. Dis.* 61, 526–529 (2002).
37. Choe, Y. H. *et al.* Takayasu's arteritis: assessment of disease activity with contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 175, 505–511 (2000).
38. Schmidt, W. A. Technology insight: the role of color and power Doppler ultrasonography in rheumatology. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 3, 35–42 (2007).

39. Schmidt, W. A., Nerenheim, A., Seipelt, E., Poehls, C. & Gromnica-Ihle, E. Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. *Rheumatology (Oxford)* 41, 496–502 (2002).
40. Seth, S. *et al.* Carotid intima-medial thickness as a marker of disease activity in Takayasu's arteritis. *Int. J. Cardiol.* 108, 385–390 (2006).
41. Walter, M. A. [18F]Fluorodeoxyglucose PET in large vessel vasculitis. *Radiol. Clin. North Am.* 45, 735–744, viii (2007).
42. Arnaud, L. *et al.* Is 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? *Arthritis Rheum.* 60, 1193–1200 (2009).
43. Mukhtyar, C. *et al.* EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 318–323 (2009).
44. Liang, P. & Hoffman, G. S. Advances in the medical and surgical treatment of Takayasu arteritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 17, 16–24 (2005).
45. Shelhamer, J. H. *et al.* Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann. Intern. Med.* 103, 121–126 (1985).
46. Valsakumar, A. K. *et al.* Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J. Rheumatol.* 30, 1793–1798 (2003).
47. Molloy, E. S., Langford, C. A., Clark, T. M., Gota, C. E. & Hoffman, G. S. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann. Rheum. Dis.* 67, 1567–1569 (2008).
48. Jayne, D. *et al.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N. Engl. J. Med.* 349, 36–44 (2003).
49. Fields, C. E. *et al.* Takayasu's arteritis: operative results and influence of disease activity. *J. Vasc. Surg.* 43, 64–71 (2006).
50. Min, P. K. *et al.* Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for occlusive arterial disease in patients with Takayasu's arteritis. *J. Endovasc. Ther.* 12, 28–34 (2005).
51. Park, M. C. *et al.* Post-interventional immunosuppressive treatment and vascular restenosis in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 45, 600–605 (2006).

52. Endo, M. *et al.* Angiographic findings and surgical treatments of coronary artery involvement in Takayasu arteritis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 125, 570–577 (2003).
53. Weaver, F. A. *et al.* Renal revascularization in Takayasu arteritis-induced renal artery stenosis. *J. Vasc. Surg.* 39, 749–757 (2004).
54. Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26 (3 Suppl 49):S9YS15.
55. Ma-Krupa, W. *et al.* Activation of arterial wall dendritic cells and breakdown of self-tolerance in giant cell arteritis. *J. Exp. Med.* 199, 173–183 (2004).
56. Piggott, K., Biousse, V., Newman, N. J., Goronzy, J. J. & Weyand, C. M. Vascular damage in giant cell arteritis. *Autoimmunity* 42, 596–604 (2009).