



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**
FACULTAD DE MEDICINA



**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"**

TÍTULO

**DÉBIL CONCORDANCIA ENTRE 18-FDG PET/CT Y EL ÍNDICE INDIO DE
ACTIVIDAD EN TAKAYASU EN UNA COHORTE MEXICANA**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO EN
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA A
DANIEL HERNÁNDEZ LÓPEZ

ASESOR DE TESIS
LAURA ALINE MARTÍNEZ MARTÍNEZ

Ciudad de México, junio 2017

Facultad de Medicina





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.

DÉBIL CONCORDANCIA ENTRE 18-FDG PET/CT Y EL ÍNDICE INDIO DE ACTIVIDAD EN TAKAYASU EN UNA COHORTE MEXICANA

Dr. Juan Verdejo Paris
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”

Dr. Manuel Martínez-Lavín García-Lascurian
Jefe del Departamento de Reumatología
Instituto Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”

Dra. Laura Aline Martínez Martínez
Asesor de Tesis
Investigadora en Ciencias Médicas C
Reumatología
Instituto Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”

AGRADECIMIENTOS

A mi familia

A mis maestros

ÍNDICE

ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO	9
JUSTIFICACIÓN	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
MATERIAL Y MÉTODOS	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
CONSIDERACIONES ÉTICAS	30
RESULTADOS	31
CONCLUSIONES	33
DISCUSIÓN	34
BIBLIOGRAFÍA	39
ANEXOS	44

ABREVIATURAS

18-FDG PET/CT	Positron Emission Tomography/Computer Tomography 18F-fluodeoxyglucose
VSG	Velocidad de sedimentación globular
PCR	Proteína C reactiva
SUV _{max}	Maximum Standardized Uptake Value
ROC	Receiver-Operating Characteristic
ITAS	Indian Takayasu Clinical Activity Score

RESUMEN

Antecedente. Una de las herramientas diagnósticas que son empleadas en la arteritis de Takayasu es el 18-FDG PET/CT.

Un nuevo índice clínico, ITAS2010 (Indian Takayasu Clinical Activity Score), ha sido recientemente validado para determinar el estado de actividad de la enfermedad; éste índice puede incluir los valores de VSG y PCR.

Objetivo. Explorar la concordancia entre 18-FDG PET/CT y el ITAS2010 para cuantificar la actividad de la arteritis de Takayasu.

Métodos. Se incluyeron para la revisión, los expedientes clínicos de los pacientes que contaban con la realización de un estudio 18-FDG PET/CT. Se reunió la información necesaria para llenar los índices ITAS2010 e ITAS.A. Se consideró una SUVmax de 2.1 como punto de corte entre actividad e inactividad por 18-FDG PET/CT. Se calculó el índice kappa con los puntos de corte para ITAS2010 de 2 y para ITAS.A de 4, los cuales fueron reportados previamente en la literatura. Como un ejercicio exploratorio, nosotros realizamos curvas ROC para detectar los nuevos puntos de corte para estos dos índices y posteriormente calculamos los nuevos índices kappa. Se consideró significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

Resultados. Se revisaron 31 expedientes clínicos, con la suficiente información para examinar ITAS2010 en 31 pacientes y en 29 pacientes para ITAS.A. No hubo concordancia entre 18-FDG PET/CT con ninguno de los dos índices clínicos. Sólo se observó una débil concordancia en ITAS.A con un nuevo punto de corte ($\text{kappa} = 0.364$, $p = 0.049$).

Conclusiones. No hubo concordancia entre 18-FDG PET/CT e ITAS 2010/ITAS.A. El diseño retrospectivo del estudio es la limitante más importante.

INTRODUCCIÓN

La arteritis de Takayasu es una vasculitis granulomatosa que afecta vasos de mediano y gran calibre, afectando primordialmente el arco aórtico y sus ramas. Su incidencia mundial es de 1-2 por 1 millón de habitantes, predominando en los asiáticos y en las mujeres menores de 40 años [1].

La fisiopatología de esta vasculitis aún está mal definida, pero se sabe que un mecanismo importante en la generación del daño está dado por una respuesta celular por parte de linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas, ocasionando lesiones estenóticas y aneurismáticas en los vasos afectados [2].

Los síntomas dependerán del territorio afectado y estarán dados por isquemia.

Una de las herramientas diagnósticas que se emplean en la arteritis de Takayasu es la tomografía por emisión de positrones/tomografía axial computarizada (PET/CT) [3].

Hasta el momento no hay un instrumento validado para determinar la actividad de la enfermedad. Algunos estudios han analizado el uso del PET/CT para la determinación de la actividad de la arteritis, pero estos estudios han sido con un número pequeño de pacientes, con inclusión también de pacientes con otras enfermedades reumáticas (como arteritis de células gigantes) y sin tener una definición clara de actividad [4].

Por otro lado, los criterios clínicos de actividad toman en cuenta un número limitado de manifestaciones junto con niveles séricos de reactantes de fase aguda, los cuales en muchos de los casos, no reflejan la actividad inflamatoria de la arteritis [5].

Una nueva herramienta clínica, el ITAS2010 (Indian Takayasu Clinical Activity Score), ha sido validada recientemente como un índice para determinar la actividad o inactividad de la arteritis de Takayasu en población india [5].

MARCO TEÓRICO

La arteritis de Takayasu es una vasculitis crónica, granulomatosa, de medianos y grandes vasos, de etiología desconocida [1]. Fue descrita por primera vez por Mikito Takayasu, profesor de Oftalmología en la Universidad de Kanazawa, Japón, en 1908. [6]. Las mujeres son las más frecuentemente afectadas hasta en un 80-90% de los casos, con un inicio de la enfermedad entre los 10-40 años [7], pero hasta el 20% de los casos se diagnostican en menores de 19 años [8]. La enfermedad tiene una distribución global, pero se ha encontrado una mayor prevalencia en asiáticos y en mexicanos [9]. La incidencia mundial oscila entre 1-2 casos por millón de habitantes [10].

Algunos antígenos del complejo principal de histocompatibilidad que se han relacionado con la arteritis de Takayasu como HLA-Bw52 y HLA-B39.2, sugieren una asociación inmunogenética [11]. HLA-w52 parece estar asociado con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y pero pronóstico [12].

La enfermedad afecta sobretodo a la aorta y a sus ramas principales (60-90%). Las lesiones vasculares iniciales frecuentemente ocurren en la arteria subclavia izquierda; pero conforme la enfermedad avanza, hay involucro de arterias carótidas, vertebrales, aorta abdominal y pulmonares [13]. El proceso inflamatorio causa engrosamiento de la pared de las arterias afectadas [14].

PATOGÉNESIS

La patogénesis de la arteritis de Takayasu es poco comprendida. Se piensa que la inmunidad celular es uno de los principales mecanismos para el desarrollo de la enfermedad [15].

El proceso inflamatorio inicia en la *vasa vasorum* y en la unión de la media con la adventicia. Mediante estudios histopatológicos, se ha encontrado que la inflamación activa está dada por la presencia de un infiltrado de células mononucleares, predominantemente linfocitos, histiocitos, macrófagos y células plasmáticas [16]. Células gigantes y granulomas se pueden observar en la media de las arterias afectadas. La destrucción de la lámina elástica y la capa muscular pueden llevar a la formación de aneurismas. Por otro lado, la inflamación progresiva y la fibrosis, principalmente de la adventicia, además de la proliferación de la íntima, la formación de trombos y la neovascularización en la unión de la media-íntima, llevan a la obstrucción de la luz vascular [2, 17].

La formación de granulomas está dada por los linfocitos CD4+ Th1, mediante la vía del IFN-alfa. Esta vía también es responsable de la formación de células gigantes y de la activación de los macrófagos, con la consiguiente liberación de factor de crecimiento del endotelio vascular y factor de crecimiento derivado de las plaquetas [18]. Se ha observado un incremento en el número de linfocitos T circulantes, sensibilizados a antígenos aórticos y de naturaleza oligoclonal que apoyan a una proliferación inducida por antígeno [1].

Interleucina 6, que es liberada por macrófagos activos, linfocitos T y tejido aórtico, estimula la citotoxicidad de los linfocitos T y activa células B y NK [19].

Pacientes con arteritis de Takayasu, tienen concentraciones séricas elevadas de TNF-alfa, INF-gamma, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, RANTES, IL-8, MMP-2, MMP-3 y MMP-9 [20].

En algunos estudios, se han encontrado anticuerpos contra células endoteliales, aumento en la E-selectina soluble y en la trombomodulina [21]. Estos anticuerpos anti-células endoteliales están

relacionados con disfunción vascular, producción de citocinas y apoptosis [22].

También se ha visto una prevalencia más alta de anticuerpos anticardiolipina, anti-beta 2-glicoproteína y anti-anexina V; estos últimos, se relacionan con inducción de apoptosis en células endoteliales y están presentes hasta en el 35% de los pacientes con arteritis de Takayasu [23, 24].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas constitucionales son comunes al inicio de la enfermedad e incluyen fatiga, pérdida de peso y fiebre. Estas manifestaciones representan los efectos sistémicos de las citocinas, particularmente interleucina 6, que son producidas en áreas de inflamación activa [25].

Los síntomas vasculares son poco frecuentes en etapas tempranas. A medida que la enfermedad progresa, aparecen síntomas de involucro vascular como disminución en la temperatura de las extremidades, claudicación, síncope, vértigo, hipotensión ortostática, eventos vasculares cerebrales, cefalea, convulsiones, demencia, amaurosis fugaz, retinopatía, dolor abdominal, diarrea, hemorragia gastrointestinal, angina, infarto agudo de miocardio, úlceras cutáneas, hipertensión reno-vascular [8, 26, 27].

Otros síntomas que no se explican por la afectación vascular son: artralgias y mialgias en la mitad de los pacientes, eritema nodoso, pioderma gangrenoso [8].

Las arterias pulmonares se afectan en el 50% de los casos, lo que puede provocar dolor torácico, disnea, hemoptisis e hipertensión pulmonar [8].

Dentro de los hallazgos clínicos podemos encontrar: hipertensión, disminución de la tensión arterial en una o varias extremidades, con una diferencia que supera los 10 mmHg, disminución de los pulsos arteriales, signos de insuficiencia aórtica; se puede encontrar sinovitis en grandes articulaciones (carpo, rodillas) [8].

La fase sistémica temprana previa a la pérdida de pulsos que se caracteriza por síntomas constitucionales, puede remitir espontáneamente en un lapso de 3 meses o puede progresar de manera insidiosa en meses o años hacia la fase crónica en donde predominan los síntomas vasculares [28].

Se han descrito diversas asociaciones de arteritis de Takayasu con otras enfermedades autoinmunes como: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondiloartritis, enfermedad inflamatoria intestinal, uveitis, sarcoidosis, granulomatosis con poliangitis, amiloidosis, policondritis recidivante, síndrome de Cogan y sordera sensorineural [1].

ESTUDIOS DE LABORATORIO

En la analítica, los hallazgos son inespecíficos como anemia de la enfermedad crónica, elevación de VSG y PCR e hipoalbuminemia [29].

ESTUDIOS DE IMAGEN

Arteriografía: se considera el estándar de oro para el diagnóstico de arteritis de Takayasu (1). Las anomalías principales son áreas de estenosis con algunas áreas de dilatación de la pared arterial, estas lesiones se desarrollan de manera simétrica e involucran a la aorta de manera continua; la circulación colateral es prominente. Este método diagnóstico permite la realización de intervenciones terapéuticas (angioplastia, colocación de stent) [30].

Una de las desventajas de la arteriografía es que detecta únicamente las anomalías de la luz de los vasos y no las anomalías en la pared vascular, que es uno de los signos más tempranos en el involucro de la arteritis de Takayasu [31].

Tomografía computarizada/resonancia magnética: demuestran áreas de oclusión total o de disminución de la luz arterial, que se acompañan de engrosamiento en la pared del vaso [32].

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

El Colegio Americano de Reumatología ha desarrollado los siguientes criterios de clasificación [33]:

- Edad < 40 años al inicio de la enfermedad
- Claudicación de extremidades
- Disminución del pulso en una o ambas arterias braquiales
- Diferencia de al menos 10 mmHg de la presión sistólica en brazos
- Soplo en una o ambas arterias subclavas o en la aorta abdominal

- Oclusiones o estrechamientos arteriográficos en aorta, sus ramas principales o arterias de gran calibre no debidas a aterosclerosis, displasia fibromuscular u otras causas.

Un paciente se clasifica como portador de arteritis de Takayasu si cumple 3 de los 6 criterios, teniendo una sensibilidad de 90.5% y una especificidad de 97.8%.

El diagnóstico temprano es difícil de realizar debido a que los síntomas en etapas iniciales son inespecíficos. Dentro de los diagnósticos diferenciales hay que tener en cuenta: sífilis, tuberculosis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondiloartritis, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Behçet, displasia fibromuscular, ergotamina, síndrome de Ehlers Danlos, síndrome de Marfan, arteritis de células gigantes, granulomatosis con poliangeitis, enfermedad por IgG4 y neurofibromatosis [1, 34].

PRONÓSTICO

La arteritis de Takayasu se caracteriza por un curso fluctuante, con fases de actividad y remisión [35]. Aproximadamente en el 20% de los pacientes la enfermedad se autolimita. La mortalidad, que va de 3-15%, está dada por la gravedad y el daño del involucro vascular [36].

El concepto de remisión no está claro y es difícil definir una fase de inactividad. En un estudio, el 61% de los pacientes que se pensaba que se encontraban en remisión, tuvieron anomalías en las angiografías seriadas; aunando a esto, 4 biopsias arteriales de 9 que se realizaron en pacientes en remisión clínica, mostraron datos de actividad vasculítica [37].

TRATAMIENTO

La baja incidencia de la enfermedad dificulta la realización de estudios clínicos aleatorizados, por lo que las decisiones en el tratamiento son guiadas por estudios observacionales y opiniones de experto [37].

Glucocorticoides. Generalmente se utilizan a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente, durante un mes o hasta que los síntomas de actividad desaparezcan y los reactantes de fase aguda vuelvan a rangos normales. La dosis de prednisona se reduce 5 mg cada semana hasta llegar a 20 mg/día. Si ocurre una recaída, se aumenta la prednisona 10 mg a la última dosis efectiva [1].

Inmunosupresores. Se inician junto con los glucocorticoides para prevenir las recaídas y como ahorradores de glucocorticoides. Debido a la falta de estudios clínicos aleatorizados, ninguno de los inmunosupresores se considera más efectivo que otro. Se puede utilizar metotrexato paulatinamente hasta llegar a una dosis máxima de 25 mg/semana. Otro inmunosupresor comúnmente utilizado es azatioprina, a una dosis máxima de 2 mg/kg/día; este fármaco se prefiere durante el embarazo o en caso de que la paciente desee embarazarse. Otros inmunosupresores que se pueden utilizar son ciclofosfamida, micofenolato de mofetil, tacrolimus y leflunomida [1].

Biológicos. La evidencia de su implementación es menor; se han utilizado inhibidores de TNF (infliximab, etanercept), rituximab y tocilizumab [1].

Otros tratamientos no farmacológicos que son de utilidad en el manejo de los pacientes con arteritis de Takayasu son los vasculares, como angioplastia percutánea, colocación de stent y cirugía de revascularización.

ÍNDICES DE ACTIVIDAD

La falta de un estándar de oro para determinar la actividad de la enfermedad, resulta en un reto para desarrollar herramientas que ayuden en establecer el estado de la arteritis de Takayasu. Hasta el momento no hay un instrumento clínico que pueda cuantificar el grado de actividad de la arteritis de Takayasu y que pueda ser utilizado como una ayuda en las decisiones terapéuticas [5].

Los criterios más comúnmente utilizados para definir la actividad de la enfermedad, son los que se desarrollaron por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, que toman en cuenta la presencia de síntomas constitucionales, nuevos soplos, elevación de reactantes de fase aguda y nuevos cambios angiográficos [8].

Algunos estudios han utilizado el Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) como herramienta para la valoración de actividad en Takayasu, sin embargo, las diferencias en el involucro orgánico entre las vasculitis de pequeños vasos y las de grandes vasos, hacen que esta herramienta sea inadecuada para este propósito [38].

DEI.Tak

El DEI.Tak (Disease Extent Index for Takayasu's arteritis) fue desarrollado para el seguimiento de la arteritis de Takayasu a partir del BVAS, tomando en cuenta únicamente características clínicas, sin contemplar estudios de imagen [39].

De manera basal, se reclutaron 145 pacientes para la detección de daño y posteriormente 105 paciente durante el seguimiento, en donde se incluyeron todos los síntomas nuevos o que hubieran empeorado dentro de un lapso de 6 meses. Los ítems correspondientes al involucro de grandes vasos se les otorgó un mayor puntaje en comparación con los ítems generales. Este índice fue comparado con la Valoración Global del Médico, los reactantes de fase aguda y los criterios de actividad de los Institutos Nacionales de Salud. Se observó una débil correlación entre la VSG y el DEI.Tak ($r = 0.17$; $p = 0.05$); la concordancia entre los criterios de actividad de los Institutos Nacionales de Salud y el test fue de 94% ($k = 40.85$) [39].

La capacidad discriminatoria del instrumento entre actividad y daño no fue alta y la concordancia con la Valoración Global del Médico fue moderada (68%). La ventaja de este test es que se facilita la inclusión de cualquier involucro a órgano mayor. Pero la gran cantidad de preguntas que conforman el cuestionario hace que pierda especificidad [39].

ITAS2010 e ITAS.A

El Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010), realizado en el 2013, detecta de una manera cuantitativa, la actividad nueva en Takayasu. Fue combinado con la determinación de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) en ITAS.A para valorar si esto proporcionaba un mayor

entendimiento del estado de la enfermedad [5]. ITAS2010, fue derivado de DEI.Tak. El contenido de ITAS fue evaluado en grupos de trabajo con casos impresos y con pacientes [5].

Se seleccionaron mediante consenso 7 ítems que fueron ponderados con 2 puntos (5 ítems del sistema cardiovascular, además de evento vascular cerebral e hipertensión), mientras que el resto de los ítems se ponderó con 1 punto, para dar un puntaje máximo de 51 puntos [5].

Para valorar la validez convergente en ausencia de un estándar de oro, ITAS se comparó con BVAS y con la Valoración Global del Médico [5].

El formato final de ITAS2010, contiene 44 ítems distribuidos en 6 grupos de acuerdo al órgano/sistema afectado. El sistema cardiovascular es el grupo más importante, con 33 ítems. Sólo los nuevos ítems (con inicio o empeoramiento los 3 meses previos a la evaluación) son tomados en cuenta para la realización del test; sin embargo, durante la primera evaluación del paciente, todos los ítems presentes son tomados en cuenta, sin importar la duración de los mismos [5].

La correlación de ITAS2010 con la Valoración Global del Médico fue de $r = 0.502$, $p < 0.05$. Mientras que la correlación con BVAS fue $r = 0.578$, $p < 0.05$. La VSG mostró una débil correlación ($r = 0.218$, $p < 0.01$) y no se observó correlación con la PCR ($r = 0.177$, $p < 0.12$) [5].

En el estudio original, los autores sugieren un punto de corte en ITAS.A de 4 para diferenciar entre pacientes activos y inactivos (un puntaje de 5 indicaría enfermedad activa); mientras que para ITAS2010, el punto de corte lo determinaron en 2 [5].

El desempeño de ITAS.A fue similar al de ITAS2010, únicamente que ITAS.A permaneció elevado aún después de la aparición de la respuesta clínica [5].

La utilidad clínica de ITAS2010, se puede observar en su reproducibilidad y en su sensibilidad al cambio, en situaciones en donde se requieren valoraciones repetitivas del estado de

la enfermedad y en donde los costos de los estudios de imagen son limitantes. Ayuda a médicos poco familiarizados con la arteritis en coleccionar la información clínica necesaria y relevante para tomar una decisión terapéutica [5].

ITAS2010 fue un intento para desarrollar un índice de actividad para Takayasu. Éste índice evalúa características clínicas de reciente aparición (3 meses). ITAS2010 tiene buena correlación interevaluador, pero la validez convergente cuando se compara con la Valoración Global del Médico es baja para la evaluación inicial. El principal medio para la evaluación de ITAS2010 es la exploración física. En un estudio se compararon los hallazgos en la exploración física y los obtenidos en los estudios de imagen; las anomalías en la exploración física tuvieron una pobre sensibilidad (14-50%); al menos un 30% de las lesiones detectadas por angiografía no fueron detectadas por exploración física. Por lo que la evaluación clínica sólo forma una parte dentro de la evaluación integral en los pacientes con arteritis de Takayasu [40, 41].

BIOMARCADORES

La medición de reactantes de fase aguda es una actividad común para la valoración del estado de actividad de la arteritis de Takayasu, a pesar de que es bien conocida su falta de sensibilidad y especificidad para la monitorización de la enfermedad [42].

Se han investigado algunas sustancias en suero como anticuerpos anti-células endoteliales, células endoteliales circulantes, factor de crecimiento vascular del endotelio, IL-6, IL-8, IL-18, MMP-9 y algunas adipocinas como marcadores de la actividad de la enfermedad, pero los resultados han sido inconclusos [40].

ESTUDIOS DE IMAGEN PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD

El uso de las imágenes radiológicas para determinar estenosis, oclusiones y aneurismas arteriales, es crítico para la valoración de la arteritis de Takayasu [40].

Sin embargo, la validez y la utilidad de la resonancia magnética y del PET/CT para determinar el grado de inflamación y por consiguiente la actividad de la enfermedad continúan mostrando controversias [43]. Se ha visto que aproximadamente el 50% de los pacientes en remisión clínica, tiene cambios compatibles con actividad mediante estos dos métodos [39].

Además, la exposición a grandes cantidades de radiación y a contraste iónico limitan el seguimiento rutinario con tomografía computarizada; por otra parte el alto costo y la poca disponibilidad de la resonancia magnética dificultan su uso [37].

En un estudio, se propuso la utilización de un índice cuantitativo utilizando ultrasonido Doppler color para determinar la actividad de la arteritis de Takayasu, basado en la presencia de estenosis y alteraciones en los patrones de flujo en 19 sitios vasculares. Se observó una alta correlación entre la angiografía y los índices de ultrasonido, pero los vasos intratorácicos, que son los más comúnmente afectados en la arteritis, fueron difíciles de visualizar y produjeron valores kappa bajos [44].

18-FDG PET/CT

El PET/CT ha sido usado en el ámbito oncológico desde la década de 1970 [45]. Es una técnica de imagen nuclear que utiliza glucosa marcada con flúor-18, la cual emite positrones. Una

vez dentro de las células, FDG es fosforilada a FDG-6 fosfato, esta molécula no puede entrar en otros ciclos de glucólisis por lo que se acumula dentro de las células. La emisión de positrones es captada mediante un escáner y la señal obtenida refleja un incremento en el metabolismo de la célula [45].

En vasculitis, hay un gran infiltrado leucocitario en la pared de los vasos sanguíneos, lo que corresponde con daño y aumento en el metabolismo tisular, de ahí la base para el uso de esta técnica de imagen en vasculitis [45].

En las vasculitis de grandes vasos, la intensidad de la captación de FDG, es valorada en diferentes territorios vasculares. Las imágenes pueden ser interpretadas usando métodos cualitativos o semicuantitativos. No hay una definición estándar de inflamación vascular [46].

Meller et al. describió una escala para clasificar la intensidad de la captación de FDG: no captación (grado 0), captación menor que la del hígado (grado 1), captación similar a la del hígado (grado 2) y captación mayor que la del hígado (grado 3). Los grados 2 y 3 son relativamente específicos de vasculitis [47].

Otro método utilizado es el valor máximo estandarizado de captación (SUVmax: maximum standardized uptake value), el cual ha resultado útil en la determinación de la actividad de la arteritis de Takayasu, con buenas sensibilidad y especificidad [48].

Algunas de las limitaciones de esta técnica son que la captación vascular de FDG no es específica de vasculitis (puede ser vista también en aterosclerosis), únicamente puede detectar inflamación en vasos con un diámetro mayor a 4 mm (algunos equipos actuales pueden detectar a

partir de 2.5 mm) y la persistencia de la captación después del tratamiento que puede deberse a aterosclerosis, actividad persistente de la enfermedad o cambios debidos a daño [49].

PET/CT es la técnica más sensible y específica para la detección del involucro vascular en etapas tempranas de la enfermedad; Webb et al. describió una sensibilidad de 92% con una especificidad de 100% [50]. Sin embargo, en el seguimiento de los pacientes, ha mostrado poca correlación entre los síntomas y el nivel de captación de glucosa en fases de actividad inflamatoria y fases de remisión [51].

Meller et al, reportó que PET/CT es más confiable que la resonancia magnética para la monitorización de la actividad de la enfermedad durante la terapia inmunosupresora. Además, las unidades SUVmax incrementan conforme incrementa la actividad inflamatoria, por lo que éstas unidades pueden servir como un marcador cuantitativo [47].

En un estudio, Tezuka et al. determinó que el punto de corte SUVmax de 2.1 tenía una sensibilidad de 92.6%, especificidad de 91.7%, valor predictivo positivo de 96.2% y valor predictivo negativo de 84.6% para la determinación de actividad en arteritis de Takayasu en 39 pacientes y 40 controles. Las unidades SUVmax fueron mayores en los pacientes sin tratamiento y en las recaídas que en los pacientes con enfermedad estable. Realizó también correlaciones con PCR y VSG encontrando una $r = 0.646$, $p < 0.001$ para PCR y una $r = 0.378$, $p = 0.018$ para VSG. Estos resultados apoyan el concepto de que las unidades SUVmax proveen una medición aceptable para la determinación del estado de actividad de la arteritis de Takayasu. Tezuka concluye que PET/CT es de gran ayuda para el diagnóstico y para la detección de recurrencias en arteritis de Takayasu, pero no así para el seguimiento rutinario; además, que las unidades SUVmax son superiores a los reactantes de fase aguda para valorar la actividad en Takayasu [52].

Por otro lado, Lee et al, correlacionó las unidades SUVmax con los criterios de actividad de los Institutos Nacionales de Salud y los reactantes de fase aguda encontrando una asociación significativa con los criterios clínicos ($p=0.008$), una asociación para VSG $r = 0.360$, $p= 0.026$, mientras que para PCR $r = 0.355$, $p = 0.031$ en un estudio retrospectivo de 38 pacientes [53].

JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento, no hay herramientas clínicas, de laboratorio o estudios de imagen validados para determinar de manera contundente la actividad de la arteritis de Takayasu y de esta manera poder dirigir el abordaje terapéutico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la concordancia entre los resultados del 18-FDG PET/CT y la herramienta clínica ITAS2010 para la determinación de la actividad en la arteritis de Takayasu?

MATERIAL Y MÉTODOS

OBJETIVO PRIMARIO: Explorar la concordancia entre 18-FDG PET/CT e ITAS2010 para medir la actividad de la arteritis de Takayasu en una cohorte retrospectiva.

OBJETIVOS SECUNDARIOS: Explorar la concordancia entre 18-FDG PET/CT e ITAS-A para medir la actividad de la arteritis de Takayasu en una cohorte retrospectiva. Explorar la correlación de las unidades SUVmax con el ITAS2010.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Cohorte retrospectiva.

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Población objetivo: pacientes con diagnóstico de arteritis de Takayasu.

Población elegible: pacientes con diagnóstico de arteritis de Takayasu que acuden al Departamento de Reumatología e Inmunología y que cuentan con 18-FDG PET/CT.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: pacientes con diagnóstico de arteritis de Takayasu, ambos géneros, cualquier edad, con 18-FDG PET/CT en algún momento de su evolución clínica ya sea como diagnóstico o como seguimiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: falta de 18-FDG PET/CT.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN: expedientes incompletos.

DEFINICIÓN DE VARIABLES: Características demográficas: edad, sexo. Parámetros clínicos: síntomas, sitios de afectación. Parámetros bioquímicos: VSG, PCR. Métodos de imagen: 18-FDG PET/CT.

TAMAÑO MUESTRAL: Se incluirán a todos los pacientes con Takayasu y 18-FDG PET/CT por el carácter exploratorio del estudio.

PROCEDIMIENTOS: se obtuvieron los reportes de 18-FDG PET/CT de pacientes con artritis de Takayasu. Se buscaron los expedientes clínicos de los pacientes a los que se les realizó

este estudio de imagen y se obtuvieron los datos necesarios para el llenado del test ITAS2010/ITAS.A. Estos datos fueron capturados en hojas de recolección (Figura 1) y vaciados en una base de datos.

TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: ITAS2010 / ITAS-A (figura 1).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de normalidad se realizó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se expresaron en medias y desviaciones estándar para variables cuantitativas y proporciones para variables cualitativas. Para explorar la concordancia se calculó el índice de Kappa. Se consideró un valor de p menor de 0.05 como estadísticamente significativo.

La paquetería estadística utilizada IBM SPSS V21.0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el artículo 96 de la Ley General de Salud, este estudio se cataloga como de riesgo nulo para los participantes, ya que no involucra procedimientos que pongan en peligro la salud de los mismos, además de que podrá contribuir a la solución de problemas de salud. De acuerdo al reglamento de dicha ley en materia de investigación con seres humanos, en sus artículos 14 y 17, el presente proyecto no presenta riesgo. Los datos serán tratados de forma confidencial sin hacer mención del nombre o códigos en particular tanto para identificación de pacientes como de médicos que hayan tratado a los pacientes. Este proyecto es parte del protocolo aprobado con número 068-2011.

RESULTADOS

Se obtuvieron los reportes de 18-FDG PET/CT de 36 pacientes, de los cuales se eliminaron 5 debido a la falta de expediente clínico. De los pacientes restantes, se pudo obtener la información suficiente para examinar ITAS2010 en 31 pacientes y en 29 pacientes para ITAS.A.

De los 31 casos, 27 casos (87%) fueron mujeres; la edad promedio de la muestra fue de 29.5 años (rango 5-64 años). El 74% de los pacientes se catalogó como Numano V.

Dentro de la afectación clínica dada por el ITAS, el 22.5% (7 casos) tuvieron manifestaciones sistémicas; hubo afectación renal en el 22.5% (7 casos); afectación del sistema nervioso central en el 19.3% (6 casos); afectación cardiovascular en el 61.2% (19 casos) (gráficas 1, 2 y 3).

En cuanto a la valoración de actividad por parte del médico, únicamente en 17 casos (54.8%) se logró documentar esta variable en el expediente clínico. De estos 17 casos, el médico catalogó como activos a 10.

Se examinó ITAS2010 en los 31 casos, de los cuales 19 de ellos (61.3%) resultaron con actividad de la enfermedad.

De los 29 casos en los que se logró obtener la información suficiente para la realización de ITAS.A, 13 casos (44.8%) resultaron con actividad de la arteritis de Takayasu.

En cuanto al 18-FDG PET/CT, utilizando el corte propuesto por Tezuka, et al (≥ 2.1 SUVmax), el 54.8% (17 casos) tuvieron actividad de la enfermedad.

No hubo concordancia entre 18-FDG PET/CT con ninguno de los dos índices clínicos.

Se exploró la concordancia entre el juicio médico y 18-FDG PET/CT en 17 pacientes y se encontró una kappa de 0.029, con una $p = 0.906$ (tablas 1 y 2).

En el ejercicio exploratorio de ITAS2010 (con el punto de corte reportado en la literatura de 2) y 18-FDG PET/CT, no encontramos concordancia en los 31 pacientes analizados, kappa = 0.152, $p = 0.372$ (tablas 3 y 4).

Analizando la concordancia en los 28 pacientes de ITAS.A, tomando un punto de corte de 4, como establecido en el estudio original y 18-FDG PET/CT, obtuvimos una kappa de 0.282, sin tener una significancia estadística, $p = 0.136$ (tablas 5 y 6).

Debido a que no encontramos concordancia con los puntos de corte establecidos en la literatura para los ITAS, buscamos nuestros puntos de corte mediante curvas ROC, obteniendo para ITAS.A un área bajo la curva de 0.692 y para el ITAS2010 un área bajo de la curva de 0.672 aunque no alcanzaron significancia estadística (gráfica 4, tabla 7).

Se buscó el punto de corte más cercano para la sensibilidad y el inverso de la sensibilidad, el cual permitió decidir el nuevo punto de corte para la población mexicana, resultando en una débil concordancia en ITAS.A con un nuevo punto de corte de 3.5, obteniendo una kappa de 0.364, $p=0.049$ (tablas 8 y 9).

CONCLUSIONES

Con los puntos de corte reportados para población india, no hubo concordancia entre 18-FDG PET/CT con ninguno de los dos índices clínicos en nuestros pacientes.

En este estudio sólo se observó una débil concordancia en ITAS.A cuando se genera un nuevo punto de corte para población mexicana ($\kappa = 0.364$, $p = 0.049$).

DISCUSIÓN

La arteritis de Takayasu es una vasculitis crónica, granulomatosa, de medianos y grandes vasos, de etiología desconocida [1]. Las mujeres son las más frecuentemente afectadas hasta en un 80-90% de los casos, con un inicio de la enfermedad entre los 10-40 años [7].

En México, como en algunos países asiáticos, la incidencia de la enfermedad es mayor que en el resto del mundo [7].

La enfermedad afecta sobretodo a la aorta y a sus ramas principales (60-90%), las lesiones iniciales más frecuentes ocurren en la arteria subclavia izquierda; pero con la evolución de la enfermedad, hay afectación en otros territorios vasculares [13].

La patogénesis de la arteritis de Takayasu aún no se tiene muy clara, pero el papel de la inmunidad celular es preponderante [15].

Dentro del abordaje diagnóstico para esta entidad, se toman en cuenta los datos clínicos y los estudios de imagen; los estudios de laboratorio son inespecíficos y no son considerados para establecer el diagnóstico. Los criterios del Colegio Americano de Reumatología pueden ser de utilidad al momento del diagnóstico.

Durante la monitorización de la arteritis, tenemos algunas herramientas que nos pueden orientar acerca de si la enfermedad está activa o inactiva. Tal es el caso de los criterios de los Institutos Nacionales de Salud, que son los más frecuentemente utilizados. La limitante de estos criterios es que no toman en cuenta la gran variedad de manifestaciones clínicas de la artritis de Takayasu.

Se han hecho esfuerzos para elaborar un índice que involucre las manifestaciones más comunes de la arteritis de Takayasu y pueda brindar una mejor idea acerca del estado de actividad. Estos esfuerzos han resultado primero en la realización de DEI.Tak que resultó tener una capacidad discriminatoria pobre entre daño y actividad y una poca concordancia con la Valoración Global del Médico, por lo que este índice no ha sido adecuado para orientar al médico en las decisiones terapéuticas.

Otra herramienta clínica que se ha derivado de estos esfuerzo es el ITAS2010 e ITAS.A, que fueron validados en una población de India. Estos índices se basan en las manifestaciones clínicas recientes, lo que está orientado a detectar actividad y en el caso de ITAS.A también se toman en cuenta los reactantes de fase aguda, que como sabemos, no tiene buena correlación con el estado de actividad de la arteritis de Takayasu. La ventaja de estos índices es que no requieren para su elaboración de estudios de imagen, los cuales, en regiones con recursos económicos limitados, resultan poco factibles de realizar periódicamente para el seguimiento de estos pacientes. Otra de las ventajas de estos índices es su fácil reproducibilidad y su sensibilidad al cambio, lo que resulta en una fácil implementación en servicios de salud con poco tiempo para la atención del paciente; además ayuda a médicos poco familiarizados con esta enfermedad a tener una visión más integral y así ayudar a la toma de decisiones terapéuticas.

A pesar de esto, estos índices no han sido validados en otras poblaciones, se han descrito bajas concordancias con la Valoración Global del Médico y al estar basados en hallazgos clínicos pierden sensibilidad en comparación con los estudios de imagen.

Dentro de los estudios de imagen, hay controversia en la literatura acerca de la utilidad de cada uno, específicamente en lo referente al estado de actividad de la enfermedad. La angiografía que se considera el estándar de oro para el diagnóstico de la arteritis de Takayasu, provee poca

información acerca de la actividad, debido a que las alteraciones vasculares que detecta se pueden deber a daño y no propiamente a inflamación.

Recientemente, el 18-FDG PET/CT se ha utilizado como método para la valoración del estado de la enfermedad; sin embargo, no hay consenso en la forma en que se deban reportar los resultados y por consiguiente no hay una definición precisa de inflamación vascular. Algunas de las limitaciones que presenta esta técnica de imagen es el alto costo, la poca disponibilidad, la inespecificidad en la captación vascular y el hecho de que los vasos que tienen daño también pueden presentar una captación elevada, dando una falsa impresión de actividad.

Hasta el momento, sólo tenemos conocimiento de un estudio realizado por Lee et al en donde se correlacionó el 18-FDG PET/CT (subunidades SUVmax) con los criterios de actividad de los Institutos Nacionales de Salud y los reactantes de fase aguda, obteniendo poca asociación con los síntomas clínicos, los reactantes de fase y el estudio de imagen.

En lo que respecta al nuevo índice de actividad, ITAS2010, no existe reportada en la literatura información acerca de su asociación con estudios de imagen, específicamente con 18-FDG PET/CT, de ahí la importancia de nuestro estudio.

La determinación de actividad en la arteritis de Takayasu es difícil de establecer; los criterios de los Institutos Nacionales de Salud son los que se utilizan comúnmente pero abarcan pocas manifestaciones de la arteritis; por otro lado, los nuevos índices clinimétricos aún no están validados en diversas poblaciones y tienen limitantes en cuanto a sensibilidad y correlación con otras herramientas como son los estudios de imagen y la Valoración Global del Médico. El 18-FDG

PET/CT se ha utilizado cada vez con mayor frecuencia para detectar el estado de actividad del Takayasu, con resultados prometedores en los estudios clínicos.

La intención de este trabajo fue valorar si el nuevo índice clínico, ITAS2010, es de utilidad para determinar la actividad de la arteritis de Takayasu en comparación con lo que actualmente se considera el estándar de oro para este respecto que es el 18-FDG PET/CT.

Encontramos que con los puntos de corte establecidos en la literatura para el ITAS y para el 18-FDG PET/CT, no hay correlación entre estas dos herramientas en una cohorte mexicana.

Una razón que puede contribuir a la magnitud débil de la concordancia es la diferencia en la extensión de la enfermedad de Takayasu entre la cohorte india (figura 2) y la cohorte mexicana. Aunque Misra en su reporte original no muestra la clasificación de sus pacientes de acuerdo a Numano, en nuestra cohorte de pacientes la mayoría de los casos se clasificaron como tipo V de acuerdo a los criterios de Numano publicados en 1994.

Dentro de las limitantes de este estudio están el diseño retrospectivo, el tamaño de la muestra, la falta de validación de ITAS2010 en población mexicana, además de que desconocemos si los puntos de corte en el 18-FDG PET/CT sean también válidos en nuestro medio.

Por parte del nuevo punto de corte que nosotros encontramos, el índice ITAS, tanto 2010 como A, no aceptan en su cálculo los puntos decimales, por lo que será conveniente e interesante realizar estudios futuros para la validación de esta herramienta clínica en población mexicana.

Determinar la actividad de la arteritis de Takayasu aún es un reto, no hay estudios de imagen confiables para determinar la actividad después del tratamiento inicial; es de gran importancia poder tener una herramienta válida y confiable para este fin, esto nos podrá ayudar a la toma de decisiones

terapéuticas; dado que en nuestro medio hay limitantes económicas y de disponibilidad para la realización de un estudio de imagen como 18-FDG PET/CT, el contar con una herramienta clínica como ITAS2010, podrá contribuir en gran medida a la monitorización y tratamiento de los pacientes con esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serra R, Butrico L, Fugetto F, et al. Updates in Pathophysiology, Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Ann Vasc Surg.* 2016; 35: 210-25
2. Nasu T. Takayasu's truncoarteritis. Pulseless disease or aortitis syndrome. *Acta Pathol Jpn* 1982; 32 Suppl 1:117-31.
3. Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, et al. Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:995-1000.
4. Soussan M, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET. A systematic literature review and meta-analysis. *Medicine.* 2015;14: e622-30.
5. Misra R, Danda D, Rajappa S, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52: 1795-801.
6. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41:103 – 6.
7. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J.* 1977; 93:94-103.
8. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994; 120:919-29.
9. Dabague J, Reyes PA. Takayasu arteritis in Mexico: a 38-year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol.* 1996; 54 Suppl:S103-9.
10. Richards BL, March L, Gabriel SE. Epidemiology of large-vessel vasculidities. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010; 24: 871-83.
11. Kimura A, Kitamura H, Date Y, Numano F. Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *Int J Cardiol.* 1996; 54 Suppl:S61-9.
12. Kasuya K, Hashimoto Y, Numenno F. Left ventricular dysfunction and HL A Bw52 antigen in Takayasu arteritis. *Heart Vessels. Suppl.* 1992; 7: 116-9.

13. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996; 54 Suppl:S155-63.
14. Sharma BK, Jain S, Sagar S. Systemic manifestations of Takayasu arteritis: the expanding spectrum. *Int J Cardiol.* 1996; 54 Suppl:S149-54.
15. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 2003; 349:160-9.
16. Fassbender HG. Pathology and pathobiology of rheumatic diseases, Second Edition, Springer-Verlag, Berlin. 2002; 11: 304.
17. Vaideeswar P, Deshpande JR. Pathology of Takayasu arteritis: A brief review. *Annals of Pediatric Cardiology.* 2013; 6: 52-8.
18. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, et al. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev.* 2011; 11: 61–7.
19. Deng J, Younge BR, Olshen RA, et al. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation.* 2010; 121: 906-15.
20. Mahajan N, Dhawan V, Mahmood S, et al. Extracellular matrix remodeling in Takayasu's arteritis: role of matrix metalloproteinases and adventitial inflammation. *Arch Med Res.* 2012; 43: 406-10.
21. Eichhorn J, Sima D, Thiele B, et al. Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Circulation.* 1996; 94:2396-401.
22. Chauhan SK, Tripathy NK, Nityanand S. Antigenic targets and pathogenicity of anti-aortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2326–33.
23. Uppal SS, Verma S. Analysis of the clinical profile, autoimmune phenomena and T cell subsets (cd4 and cd8) in Takayasu's arteritis: a hospital-based study. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(6 Suppl 32):S112-6.
24. Tripathy NK, Sinha N, Nityanand S. Anti-annexin V antibodies in Takayasu's arteritis: prevalence and relationship with disease activity. *Clin Exp Immunol.* 2003; 134: 360-4.

25. Noris M, Daina E, Gamba S, et al. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation*. 1999; 100:55-60.
26. Nakabayashi K, Kurata N, Nangi N, et al. Pulmonary artery involvement as first manifestation in three cases of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1996; 54 Suppl:S177-83.
27. Gulati A, Bagga A. Large vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 1037-48.
28. Sano K. Takayasu disease—pulseless disease. *Brain Nerve*. 2008; 60: 31– 35. Kerr GS. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995; 21:1041-58.
29. Kerr GS. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995; 21:1041-58.
30. Morrissey NJ, Goldman J, Fallon JT, et al. Endovascular aortic biopsy in the diagnosis of takayasu arteritis. *J Endovasc Ther* .2003; 10:136-40.
31. Schmidt WA. Imaging in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013; 27: 107-18.
32. Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16:31-7.
33. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1129-34.
34. Michel BA, Arend WP, Hunder GG. Clinical differentiation between giant cell (temporal) arteritis and Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 1996; 23:106-11.
35. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 3-10.
36. Alibaz–Oner F, Aydin SZ, Direskeneli H. Advances in the diagnosis, assessment and outcome of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol*. 2013; 32: 541–6.
37. Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu’s arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29 (1 Suppl 64):S86 – 91.

38. Direskeneli H, Aydin SZ, Kermani TA, et al. Development of outcome measures for large-vessel vasculitis for use in clinical trials: opportunities, challenges, and research agenda. *J Rheumatol* 2011; 38:1471 – 79.
39. Aydin S, Yilmaz N, Akar S, et al. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index- Takayasu. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 1889–93.
40. Aydin SZ, Merkel PA, Direskeneli H. Outcome measures for Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 27: 32-7.
41. Grayson PC, Tomasson G, Cuthbertson D, et al. Association of vascular physical examination findings and arteriographic lesions in large vessel vasculitis. *J Rheumatol* 2012; 39:303 – 9.
42. Mason JC. Takayasu arteritis: advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6:406–15.
43. Cheng Y, Lv N, Wang Z, et al. 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (1 Suppl 75):S22 – 27.
44. Sinha D, Mondal S, Nag A, et al. Development of a colour Doppler ultrasound & scoring system in patients of Takayasu's arteritis and its correlation with clinical activity score (ITAS 2010). *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 2196– 202.
45. Danve A, O'Dell J. The Role of 18F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scanning in the Diagnosis and Management of Systemic Vasculitis. *Int J Rheum Dis*. 2015; 18: 714-24.
46. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, et al. Repetitive 18F- fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum*. 2006; 55: 131–7.
47. Meller J, Strutz F, Siefker U et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30: 730–6.

48. Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T et al. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis: sensitive detection of recurrences. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 422–9.
49. Blockmans D, Bley T, Schmidt W. Imaging for large-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21: 19–28.
50. Webb M, Chambers A, AL-Nahhas A et al. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31: 627–34.
51. Arnaud L, Haroche J, Malek Z, et al. Is 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in takayasu arteritis? *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 1193–200.
52. Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T et al. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis: sensitive detection of recurrences. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 422–9.
53. Lee K, Cho A, Choi Y, et al. The Role of 18F-Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography in the Assessment of Disease Activity in Patients With Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 866-75.

ANEXOS

Recuento

		SUVcorte2.1		Total
		ActivoPET	InactivoPET	
JucioMedico	Actividad	6	4	10
	Inactivo	4	3	7
Total		10	7	17

Tabla 1.

Medidas simétricas

		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,029	,243	,118	,906
N de casos válidos		17			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

Tabla 2.

Recuento

		SUVcorte2.1		Total
		ActivoPET	InactivoPET	
ITAS2010corte1	Activo	12	9	21
	Inactivo	4	6	10
Total		16	15	31

Tabla 3.

Medidas simétricas

		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,152	,168	,893	,372
N de casos válidos		31			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

Tabla 4.

Tabla cruzada

Recuento

		SUVcorte2.1		Total
		ActivoPET	InactivoPET	
ITASAcorte4	Activo	8	5	13
	Inactivo	5	10	15
Total		13	15	28

Tabla 5.

Medidas simétricas

		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,282	,182	1,492	,136
N de casos válidos		28			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

Tabla 6.

Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
ITASA	,692	,102	,084	,493	,892
ITAS2010	,672	,103	,123	,469	,874

Tabla 7.

Tabla cruzada

Recuento

		SUVcorte2.1		Total
		ActivoPET	InactivoPET	
ITASAmx3.5	Activo	10	6	16
	Inactivo	3	9	12
Total		13	15	28

Tabla 8.

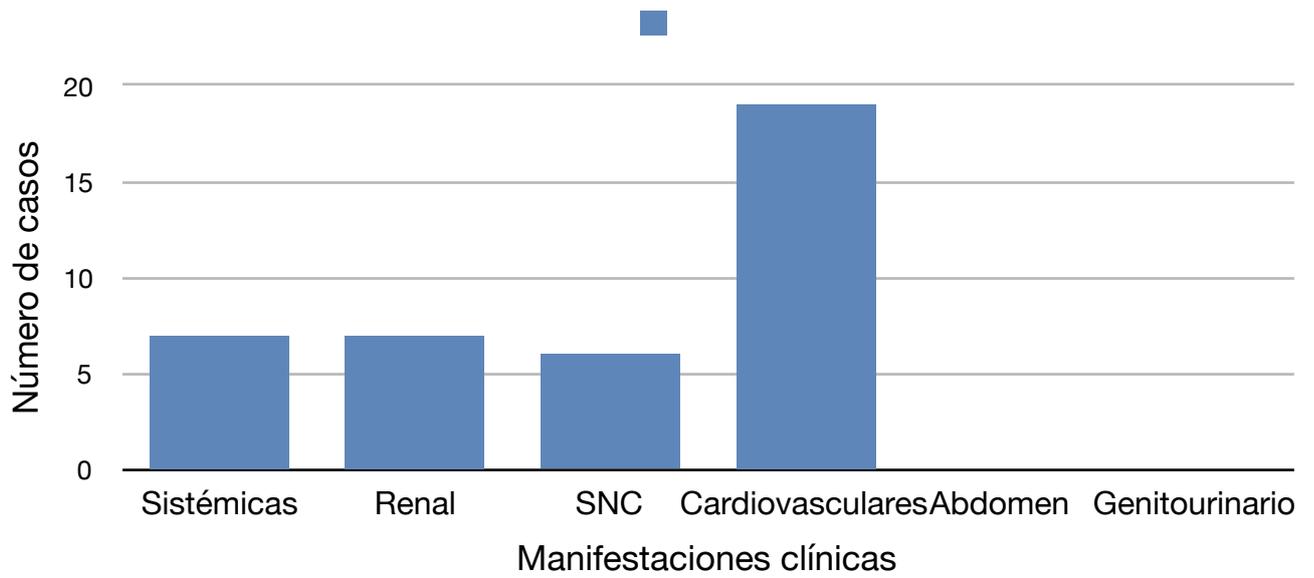
Medidas simétricas

		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,364	,171	1,969	,049
N de casos válidos		28			

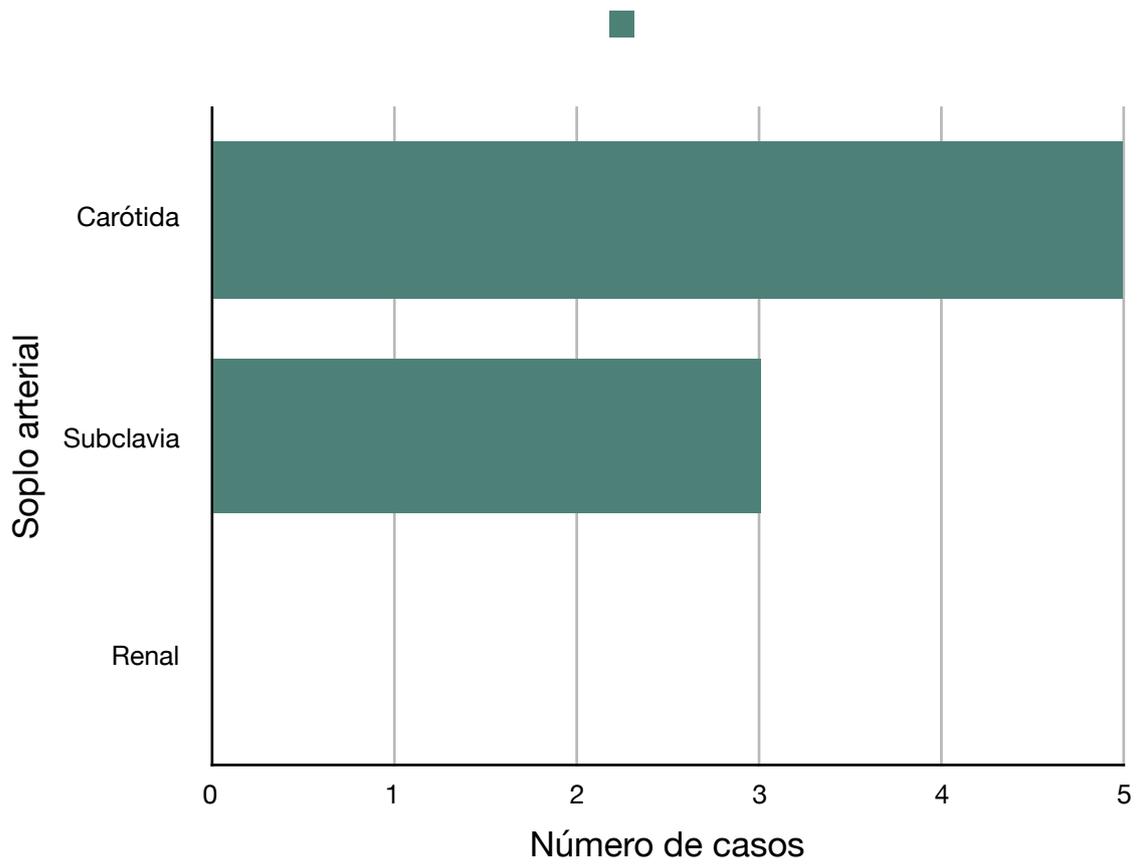
a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

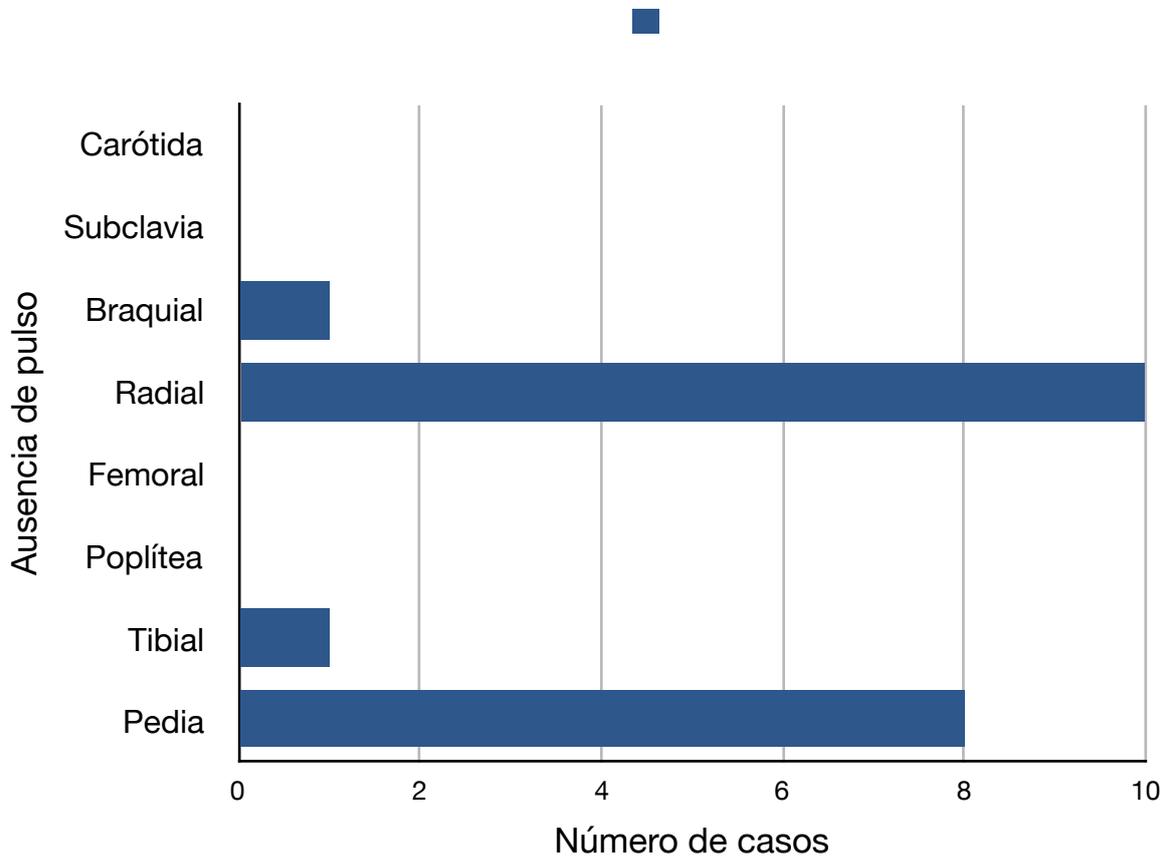
Tabla 9.



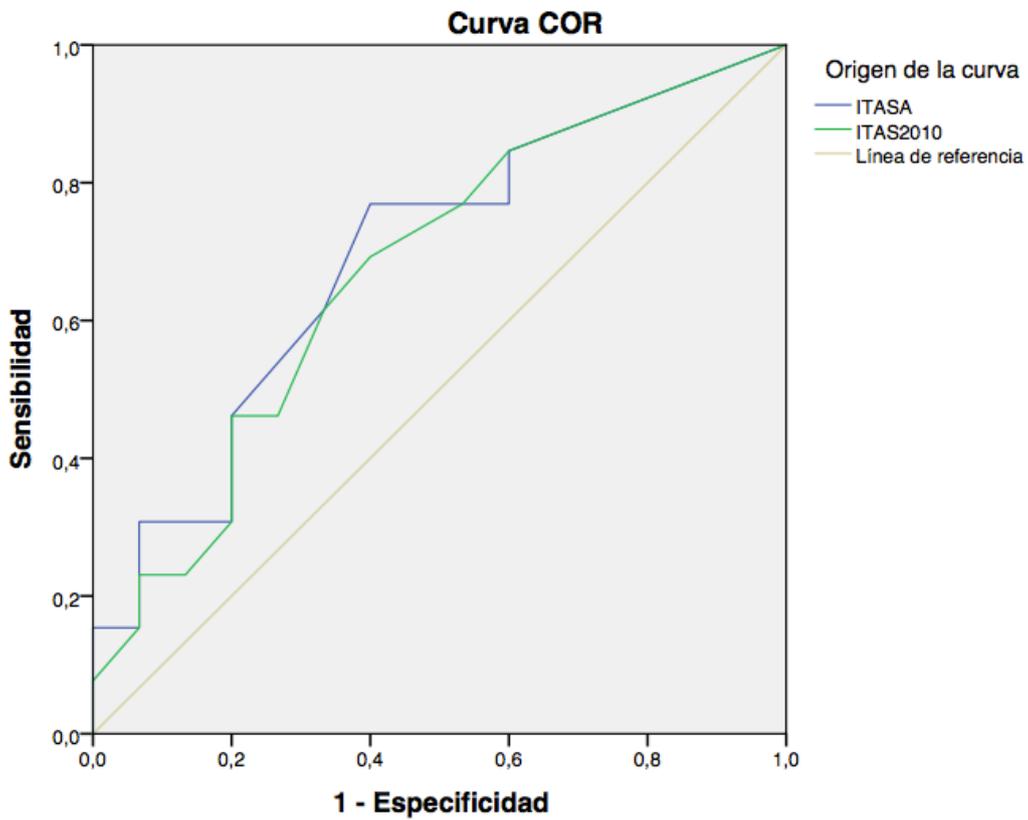
Gráfica 1.



Gráfica 2.



Gráfica 3.



Gráfica 4.

ITAS2010: Índice Indio de Actividad de la Arteritis de Takayasu

Nombre:

Fecha:

Registro:

Marca la casilla si la alteración está presente y es nueva o empeora en los 3 meses previos.

Marca la casilla si la alteración se explica por la actividad actual de la vasculitis.

1.- Sistémico:

- Ninguno
- Malestar general/disminución de >2 kg de peso
- Mialgia/artralgia/artritis
- Cefalea

2.- Abdomen:

- Ninguno
- Dolor abdominal intenso

3.- Genitourinario:

- Ninguno
- Aborto

4.- Renal:

- Ninguno
- Tensión arterial diastólica >90 mmHg
- Tensión arterial sistólica >140 mmHg

5.- Sistema Nervioso:

- Ninguno
- Evento vascular cerebral
- Crisis convulsivas (no hipertensivas)
- Síncope
- Vértigo/mareo

6.- Cardiovascular

- Ninguno
- Soplos (ver 6a)
- Asimetría pulsos (ver 6b)
- Nueva pérdida pulsos (ver 6c)
- Claudicación (ver 6d)
- Carotidinia
- Insuficiencia aórtica
- Infarto agudo de miocardio/Angina
- Cardiomiopatía/Insuficiencia cardíaca

6a.- Soplos

- Carotídeo D I
- Subclavio
- Renal

6b.- Asimetría pulso/tensión arterial

6c.- Pérdida pulso

- Carotídeo
- Subclavio
- Braquial
- Radial
- Femoral
- Poplíteo
- Tibial posterior
- Pedio dorsal

6d.- Claudicación

- Brazo
- Pierna

Otros: VSG PCR

Valoración global del médico

Nueva imagen

Suma todos los puntajes. En el apartado de Cardiovascular, si marcaste círculo y triángulo, suma los dos.

ITAS.A Incluye los reactantes de fase

- =0
- =1
- =2

VSG: suma 0 si <20 mm/h; 1 si 21-39 mm/h; 2 si 40-59 mm/h; 3 si >60 mm/h

PCR: suma 0 si >5 mg/dl; 1 si 6-10 mg/dl; 2 si 11-20 mg/dl; 3 si >20 mg/dl

Figura 1.

Figura 2. Pérdida de pulsos (a), y presencia de soplos (b). Los números en el eje de las x representan porcentajes. De Misra R, Danda D, Rajappa S, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). Rheumatology (Oxford). 2013; 52: 1795-801

