UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"

UTILIDAD CLÍNICA DE LOS BIOMARCADORES INDIRECTOS (SUBROGADOS) DE INFLAMACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE ACTIVIDAD EN PACIENTES CON ARTERITIS DE TAKAYASU

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
REUMATOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. ALEJANDRA ENRÍQUEZ LUNA

TUTOR PRINCIPAL:
DR. MARIO PEREZ CRISTOBAL

CO-TUTORES:
DR. GABRIEL JOSÉ HORTA BAAS
DR. SERGIO MARTÍNEZ GALLARDO

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2022

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

UTILIDAD CLÍNICA DE LOS BIOMARCADORES INDIRECTOS (SUBROGADOS) DE INFLAMACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE ACTIVIDAD EN PACIENTES CON ARTERITIS DE TAKAYASU

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"
IMSS 16 AGO 2021 IMSS
DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD

Dra. Victoria Mendoza Zubieta
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Dr. José Ramiro Hernández Vásquez
Jefe de servicio y profesor titular del curso de especialización en Reumatología UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Dr. Mario Pérez Cristóbal
Tutor de Tesis y Médico adscrito al servicio de Reumatología
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Dr. Gabriel José Horta Baas
Asesor metodológico. Médico adscrito al servicio de Reumatología
Hospital General Regional 1 IMSS Mérida, Yucatán

Dr. Sergio Martínez Gallardo
Asesor. Médico adscrito al servicio de Imagenología
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN Salud

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 03 de diciembre de 2020**

Dr. Mario Pérez Cristobal

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Utilidad clínica de los biomarcadores indirectos (subrogados) de inflamación en el diagnóstico de actividad en pacientes con arteritis de Takayasu** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2020-3601-289

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Agradecimientos

A mis padres por el esfuerzo que han realizado para poder alcanzar este punto de mi carrera.

A mis profesores y adscritos de reumatología por transmitirme conocimientos y la mejor manera de tratar con mis pacientes cada día.

Al doctor Mario Pérez Cristóbal por su apoyo con este proyecto de tesis y sus enseñanzas.

Índice

Resumen. Utilidad clínica de los biomarcadores indirectos (subrogados) de inflamación en el diagnóstico de actividad en pacientes con arteritis de Takayasu 7
Antecedentes 13
Arteritis de Takayasu 13
Epidemiología 14
Fisiopatogenia 14
Manifestaciones clínicas 15
Diagnóstico 15
Pronóstico 16
Evaluación de la actividad 17
Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010) 19
Evaluación mediante estudios de imagen de la actividad de la enfermedad 21
Resonancia magnética 22
Biomarcadores en la evaluación de la actividad de la enfermedad 26
Proteínas de fase aguda 26
Proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular 27
Pentraxina 3, interleucinas y metaloproteinasas 27
Índices celulares en la arteritis de Takayasu 29
Plaquetas y volumen plaquetario medio en arteritis de Takayasu 32
Índice Proteína C reactiva/albúmina 32
Dímero D en arteritis de Takayasu 33
Planteamiento del problema 34
Justificación 35
Pregunta de investigación 37
Hipótesis 38
Objetivos 40
Material y métodos 41
Diseño del estudio 41
Población y tamaño de muestra 41
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación 42
Procedimientos 43

Análisis estadístico 44
Definición de las variables 45
Dependientes o de respuestas 45
Independientes o factor de estudio 46
Aspectos éticos 48
Recursos, financiamiento y factibilidad 50
Recursos Humanos 50
Financiamiento 51
Factilibilidad 52
Resultados 53
Figura 1. Área bajo la curva ROC del índice albúmina PCR en el diagnóstico de arteritis de Takayasu activa basándose en los hallazgos de la angioresonancia. . 59
Figura 2. Comparación del índice PCR/albúmina en pacientes con arteritis de Takayasu inactiva frente a activa basándose en el resultado de la angioresonancia. 60
Discusión 61
Conclusiones 64
Referencias 65
ANEXOS 72
ITAS2010. Indian Takayasu's Activity Score 73
Glosario complementario de los términos utilizados en ITAS2010 e ITAS.A .. 74
Hoja de recolección de datos 80
Carta de consentimiento informado 83
Cronograma de actividades 85

Resumen. Utilidad clínica de los biomarcadores indirectos (subrogados) de inflamación en el diagnóstico de actividad en pacientes con arteritis de Takayasu

Introducción: La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis sistémica de grandes vasos de causa desconocida que afecta principalmente a la aorta y sus ramas proximales (arterias subclavias y carótidas internas) y a las arterias pulmonares en menor proporción. Para su diagnóstico se emplean los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología definidos en 1990.

Debido que los pacientes pueden presentar exacerbaciones del proceso inflamatorio durante la evolución de la enfermedad, es necesario contar con herramientas que permitan evaluar el estado de actividad de manera periódica.

Lo más empleado es el índice de actividad ITAS2010 que se conforma de 44 ítems, también se utiliza la resonancia magnética que es útil en el monitoreo de daño estructural (estenosis, oclusión, dilatación y/o aneurismas), pudiendo evaluar en T1 el grosor de la pared y en T2 la presencia de edema para definir actividad. Otros biomarcadores de inflamación accesibles han correlacionado con índices clínicos y de imagen, como el índice plaqueta/linfocito y neutrófilo/linfocito, el ancho de distribución eritrocitario, el volumen plaquetario medio, el cociente proteína C reactiva/albúmina y el dímero D.

Objetivo: Conocer el valor diagnóstico de estos biomarcadores en la identificación de actividad de la enfermedad en pacientes con AT, haciendo correlación con el índice ITAS2010 y los hallazgos en angioresonancia magnética.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de AT (ACR 1990), de la consulta externa de reumatología; se evaluó la actividad de la enfermedad mediante ITAS2010 y angioresonancia magnética de aorta y se tomó muestra sanguínea para medir los biomarcadores séricos.

Análisis estadístico: Al momento del análisis de datos se dividió a los pacientes en 2 grupos, activos e inactivos (por medio de ITAS2010 y resonancia magnética) y se realizó su correlación con los biomarcadores séricos para definir la utilidad de estos en la evaluación de la actividad de la AT.

Los datos de las variables se presentaron en número y porcentaje para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas con distribución normal fueron resumidas por medio de la media y desviación estándar. Las variables cuantitativas con distribución libre fueron presentadas con la mediana e intervalo intercuartílico. Para el análisis del valor diagnóstico de los biomarcadores se determinó su área bajo la curva ROC. El índice de Youden se empleó para establecer el punto de corte óptimo. La correlación entre las puntuaciones de los biomarcadores y los hallazgos de resonancia magnética fueron evaluados mediante el coeficiente de correlación de Pearson si presentaron una distribución normal, o por el coeficiente de correlación de Spearman si presentaron una distribución libre. El análisis estadístico fue realizado en los programas STATA-14© (2015; StataCorp., College Station, TX, USA) y en el programa estadístico R (2020, R Core Team, Vienna, Austria).

Resultados: La muestra incluyó a 28 pacientes, 92.8% mujeres, con una edad media de 48.9 años (SD 13.88). La media y rango intercuartil del tiempo del diagnóstico fue de 7 años y 17 años respectivamente (mínimo 0.2 años; máximo 45 años). La mayoría de los casos fueron de la clase V de Numano (53.57%; n= 15).

Los medicamentos más empleados fueron el metotrexato (78.57%) y prednisona (50%), ningún paciente recibía tratamiento con medicamentos biológicos. La hipertensión arterial sistémica fue el comórbido más frecuente asociado en 60.71%. Basándose en el resultado del ITAS2010 la mayoría de los pacientes no presentaron una arteritis de Takayasu activa (57.15%; n =16). A 17 pacientes se les realizó angioresonancia magnética, en la mayoría de los casos no se documentó signos de arteritis de Takayasu activa (52.94%; n = 9).

Se realizó una comparación de los biomarcadores de inflamación entre los pacientes con arteritis de Takayasu inactiva y activa de acuerdo con el resultado del cuestionario ITAS2010 donde no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos entre grupos. Sin embargo, al compararse los biomarcadores entre el grupo de pacientes inactivos y activos con base en la resonancia magnética, se obtuvo una $p < 0.05$ en el índice PCR/albúmina y el volumen plaquetario medio.

De manera final para establecer el valor diagnóstico de los índices antes descritos en los pacientes con actividad de la enfermedad, se realizó un análisis de curva ROC. El índice PCR/albúmina fue el que mostró mejor rendimiento en el grupo de resonancia magnética con un área bajo la curva de 0.79. Mediante el índice de Youden se estableció como punto de corte $\geq$0.62 en el índice PCR/albúmina para traducir actividad de la enfermedad en comparación con la angioresonancia magnética, teniendo una sensibilidad de 62.5% y especificidad de 100%, un valor predictivo positivo de 100% y negativo del 75%.

Conclusiones: El uso del índice PCR/albúmina en comparación con hallazgos de resonancia magnética para pacientes con actividad de arteritis de Takayasu mostró una buena capacidad discriminativa con un área bajo la curva de 0.79, con un punto

de corte de ≥0.62 para indicar actividad, con una sensibilidad y especificidad del 62.5% y 100% respectivamente. Hacen falta estudios más grandes y prospectivos que reproduzcan estos resultados y que permitan tomar decisiones de manera más temprana, así como que permitan evaluar el rendimiento que tienen el resto de los biomarcadores (índice plaqueta/linfocito, neutrófilo/linfocito, RDW, VPM y dímero D).

1. DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera No. de cuenta Correo electrónico	Enríquez Luna Alejandra 33 34 6133 74 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO Facultad de Medicina Subespecialidad en Reumatología 520226128 aleeh941@hotmail.com
2. DATOS DE LOS TUTORES	
Tutor principal: Co-tutores:	Dr. Mario Pérez Cristóbal Especialista en Medicina Interna y Reumatología Médico adscrito al servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social Teléfono: 56276900 ext. 21540 E-mail: drmariopc@hotmail.com Dr. Gabriel José Horta Baas Asesor metodológico Médico Especialista en Reumatología Hospital General Regional 1. Instituto Mexicano del Seguro Social. Mérida, Yucatán, México Teléfono:7222406902 E-mail:gabho@gmail.com Dr. Sergio Martínez Gallardo Asesor Médico adscrito al servicio de Imagenología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social Teléfono: 56276900 ext. 21461

3. DATOS DE LA TESIS	
Título	Utilidad clínica de los biomarcadores indirectos (subrogados) de inflamación en el diagnóstico de actividad en pacientes con arteritis de Takayasu
No. de páginas	85
Año	2022
Número de registro	R-2020-3601-289

Antecedentes

Arteritis de Takayasu

La arteritis de Takayasu es una vasculitis sistémica de grandes vasos de causa desconocida, afecta principalmente a la aorta y sus ramas proximales (arterias subclavias y carótidas internas) y a las arterias pulmonares en menor proporción (1–4).

La arteritis de Takayasu se caracteriza por una angiogénesis disfuncional y lesiones inflamatorias crónicas en los vasos arteriales (lesiones granulomatosas en las capas adventicia y media), con marcada fibroproliferación intimal y fibrosis de la media y la adventicia en la aorta y sus ramas principales (5). La activación del sistema inmune produce un remodelado vascular aberrante que da lugar a la estenosis y daño isquémico en las arterias afectadas. A nivel de la aorta induce la formación de aneurismas, que se pueden complicar con su ruptura o disección (1,4,6,7), los cuales se han reportado hasta en un 10% en series mexicanas y 16.6% en población china. No obstante, las lesiones estenóticas son las más frecuentes (5). Esta enfermedad tiene una mayor prevalencia en las mujeres entre los 20 y 30 años, con una relación mujer: hombre de 9:1 en Japón y de 3:1 en latinoamericanos (6).

Dependiendo qué rama de la aorta se encuentre afectada, la arteritis de Takayasu se clasifica en 6 tipos (8):

1) El tipo I afecta las ramas primarias del arco aórtico.
2) El tipo IIa afecta la aorta ascendente y el arco aórtico con sus ramas.

3) El tipo IIb afecta la aorta ascendente, el arco aórtico, las ramas del arco aórtico y a la aorta torácica descendente.
4) El tipo III afecta la aorta torácica descendente, la aorta abdominal y/o arterias renales.
5) El tipo IV afecta sólo la aorta abdominal y/o las arterias renales.
6) El tipo V es una combinación de los tipos IIb y IV crónicas.

Epidemiología

Aunque tiene una distribución mundial, la arteritis de Takayasu es más frecuente en la población asiática. La incidencia estimada para Europa, Estados Unidos de Norteamérica y Asia es de 0.4 a 1.3, 2.6 y 1 a 2.2 casos por millón de habitantes, respectivamente (6). La edad media al momento de diagnóstico de la arteritis de Takayasu en pacientes mexicanos es de 35 años y la afectación tipo III es la más frecuente (9). Este patrón de afectación es distinto al reportado en la población asiática, donde el tipo V es la más frecuente (10).

Fisiopatogenia

La inflamación vascular posiblemente se origina en la *vasa vasorum*, seguido de la infiltración de células inflamatorias con la producción de citocinas tipo TH1, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), interferón gamma (IFN-γ), interleucina 12 y 18 (IL-12, IL-18) que lleva a la formación de granulomas. Además, la respuesta TH17 induce formación de las interleucinas 6 y 23 (IL-6 e IL-23) contribuyendo a las lesiones vasculares mediante el reclutamiento de neutrófilos (1). En etapas tempranas existe infiltración linfocitaria hacia la adventicia a través de las células

endoteliales activadas en los *vasa vasorum*; los linfocitos son estimulados por las citocinas circulantes para producir metaloproteinasas (MMP), lo cual conduce a la destrucción de las fibras elásticas en la pared arterial (11).

Manifestaciones clínicas

De manera clásica se considera que la arteritis de Takayasu tiene 3 fases clínicas que van desde la inflamación arterial hasta una lesión estenótica o aneurismática. En la primera fase predominan la fiebre y los síntomas constitucionales; la segunda fase se caracteriza por el inicio de la inflamación en los grandes vasos que se manifiesta como carotidinia; y en la tercera fase o fase tardía, se presenta la disminución o ausencia de los pulsos, presencia de soplos arteriales, discrepancia de presión arterial entre las extremidades y claudicación intermitente (1,3,4).

Diagnóstico

El diagnóstico de la arteritis de Takayasu requiere demostrar las manifestaciones clínicas de la enfermedad y la presencia de afectación de los grandes vasos, generalmente por métodos de imagen. La angiografía constituye el estándar de oro para demostrar la estrechez u oclusión de la aorta y sus ramas principales. No obstante, la angiotomografía, la resonancia magnética y el ultrasonido doppler color vascular son métodos útiles para detectar lesiones arteriales (1,4).

Para unificar a los pacientes con el mismo criterio en el diagnóstico de arteritis de Takayasu, en los estudios de investigación se emplean los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) definidos en 1990 (12), los cuales tienen una sensibilidad de 90.5% y una especificidad de 91.8%. Para que se considere que un paciente tiene arteritis de Takayasu es necesario que presente por lo menos 3 de los siguientes criterios:

1) Edad de inicio de los síntomas <40 años.
2) Claudicación de alguna extremidad.
3) Disminución del pulso arterial braquial.
4) Una diferencia mayor de 10 mmHg en la presión sistólica entre las dos extremidades.
5) Presencia de un soplo en la aorta o en las arterias subclavias.
6) Evidencia angiográfica de estrechez u oclusión de la aorta, sus principales ramas o de los grandes vasos de las extremidades (no debido a otras causas como ateroesclerosis o displasia fibromuscular).

Pronóstico

Los pacientes con arteritis de Takayasu tienen una mayor tasa de mortalidad en comparación con los controles sanos (13). Las principales complicaciones y causa de muerte en los pacientes con arteritis de Takayasu son la insuficiencia valvular aórtica, isquemia cardiaca, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca (11). La insuficiencia cardiaca puede progresar a partir de la ruptura de aneurismas o debido a insuficiencia valvular aórtica (5). La sobrevida estimada a 15 años en pacientes con curso progresivo y presencia de complicaciones es del 43%. En un estudio de la década de los sesenta, que incluyó a 107 pacientes mexicanos con

arteritis de Takayasu estudiados durante 19 años, reportaron una prevalencia de mortalidad de 14%, siendo las 3 causas de mortalidad más frecuentes la insuficiencia cardiaca, la insuficiencia renal y el infarto agudo de miocardio (9).

Evaluación de la actividad

Debido que los pacientes con arteritis de Takayasu pueden presentar exacerbaciones del proceso inflamatorio durante la evolución de la enfermedad, es necesario contar con herramientas que permitan evaluar el estado de actividad. La evaluación de la actividad de la enfermedad es un reto, las manifestaciones sistémicas iniciales no son exclusivas de esta vasculitis y el curso es lento, no siendo posible diagnosticar la enfermedad en las fases iniciales (1,14). La evaluación global del médico juega un papel importante, así como los reactantes de fase aguda y los estudios de imagen (4). El estándar de oro para determinar la actividad de la arteritis de Takayasu es el reporte histopatológico de las lesiones vasculares, donde se determina la presencia de edema en la pared vascular o la infiltración de células inflamatorias alrededor de la pared vascular. Sin embargo, no se realiza de manera rutinaria por el riesgo que conlleva la obtención de la muestra (15).

Estudios previos muestran que los parámetros clínicos y los reactantes de fase aguda son medidas inadecuadas para evaluar la actividad y guiar decisiones clínicas en los pacientes con arteritis de Takayasu (16). Se ha encontrado que el empleo de signos clínicos como los soplos, la ausencia de pulsos y la discrepancia

de la presión arterial tiene una sensibilidad de 52 a 71% y una especificidad de 59 a 86%. La especificidad se incrementa al 88 a 100% en el caso de que se documenten dos o más de estos signos (17). Similar a otras enfermedades reumáticas, existen índices compuestos diseñados con el objetivo de evaluar la enfermedad, siendo los más empleados el índice de *Kerr* (18), el criterio de los Institutos nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH por sus siglas en inglés*)* (16), el *Disease Extent Index-Takayasu (DEI-Tak)* (14) y el Indian Takayasu Clinical Activity Score (*ITAS2010)* (19) **(ver Tabla 1).** Los criterios de Kerr fueron los más empleados en la práctica clínica para definir la presencia de actividad. Sin embargo, únicamente el 33% de los pacientes presentan síntomas constitucionales y 20% tienen fiebre al momento del diagnóstico de la enfermedad o durante su fase activa (16).

Tabla 1. Índices de actividad específicos para la arteritis de Takayasu

Índice	Índice de Kerr y NIH	Disease Extent Index-Takayasu	ITAS2010	ITAS-A-Rad
Número de variables	4 ítems	71 ítems	44 ítems	48 ítems
Variables evaluadas	Fiebre y síntomas musculoesqueléticos; VSG >20mm/hr; signos y síntomas de isquemia vascular o inflamación; hallazgos angiográficos.	Fiebre y síntomas músculoesqueléticos; piel, mucosas, ojos, otorrinolaringológico, tórax, cardiovascular, abdomen, renal, SNC, genitourinario, evaluación global. En los últimos 6 meses.	Fiebre y síntomas músculoesqueléticos; cardiovasculares, abdomen, renal, SNC, genitourinario, evaluación global. ITAS-A suma VSG y PCR. En los últimos 3 meses.	ITAS-A más Hallazgos por ultrasonido vascular y resonancia magnética.
Criterio de enfermedad activa	≥2 puntos	≥1	ITAS2010 >1 punto ITAS-A >4 puntos	≥5 puntos
Sensibilidad (S) y Especificidad (E) para determinar enfermedad activa	No descrita	No descrita	S. 63% E. 90%	S. 93% E. 79%
Limitaciones	Retraso en el diagnóstico de 10 meses	No evalúa proteínas de fase aguda; no validado	Limitación para evaluar la fase temprana de la enfermedad	No está validado

Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010)

El ITAS 2010 fue desarrollado y validado por el grupo de vasculitis de la Asociación de reumatología de la India, el ITAS2010 proporciona una puntuación de la actividad de la enfermedad de Takayasu. Este índice evalúa las manifestaciones clínicas presentes en los últimos 3 meses y está constituido por 44 ítems que evalúan 6 órganos o sistemas: 1) síntomas constitucionales o sistémicos; 2) manifestaciones a nivel abdominal; 3) sistema genitourinario; 4) afección renal; 5) afección al sistema nervioso central; 6) afección cardiovascular. Como es de esperarse la afectación al sistema cardiovascular es la más amplia, la cual incluye 33 ítems, manteniendo el énfasis en presencia de soplos, la pérdida de pulsos y la presencia de claudicación. La presencia de cada ítem se pondera con 1 punto, con excepción de 7 ítems. La hipertensión, presencia de un evento vascular cerebral, soplos, la asimetría en los pulsos, la ausencia de pulsos de recién diagnóstico, la claudicación y carotidinia se les asigna 2 puntos por tener una mayor importancia en el curso de la enfermedad. La suma de las puntuaciones de los ítems proporciona el puntaje del ITAS2010, con un rango de puntuaciones entre 0 y 51 puntos. Un puntaje > 1 define la presencia de arteritis de Takayasu activa (19).

Una característica adicional de este índice es que igual considera la inclusión de las proteínas de fase aguda: proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG). Si se emplea la VSG, la calificación se pondera con base en los siguientes puntos de corte: 1 punto si el valor de VSG es de 21 a 39 mm/hr; 2 puntos si esta entre 40-59 mm/hr y 3 puntos si el valor de la VSG es > 60 mm/hr.

Similarmente, en el caso de emplear la PCR, se asigna 1 punto si el valor de la PCR es entre 6-10 mg/dL, 2 puntos si esta entre 11 y 20 mg/dL y 3 puntos si es > 20mg/dL. Al emplear el valor de alguno de las proteínas de fase aguda, se cambia el índice de ITAS2010 a ITAS-A. Un valor del ITAS-A > 4 es indicativo de una enfermedad de Takayasu activa. El ITAS-A es especialmente útil cuando el médico requiere evaluar la necesidad de cambios en el tratamiento (19).

La puntuación del ITAS2010 es significativamente mayor en los pacientes con enfermedad de Takayasu activa en comparación de los pacientes de Takayasu inactiva (5.6 frente a 1.27, p <0.001). El ITAS2010 presenta una adecuada confiabilidad inter-observador y una adecuada consistencia interna (coeficiente alfa de Cronbach = 0.97, IC95% 0.95-0.99). La validez convergente del ITAS2010 se demostró al presentar una buena correlación con la impresión global de la actividad por el médico (r = 0.51 a 0.72) y con la puntuación del índice de actividad de la vasculitis de Birmingham, BVAS, (r = 0.54 a 0.74) (19). La versión en portugués del ITAS2010 demostró su validez convergente al correlacionar con la puntuación global del médico y demostrar una diferencia en la puntuación estadísticamente significativa entre los pacientes con actividad en comparación de los pacientes sin actividad con base en el índice de Kerr (1.5 frente 0, p < 0.001) (20).

El ITAS2010 es un instrumento sensible al cambio, por lo cual puede determinar la presencia de exacerbaciones de la enfermedad. Las evaluaciones seriadas en seis personas con enfermedad inactiva en la primera evaluación que posteriormente presentaron una exacerbación de la vasculitis mostraron que el ITAS2010 y el ITAS-

A capturaron la actividad de la enfermedad en estos brotes, aunque las puntuaciones fueron más bajas en la recaída en comparación con la primera presentación de la enfermedad activa (19).

Los valores de ITAS2010 e ITAS-A son comparables, pero éstos últimos pueden permanecer elevados después de la respuesta clínica a la terapia de inducción hasta 6 meses. Una de las limitaciones del ITAS, es que no es capaz de identificar pacientes con compromiso pre-oclusivo, es decir, las manifestaciones son captadas cuando ya existe el compromiso focal de algún vaso grande (19).

Evaluación mediante estudios de imagen de la actividad de la enfermedad

En la etapa temprana de la arteritis de Takayasu existe una panarteritis y engrosamiento inflamatorio de la pared vascular, mientras que en la etapa crónica predomina la formación de estenosis, aneurismas o la oclusión del vaso sanguíneo. Las técnicas de imagen no invasivas facilitan el diagnóstico temprano, permiten evaluar la lesión anatómica y la extensión de la enfermedad. El identificar por técnicas de imagen pacientes con enfermedad activa, pero clínicamente asintomáticos, podría ayudar a realizar un diagnóstico precoz y así prevenir las complicaciones cardiovasculares de la vasculitis (21).

Los estudios de imagen vascular son esenciales tanto en el diagnóstico como en el monitoreo de la arteritis de Takayasu; son útiles para confirmar o excluir una exacerbación de la arteritis de Takayasu y pueden ser empleados en el monitoreo

de daño estructural (22). La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR por sus siglas en inglés) recomienda el seguimiento por estudios de imagen de la actividad de la enfermedad en los pacientes con datos de actividad, tanto clínica como bioquímica (22,23).

La angiografía por sustracción, la resonancia magnética, la angiotomografía y el ultrasonido vascular se emplean para demostrar la presencia de nuevas lesiones vasculares que se traduzcan en actividad de la enfermedad. La angiotomografía tiene un rendimiento similar a la resonancia magnética, pero con mayor exposición a radiación ionizante lo que limita su uso como seguimiento; tiene como ventaja la obtención de las imágenes en un periodo más corto de tiempo y detalla de mejor manera la anatomía, lo que le permite ser valiosa en la planeación preoperatoria (24).

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) proporciona imágenes de alta resolución y debe ser el estudio inicial para investigar inflamación mural o cambios de la luz vascular en el protocolo diagnóstico de la arteritis de Takayasu. La carencia de exposición a radiación ionizante es una ventaja para monitorizar de manera recurrente la anatomía vascular. Además, tiene una capacidad de diferenciar entre la fluidez de la sangre y la pared aórtica. Permite la visualización del realce arterial, edema o engrosamiento, lo cual facilita el diagnóstico de una enfermedad temprana preestenótica y se puede evaluar el grado de estenosis o dilatación. Además, permite identificar zonas infartadas o fibrosadas (11,21). La angioresonancia es útil

para evaluar el lumen del vaso, proporciona una visión rápida y multiplanar de las arterias.

Las técnicas de imágenes por resonancia magnética más útiles para evaluar la enfermedad inflamatoria en las vasculitis de grandes vasos son las siguientes (25):

1. Secuencias multiplanares con supresión grasa ponderada en T2 para detectar el edema de la pared del vaso.

2. Secuencias multiplanares de eco de gradiente de adquisición rápida (FSPGR) pre y post-contraste ponderadas en T1 o eco de espín rápido (FSE) de recuperación de inversión doble (IR) para detectar el engrosamiento y realce de la pared vascular por el material de contraste intravenoso. La técnica de doble IR anula la señal de la sangre, proporcionando una mejor evaluación del grosor de la pared de los vasos. El inconveniente de esta técnica es el mayor tiempo de exploración causado por la necesidad de adquisición de secciones secuenciales.

3. La angiografía por RM se utiliza para evaluar el estrechamiento y las dilataciones de la luz. El material de contraste utilizado se deriva de quelatos de gadolinio. Las técnicas de angiografía por resonancia magnética incluyen las siguientes: (a) angiografía bidimensional de tiempo de vuelo (TOF) sin material de contraste (que no se emplea de manera rutinaria en estudios torácicos y abdominales debido a limitaciones como artefactos de pulsatilidad y pérdida de señal secundaria a la turbulencia del flujo); y (b) angiografía 3D con material de contraste.

Debido a que el engrosamiento sutil de la pared del vaso ocurre en la etapa inflamatoria pre-estenótica de la enfermedad, la resonancia magnética con

contraste tardío puede permitir la detección de una arteritis de Takayasu en una etapa potencialmente reversible (26).

Actualmente no existe un análisis cuantitativo universalmente aceptado que indique actividad de la enfermedad con base en los hallazgos de la RMN. Los hallazgos en el estudio de RMN y angioresonancia magnética que se asocian con actividad de la enfermedad incluyen: (15,25,26,27,28,29,30).

1) Presencia de engrosamiento de la pared vascular en las imágenes ponderas en T1. El aumento del espesor de la pared del vaso generalmente con un patrón circunferencial difuso es un signo de vasculitis activa. Se considera que la pared esta engrosada cuando su grosor es > 1mm en las imágenes axiales. Además, la presencia del engrosamiento puede ser categorizada en la siguiente escala: 1 = 2 a 3 mm; 2 = 3-4 mm; 3 = > 4mm.
2) Edema de la pared arterial, el cual se caracteriza por un incremento en la intensidad de la señal en las imágenes ponderadas en T2.
3) En la angioresonancia, tras la administración del contraste, la presencia de captación mural (realce del contraste) es considerado un signo de enfermedad activa. Esto se puede demostrar más fácilmente en las imágenes ponderadas en T1 con supresión de grasa con un retraso después de la inyección de material de contraste de gadolinio, que muestra la acumulación progresiva y el lavado retardado del medio de contraste. El realce del contraste puede ser categorizado, al compararlo con el músculo situado a un costado de la columna vertebral en el mismo corte, en la siguiente escala: 1 = leve; 2 = moderado; 3 = grave.

Además, la RMN permite evaluar la presencia de manifestaciones tardías como estenosis y aneurismas.

1. Estenosis. La gravedad de la estenosis puede ser determinada en las imágenes ponderadas en T1, comparando el diámetro del segmento estenosado en relación con el diámetro de la luz vascular del segmento arterial normal adyacente. La gravedad de la estenosis puede ser categorizada en la siguiente escala: 1 = estenosis <50%; 2 = estenosis del 50 al 74%; 3 = estenosis > 75%.

Aunque el edema de pared vascular es más prevalente en los pacientes con arteritis de Takayasu, la presencia de edema *per se* no es un dato para confirmar la actividad. En un estudio prospectivo, Tso *et al*., reportaron la presencia de edema en la pared vascular en el 94% de los pacientes con arteritis de Takayasu activa. Sin embargo, en aproximadamente el 50% de los pacientes con arteritis de Takayasu inactiva se demostró la presencia de edema de la pared arterial.

Limitaciones. La RM es un estudio de alto costo, dependiente del operador, requiere mucho tiempo, en ocasiones no es tolerada por los pacientes y aún no existe un protocolo estandarizado. Aunque la RM puede revelar signos sugestivos de inflamación vascular en la arteritis de Takayasu (el engrosamiento de la pared arterial, el aumento de la intensidad de la señal y el edema de la pared arterial) no se ha demostrado una correlación estrecha con la actividad o progresión de la enfermedad. La resolución es muy baja para evaluar con exactitud las ramas

aórticas distales. El remodelado vascular produce los mismos cambios infamatorios que se visualizan en pacientes con arteritis de Takayasu activa, generando en ocasiones falsos positivos. No permite diferenciar entre el engrosamiento de la placa vascular asociada a la enfermedad de Takayasu y una placa ateroesclerosa. No puede realizarse en pacientes con marcapasos o determinados clips quirúrgicos (21,26).

Biomarcadores en la evaluación de la actividad de la enfermedad

Un biomarcador se define como una molécula biológica encontrada en sangre, otros fluidos corporales o tejidos, que es signo de un proceso normal o anormal, de una condición o enfermedad. Actualmente, no existe un biomarcador específico para definir la actividad de la artritis de Takayasu (31).

Proteínas de fase aguda

Las proteínas de fase aguda son aquellas que su concentración en plasma aumenta o disminuye (proteína positiva o negativa) al menos 25% de su concentración durante trastornos inflamatorios, incluyendo infecciones, trauma, cirugía, quemaduras, cáncer o enfermedades inmunológicas. La IL-6 (interleucina) es la principal estimuladora de la producción de la mayoría de las proteínas de fase aguda. Las proteínas que incrementan su concentración son la proteína C reactiva, el amiloide sérico A, la ferritina, el fibrinógeno, la haptoglobina, y las fracciones del complemento C3 y C4. Por el contrario, las proteínas que disminuyen su

concentración durante un proceso inflamatorio son la albúmina, la transferrina y la alfa-fetoproteína (32,33).

Proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular.

Estudios previos demuestran que la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) no son útiles para distinguir con precisión a los pacientes con actividad de la enfermedad. Sólo se ha observado que en el 40% de los pacientes o menos con aumento de proteínas de fase aguda previo a la cirugía muestran datos de vasculitis (engrosamiento de la adventicia, infiltración leucocitaria focal de la túnica media e hiperplasia de la íntima) (11,21,22). En arteritis de Takayasu tanto VSG como PCR carecen de sensibilidad y especificidad para monitorizar de manera correcta la actividad de la enfermedad. La VSG posee una sensibilidad de 72% y una especificidad de 56% para definir actividad; la PCR alcanza una sensibilidad de 71.4% y especificidad de 100% en algunos estudios para definir actividad en la arteritis de Takayasu (11,34). Además, los pacientes con arteritis de Takayasu pueden cursar con un empeoramiento de su cuadro clínico sin tener elevación de estas proteínas (22,33). Los valores de la VSG y PCR se correlacionan moderadamente con la gravedad de la estenosis de la luz (rho = 0.56-0.61) y con el espesor de la pared (rho = 0.48-0.50) determinadas por resonancia magnética (35).

Pentraxina 3, interleucinas y metaloproteinasas

Las pentraxinas son una superfamilia de proteínas que reconocen un amplio rango de sustancias patogénicas exógenas, alteran moléculas propias y se comportan

como proteínas de fase aguda; existen cortas y largas de acuerdo con su estructura, siendo la PCR el prototipo de las cortas y la pentraxina 3 (PTX3) de las largas. La PTX3 juega un papel importante en el reconocimiento de patógenos, activación del complemento, regulación de proliferación celular y angiogénesis; se sintetiza localmente en los sitios de inflamación y su incremento sérico se asocia a inflamación vascular. En pacientes con arteritis de Takayasu los niveles de PTX3 fueron mayores en pacientes con enfermedad activa en comparación con los pacientes con enfermedad inactiva ($p < 0.001$). Por lo cual la PTX3 es un marcador útil para definir actividad en la arteritis de Takayasu, con una sensibilidad del 89% y especificidad de 87% (36).

La interleucina 6 es la citocina que mejor refleja el estado de actividad de la enfermedad. La IL-6 se encuentra consistentemente elevada en los pacientes con arteritis de Takayasu activa (35,37). La IL-6 tiene una baja correlación con la puntuación de la actividad con base en los criterios NIH (rho= 0.12), baja correlación con el engrosamiento de la pared vascular (rho= 0.31) y moderadamente con la gravedad de la estenosis de la luz vascular (rho= 0.53), estos dos últimos hallazgos determinados por resonancia magnética (35).

Las concentraciones séricas de la MMP-9 son significativamente mayores en los pacientes con arteritis de Takayasu activa en comparación con los pacientes inactivos ($p < 0.001$). La MMP-9 se correlacionó positivamente con la puntuación de actividad de la enfermedad (rho = 0.80), con la proteína C reactiva de alta

sensibilidad (rho = 0.42), con la gravedad de la estenosis de la luz (rho = 0.78) y del espesor de la pared (rho = 0.77) determinadas por resonancia magnética (35).

Se encontraron una fuerte correlación entre los niveles de MMP-9 y la estenosis del lumen, así como una moderada correlación de los niveles de IL-6 en el mismo escenario. Sólo se encontró significancia estadística entre los niveles mayores de MMP-9 y la actividad de la enfermedad, definida por NIH, con un área bajo la curva de 0.97, una sensibilidad de 85% y especificidad de 86.67% (24,35).

Índices celulares en la arteritis de Takayasu

Los neutrófilos, linfocitos y plaquetas como elementos del sistema inmune juegan un papel importante en el control de la inflamación mientras que también sufren cambios secundarios a la misma. Los cocientes de neutrófilo/linfocito (NLR) y plaqueta/linfocito (PLR) están descritos como marcadores de inflamación (38,39). Así como el ancho de distribución eritrocitaria (RDW), que cuantifica la heterogeneidad de los eritrocitos circulantes, es un parámetro que se incrementa en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad inflamatoria intestinal (40).

Los neutrófilos son esenciales en mediar la defensa del huésped produciendo mediadores de inflamación y citocinas, causando un puente entre la respuesta inmune innata y adaptativa, además, tienen habilidad fagocítica, liberan enzimas líticas y especies reactivas de oxígeno (38,41). Las citocinas pro-inflamatorias como IL-17, IL-18, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa juegan un papel

crucial en reclutar neutrófilos en sitios inflamatorios, estas citocinas están significativamente elevadas en la arteritis de Takayasu. La IL-23 regula la producción de IL-17 y participa en la homeostasis de neutrófilos, disparando su activación, acumulación, migración y quimiotaxis, además que induce la producción de IL-6 (42). En un estudio de casos y controles, se demostró que los pacientes con arteritis de Takayasu presentaban un índice neutrófilo/linfocito 3.86 frente a 2.01 con una p= 0.001, y plaqueta/linfocito 167.44 frente a 149.58 con una p= 0.023, que fueron significativamente mayores en comparación con los controles sanos. Además, el índice plaqueta/linfocito y neutrófilo/linfocito fueron significativamente mayores en los pacientes con arteritis de Takayasu activa frente a arteritis de Takayasu inactiva (p= 0.012 y p= 0.010, respectivamente). El índice plaqueta/linfocito presentó una baja correlación con la proteína C reactiva de alta sensibilidad (rho= 0.23) y VSG (rho= 0.27), y el índice neutrófilo/linfocito presentó una correlación baja con la puntuación del índice de Kerr (rho= 0.28), proteína C reactiva de alta sensibilidad (rho= 0.31) y con la VSG (rho= 0.24). En este estudio un valor de PLR 183.39, determinado mediante el análisis de la curva ROC, presentó una sensibilidad 37.8% y especificidad de 93% con un área bajo la curva de 0.691 para identificar la arteritis de Takayasu activa con base en los criterios de Kerr, y el índice neutrófilo/linfocito con un valor de 2.41 presentó una sensibilidad de 75.6% y una especificidad de 55.8% con un área bajo la curva de 0.697, para identificar una enfermedad activa. Los resultados de este estudio sugieren que un incremento en el PLR o NLR puede indicar un aumento de la respuesta inflamatoria asociada con actividad de la enfermedad en pacientes con arteritis de Takayasu (38).

En un estudio que comparó 32 pacientes con arteritis de Takayasu con 32 controles sanos, se reportó que los pacientes con arteritis de Takayasu presentan un índice NLR (3.31 frente a 1.76, $p < 0.001$), PLR (167.5 frente a 123.2, p 0.036) y ancho de distribución eritrocitaria (16.06 frente 14.79, $p= 0.012$) significativamente mayor que los sujetos sanos. Al comparar a los pacientes con arteritis de Takayasu activa frente a los pacientes en remisión con base en los criterios de Kerr, los índices NLR (3.31 frente 2.02, $p < 0.001$) y PLR (167.5 frente a 120.6, $p= 0.009$) fueron significativamente mayores en los pacientes con arteritis de Takayasu activa, pero no se encontraron diferencias en el ancho de distribución eritrocitaria (16.06 frente 16.27) (42).

La inflamación produce un desequilibrio entre las citocinas pro-inflamatorias que induce cambios en el metabolismo del hierro, en la producción de eritropoyetina, la proliferación de progenitores de eritrocitos y la vida media de los mismos, lo cual contribuye al aumento del ancho de distribución eritrocitario. Sus valores se ven influenciados por inflamación y anemia lo que sugiere que es un marcador útil en pacientes sin anemia (40,42,43). En un estudio que incluyó 156 pacientes con arteritis de Takayasu los valores de RDW fueron significativamente mayores en pacientes activos vs inactivos de acuerdo con los criterios NIH con 14.5 ± 1.8/13.6 ±1.6, $p= <0.001$, y que en los controles sanos con 12.7 ± 0.6. Así mismo hubo diferencias entre los valores de pacientes con y sin anemia, 14.6 ± 2.2 vs 13.6 ± 1.3 respectivamente, con una $p= <0.001$. Cabe mencionar que el RDW mostró

correlación con la PCR pero no con VSG (40), pero en otro estudio si la tuvo con valores de VSG y PCR pero no con el puntaje de actividad de Kerr (42).

Plaquetas y volumen plaquetario medio en arteritis de Takayasu

Las plaquetas parecen tener un rol en la patogénesis de la arteritis de Takayasu. Las arterias con estenosis presentan una mayor agregación plaquetaria y mayores niveles de tromboxano A2. El volumen plaquetario (MPV) está asociado a la función y activación plaquetaria. En la inflamación tiende a aumentar el consumo de plaquetas lo que se asocia con una disminución del MPV. En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) el MPV fue significativamente menor en los pacientes activos en comparación con los pacientes en remisión y los controles sanos (44). En pacientes con arteritis de Takayasu el valor del MPV disminuye; en un estudio se mostraron valores de MPV 8.93 ± 1.49 en pacientes con AT vs controles sanos 10.40 ± 0.86 con una p= <0.001. Y en el subgrupo de activos vs inactivos 8.93 ± 1.49 contra 10.23± 0.96; a su vez mostró una correlación inversa con el puntaje de actividad de Kerr, niveles de VSG y PCR (42). Además, el valor del MPV se incrementó posterior al tratamiento con prednisona (45).

Índice Proteína C reactiva/albúmina

La PCR y la albúmina son proteínas de fase aguda (32), el cociente entre el valor de la PCR y la albúmina es considerado un indicador útil del estado de inflamación. El índice PCR/albúmina tiene valor pronóstico en sepsis (46), enfermedad de Crohn (47) y en artritis reumatoide (48). En un estudio que incluyó 32 pacientes con arteritis de Takayasu informó que el índice PCR/albúmina fue mayor en los

pacientes con arteritis de Takayasu activa en comparación a los pacientes sin actividad, con un punto de corte de 1.14 con un área bajo la curva de 0.999 con sensibilidad y especificidad de 96.9% (42).

Dímero D en arteritis de Takayasu

El dímero D es un biomarcador de la formación de fibrina y su degradación, ha sido extensamente investigado en tromboembolismo venoso donde juega un papel importante en el algoritmo diagnóstico, sin embargo, existen otras características y trastornos asociados a su incremento como la edad avanzada, cirugía reciente, cáncer, embarazo y puerperio, infecciones y la inflamación crónica. Su valor elevado se establece por el laboratorio que realice la determinación. En la arteritis de Takayasu se han encontrado niveles mayores dímero D en comparación con controles sanos, lo que sugiere que existen otros mecanismos además de la activación plaquetaria del estado hipercoagulable que se presenta (49). Se ha reportado también aumento de los niveles de tromboxano A2, motivo por el cual de acuerdo con lo reportado en la bibliografía es seguro el uso de antiplaquetarios a largo plazo para proteger contra eventos isquémicos agudos (50).

Planteamiento del problema

En la práctica clínica diaria para determinar la presencia de actividad en los pacientes con arteritis de Takayasu se emplean índices compuestos como el ITAS2010, junto con la evaluación de estudios de laboratorio y estudios de imagen. La determinación de IL-6, MMP-9 y pentraxina 3, que son biomarcadores de inflamación en la arteritis de Takayasu, no están disponibles y nos son factibles. La proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular son los marcadores de inflamación disponibles en la práctica clínica, pero tienen una baja sensibilidad en la identificación de los pacientes con arteritis de Takayasu activa. Estudios en población asiática muestran que otros biomarcadores ampliamente disponibles en la práctica clínica son el índice plaqueta/linfocito, neutrófilo/linfocito, el volumen plaquetario medio, RDW, el dímero D y el índice proteína C reactiva/albúmina. Sin embargo, aún es necesario evaluar su rendimiento diagnóstico en otras poblaciones y determinar si son igualmente de útiles en los pacientes mexicanos con arteritis de Takayasu. La reproducibilidad de los resultados informados permitirá demostrar su utilidad en la evaluación de los pacientes con arteritis de Takayasu.

Justificación

A pesar de que el estándar de oro en la evaluación de la actividad en la arteritis de Takayasu continúa siendo la presencia de inflamación en el tejido afectado, la mayoría de los pacientes no son sometidos a procedimientos quirúrgicos para la obtención de la muestra por el riesgo de complicaciones (hematoma, fístula arteriovenosa, pseudoaneurisma y trombosis), además que someta a los pacientes a dosis acumulativas de radiaciones ionizantes y existe riesgo de nefrotoxicidad por el uso de contraste iodados (22). Por lo que existe un gran interés en la investigación de biomarcadores que puedan identificar a los pacientes con enfermedad activa. Al ser una enfermedad heterogénea, de poca prevalencia y mortalidad elevada en el caso de complicaciones, es necesario evaluar la actividad de múltiples formas para brindar un mejor tratamiento y seguimiento a los pacientes con esta condición (1).

Los niveles séricos de IL-6, metaloproteinasa 9 y pentraxina 3 son capaces de identificar a los pacientes con arteritis de Takayasu activa. Sin embargo, tienen la gran limitación de no estar disponibles para su evaluación en la práctica clínica, además de su costo alto. Recientemente, se ha demostrado que existen índices calculados a partir de los estudios de laboratorio obtenidos de forma habitual en la práctica clínica, que pueden identificar con cierta precisión a los pacientes con arteritis de Takayasu activa. De estos índices el índice neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito son los que tiene una mayor evidencia de su asociación con arteritis de Takayasu activa. Sin embargo, el ancho de distribución de eritrocitos, el

volumen plaquetario medio, el índice proteína C reactiva/albúmina son otros marcadores que podrían ser útiles. La ventaja de estos índices es que son ampliamente disponibles y el bajo costo para su medición (38,40,42,45).

El conocer el rendimiento diagnóstico de estos índices podría mejorar la precisión con la cual se identifica a los pacientes con enfermedad de Takayasu activa. El objetivo del estudio es evaluar el valor diagnóstico del índice plaquetas/linfocitos, neutrófilos/linfocitos, el ancho de distribución eritrocitario, el volumen plaquetario medio, del cociente proteína C reactiva/albúmina y del dímero D en la identificación de pacientes con arteritis de Takayasu activa con base en el *Indian Takayasu Clinical Activity Score (*ITAS2010*)* y en los hallazgos de la angioresonancia magnética.

Pregunta de investigación

1. ¿Cuál es el valor diagnóstico de los índices celulares (índice plaqueta/linfocito, neutrófilo/linfocito), ancho de distribución eritrocitario, volumen plaquetario medio, cociente proteína C reactiva/albúmina y del dímero D en la identificación de pacientes con arteritis de Takayasu activa determinado por el *Indian Takayasu Clinical Activity Score* (ITAS2010)?

2. ¿Cuál es el valor diagnóstico de los índices celulares (índice plaqueta/linfocito, neutrófilo/linfocito), ancho de distribución eritrocitario, volumen plaquetario medio, cociente proteína C reactiva/albúmina y del dímero D en la identificación de pacientes con arteritis de Takayasu activa con base en los hallazgos en la angioresonancia magnética?

Hipótesis

Hipótesis nula

1. Los índices celulares (índice plaqueta/linfocito, neutrófilo/linfocito), ancho de distribución eritrocitario, volumen plaquetario medio, cociente proteína C reactiva/albúmina y dímero D, NO presentan un valor diagnóstico (área bajo la curva ROC < 0.7) en la identificación de los pacientes con arteritis de Takayasu activa con base en el *Indian Takayasu Clinical Activity Score* (ITAS2010).

2. Los índices celulares (índice plaqueta/linfocito, neutrófilo/linfocito), ancho de distribución eritrocitario, volumen plaquetario medio, cociente proteína C reactiva/albúmina y dímero D, NO presentan un valor diagnóstico (área bajo la curva ROC < 0.7) en la identificación de los pacientes con arteritis de Takayasu activa con base en los hallazgos de la angioresonancia magnética.

Hipótesis alterna o de investigación

1. Los índices celulares (índice plaqueta/linfocito, neutrófilo/linfocito), ancho de distribución eritrocitario, volumen plaquetario medio, cociente proteína C reactiva/albúmina y dímero D presentan un valor diagnóstico (área bajo la curva ROC ≥ 0.7) en la identificación de los pacientes con arteritis de Takayasu activa con base en el *Indian Takayasu Clinical Activity Score* (ITAS2010).
2. Los índices celulares (índice plaqueta/linfocito, neutrófilo/linfocito), ancho de distribución eritrocitario, volumen plaquetario medio, cociente proteína C

reactiva/albúmina y dímero D, presentan un valor diagnóstico (área bajo la curva ROC ≥ 0.7) en la identificación de los pacientes con arteritis de Takayasu activa con base en los hallazgos de la angioresonancia magnética.

Objetivos

Objetivo General

Conocer el valor diagnóstico de los índices celulares (índice plaqueta/linfocito, neutrófilo/linfocito), ancho de distribución eritrocitario, volumen plaquetario medio, cociente proteína C reactiva/albúmina y del dímero D en la identificación de pacientes con arteritis de Takayasu activa con base en el *Indian Takayasu Clinical Activity Score* (ITAS2010) y en los hallazgos de la angioresonancia magnética.

Objetivos específicos

1. Determinar el punto de corte de los biomarcadores que mejor discrimine a los pacientes con arteritis de Takayasu activa de los pacientes versus arteritis de Takayasu inactiva.
2. Determinar cuál de los biomarcadores propuestos es el que presenta mayor utilidad en la identificación de los pacientes con arteritis de Takayasu activa, al comparar las curvas ROC.
3. Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo e índices de verosimilitud de cada uno de los biomarcadores.

Material y métodos

Diseño del estudio

Para resolver las preguntas de investigación, se diseñó un estudio de las siguientes características.

Por la maniobra del investigador: Observacional.

Por el número de mediciones: Transversal.

Por la recolección de datos: Prolectivo.

Por la dirección del estudio: Prospectivo

Por el diseño: Transversal analítico.

Población y tamaño de muestra

La población de estudio incluyó a los pacientes con diagnóstico de arteritis de Takayasu adscritos al Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. La muestra se conformó por todos los pacientes con arteritis de Takayasu que acudieron a la consulta externa de Reumatología en el periodo comprendido entre octubre de 2020 y agosto de 2021. El tipo de muestreo fue de casos consecutivos.

Se calculó el tamaño de la muestra con la herramienta easyRoc versión 1.3.1 (51). Considerando un nivel de significancia de 0.05 (alfa = 0.05), un poder estadístico del 80% (beta = 0.80), un área bajo la curva (AUC) de 0.70 y una relación de activos e inactivos de 1.2 con base en los resultados publicados por Pan et al., se precisan 22 casos y 27 controles. Asumiendo un 20% de pérdidas, el número total de pacientes a incluir es de 60 pacientes con arteritis de Takayasu.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión

- Pacientes ≥18 años con diagnóstico de arteritis de Takayasu de acuerdo con los criterios de ACR de 1990.
- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

Exclusión

- Pacientes que al momento de la evaluación presenten infecciones activas o crónicas.
- Pacientes que tenga como comorbilidad cualquier otra enfermedad autoinmune sistémica.
- Pacientes con insuficiencia renal grado crónica terminal o en prediálisis.
- Pacientes con cáncer.
- Embarazo.

Eliminación

- Pacientes con muestras inadecuadas o que falte el reporte de su laboratorio.
- Pacientes que retiren su consentimiento informado antes de terminar todas las evaluaciones.

Procedimientos

Los pacientes se seleccionaron como casos consecutivos en la consulta externa de reumatología. A cada paciente identificado que cumplió con los criterios se le invitó a participar en el estudio. Posterior a explicarle los objetivos del estudio y de haber aceptado, se les pidió autorizar su participación firmando el consentimiento informado. A todos los pacientes se les realizó una historia clínica y exploración física que quedaron captadas en la hoja de recolección de datos. Se les solicitó en un mismo día la obtención de los biomarcadores por medio de una muestra sanguínea y se enviaron al servicio de rayos X para la realización de angioresonancia magnética de la aorta, así como se evaluó la actividad con la escala clínica ITAS2010. Se dividieron a los pacientes en dos grupos, en activos e inactivos con base a ITAS2010 y angioresonancia, una vez divididos los pacientes se evaluó el comportamiento de los biomarcadores en ambos grupos y se determinó la utilidad diagnóstica de los mismos para medir actividad inflamatoria con curva ROC.

Para la obtención de los biomarcadores se realizaron las siguientes mediciones en sangre periférica: en la biometría hemática mediante Sysmex XN-1000 hematology analizer (citometría de flujo) se determinaron los valores de hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, RDW y MPV; la VSG se determinó por el método de Wintrobe, y la PCR por inmunoturbidimetría en el sistema ARCHITECT, con un rango de referencia de 0 a $\leq$0.5 mg/dL; la albúmina se evaluó por colorimetría con verde bromocresol en el equipo Alinity c, con un intervalo de medición entre 0.4 a 10.5 g/dL; y el dímero D se evaluó por inmunoturbidimetría mediante STA R Max^3, con

un intervalo de medición de 0.27 a 4.0 µg/mL y un valor normal <0.50 µg/mL. Se realizó la resonancia magnética de aorta en secuencias T1 y T2 con gadolinio, en el resonador Magnetom Skyra Siemens 3 teslas, serie 145397.

Análisis estadístico

Los datos de las variables se presentaron en número y porcentaje para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas con distribución normal fueron resumidas por medio de la media y desviación estándar. Las variables cuantitativas con distribución libre fueron presentadas con la mediana e intervalo intercuartílico. Para el análisis del valor diagnóstico de los biomarcadores se determinó su área bajo la curva ROC y se interpretó su capacidad discriminativa utilizando los siguientes criterios: excelente = 0.9-1, muy buena = 0.8-0.9, buena = 0.7-0.8, suficiente = 0.6-0.7, mala = 0.5–0.6 y no útil = <0.5 (52). El índice de Youden se empleó para establecer el punto de corte óptimo. Posterior a determinar el punto de corte, se determinó la sensibilidad, especificidad, los valores predictivo positivo y negativo del biomarcador que mostró una curva ROC de mayor capacidad discriminativa para conocer su utilidad diagnóstica. La correlación entre las puntuaciones de los biomarcadores y los hallazgos de resonancia magnética fueron evaluados mediante el coeficiente de correlación de Pearson si presentaron una distribución normal, o por el coeficiente de correlación de Spearman si presentaron una distribución libre. El análisis estadístico fue realizado en los programas STATA-

14© (2015; StataCorp., College Station, TX, USA) y en el programa estadístico R (2020, R Core Team, Vienna, Austria).

Definición de las variables

Dependientes o de respuestas

Actividad de la enfermedad evaluada por el ITAS2010

Definición conceptual: Se refiere a los hallazgos que permiten considerar actividad o daño relacionado con la arteritis de Takayasu.

Definición operacional: Puntaje del índice ITAS2010 considerado como actividad en los últimos 3 meses >1 punto y de ITAS-A >4 puntos.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Indicadores: 0 = arteritis de Takayasu inactiva; 1 arteritis de Takayasu activa.

Actividad de la enfermedad evaluada por la Resonancia Magnética

Definición conceptual: Se refiere a los hallazgos en el estudio por resonancia magnética que permiten considerar actividad o daño relacionado con la arteritis de Takayasu.

Definición operacional: Se considerará como actividad la presencia de edema de la pared vascular definido por un incremento de la intensidad de la pared vascular en las imágenes ponderadas en T2 más alguno de los siguientes signos: 1) engrosamiento de la pared vascular > 1 mm en las imágenes ponderadas en T1; 2) presencia de captación mural (realce del contraste).

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Indicadores: 0 = arteritis de Takayasu inactiva; 1 arteritis de Takayasu activa.

Independientes o factor de estudio

Índice PCR/albúmina

Definición conceptual: Proteínas de fase aguda que cambian de concentración durante los procesos inflamatorios.

Definición operacional: Cociente entre la concentración sérica de la proteína C reactiva medida en mg/dL y la concentración de albúmina en g/dL en sangre periférica.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Índice neutrófilo/linfocito

Definición conceptual: Es un parámetro de laboratorio asociado a inflamación descrito en otras enfermedades inflamatorias, autoinmunes, cáncer y síndrome metabólico.

Definición operacional: Cociente entre el número de neutrófilos (mm^3/mL) y el número de linfocitos (mm^3/mL) en sangre periférica.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Índice plaqueta/linfocito

Definición conceptual: Es un parámetro de laboratorio asociado a inflamación descrito en otras enfermedades inflamatorias, autoinmunes, cáncer y síndrome metabólico.

Definición operacional: Cociente entre el número de plaquetas (mm^3/mL) y el número de linfocitos (mm^3/mL).

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Ancho de distribución eritrocitaria.

Definición conceptual: Parámetro que cuantifica la heterogeneidad de las células rojas circulantes.

Definición operacional: Porcentaje de la variación del tamaño de los eritrocitos reportado en el análisis de citometría hemática en porcentaje.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Volumen plaquetario medio

Definición conceptual: Parámetro que refleja el tamaño de plaquetas y la función de estas, se calcula a partir de la biometría hemática completa.

Definición operacional: Parámetro de la variación del tamaño de las plaquetas reportado en el análisis de citometría hemática en fentolitros.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Dímero D

Definición conceptual: Biomarcador de la degradación y formación de fibrina que se puede medir en plasma o en sangre completa.

Definición operacional: Concentración de dímero D en ng/mL en sangre periférica.

En población sana los niveles circulantes son bajos, medido por ELISA <250-500 ng/mL. Se ha descrito que su valor es sustancialmente más elevado en pacientes con arteritis de Takayasu.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Aspectos éticos

Los procedimientos propuestos en este proyecto de investigación estuvieron de acuerdo con las normas éticas. En congruencia con la Declaración de Helsinki, se solicitó el consentimiento informado por escrito. De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud el estudio es un “estudio con riesgo bajo”. Con el objetivo de respetar los principios contenidos en los códigos de ética y las normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica, se consideraron los siguientes apartados:

Riesgo de la investigación: Con base en lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el título II, Capítulo primario, artículo 17, este estudio se consideró un estudio con bajo riesgo.

Posibles beneficios: Los pacientes que aceptaron participar en el estudio no tuvieron un beneficio directo. Sin embargo, los resultados del estudio brindaron beneficios a los pacientes con arteritis de Takayasu al generar información sobre la precisión diagnóstica de biomarcadores al momento de evaluar la actividad de la enfermedad.

Posibles riesgos: Incidente ante la extracción sanguínea o alergia a gadolinio. Este medio de contraste puede conllevar a reacciones de hipersensibilidad secundarias muy raras, entre ellas erupción cutánea.

Balance riesgo-beneficio: Se consideró un balance riesgo-beneficio favorable, el estudio no requirió estudios adicionales a los que habitualmente se les solicitan a los pacientes con arteritis de Takayasu para su evaluación.

Confidencialidad: Se garantizó mediante el principio del secreto profesional proteger el derecho del paciente a la confidencialidad de los datos que ha proporcionado, no debiendo divulgarlos, salvo expresa autorización del paciente. Este proyecto se apegó a la Ley Federal de protección de datos personales en posesión de particulares vigente en nuestro país, la cual en su artículo 8 cita que todo tratamiento de datos personales estará sujeto al consentimiento de su titular, el cual consiente tácitamente el tratamiento de sus datos, cuando habiéndose puesto a su disposición el aviso de privacidad (consentimiento bajo información) no manifieste su oposición. Todas las preguntas realizadas fueron anónimas, se registraron los datos proporcionados en una base de datos. Los resultados de exámenes de laboratorio y rayos x se identificaron con el nombre y número de seguridad social del participante, sin embargo, al momento de la publicación de resultados se mantiene el anonimato, por lo cual cumplió el criterio de disociación (procedimiento mediante el cual los datos personales no pueden asociarse al titular ni permitir, por su estructura, contenido o grado de desagregación, la identificación del mismo).

Consentimiento informado: Se consideró necesario la obtención del consentimiento informado previo a la inclusión al estudio. Para evitar la influencia

indebida, la persona que solicitó el consentimiento informado no fue su médico tratante.

Selección de los participantes: Mediante el muestreo no probabilístico de casos consecutivos se respetó el principio de justicia en la selección de participantes.

Población vulnerable: El estudio no contempló la inclusión de población vulnerable.

En concordancia con lo dispuesto en la Ley General de Salud (Reforma DOF 02-04-2014) en su artículo 41bis el protocolo se sometió a juicio del comité nacional de ética e investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social para su aprobación o formulación de las recomendaciones de carácter ético que correspondan.

Recursos, financiamiento y factibilidad

Recursos Humanos

Médico residente Alejandra Enríquez Luna. Residente del servicio de Reumatología en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, México. Fue la encargada de coordinar con los médicos especialistas adscritos al servicio de Reumatología, el tamizaje de los sujetos candidatos al estudio. Fue la responsable de invitar a los mismos a la participación del estudio, de la obtención del consentimiento informado y de la recolección de datos.

M.E Mario Pérez Cristóbal. Médico Especialista en Reumatología. Médico adscrito al servicio de Reumatología en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, México. Investigador Asociado, miembro del Consejo Nacional de Reumatología. Participó en la concepción y diseño del proyecto de investigación, así como en la evaluación de los estudios realizados, en el análisis de los datos y la interpretación de los resultados.

M.E. Gabriel José Horta Baas. Médico Especialista en Reumatología. Médico adscrito al servicio de Reumatología del Hospital General Regional 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Mérida, Yucatán, México. Asesor metodológico. Participó en la concepción y diseño del proyecto de investigación, así como en el análisis de los datos y la interpretación de los resultados.

Dr. Sergio Martínez Gallardo Asesor. Médico Especialista en Imagenología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. Participó en la realización e interpretación de la angioresonancia magnética de aorta de los pacientes del estudio.

Financiamiento

Para la realización del proyecto de investigación no fue necesaria la inversión en infraestructura, capacitación del personal, ni pago de patentes. Debido que los estudios determinados en esta investigación fueron los solicitados de forma habitual por el servicio de reumatología para la evaluación de los pacientes con arteritis de

Takayasu, no fue necesaria la obtención de un financiamiento para la realización de este proyecto de investigación.

Factilibilidad

Se consideró que el estudio fue factible de desarrollar en el tiempo estipulado, contemplando los recursos y la relación con el número de sujetos disponibles para el estudio.

Resultados

La muestra incluyó a 28 pacientes, 92.8% mujeres (n= 26), con una edad media de 48.9 años (SD 13.88). La media y rango intercuartil del tiempo del diagnóstico fue de 7 años y 17 años respectivamente (mínimo 0.2 años; máximo 45 años). La mayoría de los casos fueron de la clase V de Numano (53.57%; n= 15). Los medicamentos más empleados fueron el metotrexato (78.57%) y prednisona (50%), ningún paciente recibía tratamiento con medicamentos biológicos. T**abla 1**. La hipertensión arterial sistémica fue el comórbido más frecuente asociado.

Tabla 1. Características generales de la muestra n=28	
Sexo	
Mujeres	26 (92.86%)
Clasificación de Numano	
I	6 (21.43%)
IIa	1 (3.57%)
IIb	1 (3.57%)
III	3 (10.71%)
IV	2 (7.14%)
V	15 (53.57%)
Comorbilidades	
Hipertensión arterial	17 (60.71%)
Diabetes mellitus	2 (7.14%)
Dislipidemia	2 (7.14%)

Edad, años	48.92 ± 13.88
Edad al diagnóstico, años	35.46 ± 11.99
Duración de la enfermedad, años	7 (17)*
Tratamiento	
Metotrexato	22 (78.57%)
Prednisona	14 (50%)
Azatioprina	5 (17.86%)
Leflunomida	1 (3.57%)

Resultados expresados en porcentaje, media y desviación estándar. *Rango intercuartil.

Basándose en el resultado del ITAS2010 la mayoría de los pacientes no presentaron una arteritis de Takayasu activa (57.15%; n =16). A 17 pacientes se les realizó angioresonancia magnética, en la mayoría de los casos no se documentó signos de arteritis de Takayasu activa (52.94%; n = 9). En la **tabla 2** se muestran las manifestaciones y signos clínicos asociados a actividad de acuerdo con la frecuencia de presentación en los pacientes del estudio; tuvieron una mayor prevalencia la cefalea y claudicación con un 28.57%, seguidas de los signos a la exploración física soplos carotídeos en 25% y disminución de pulsos en 17.86% de la muestra.

Tabla 2. Manifestaciones y signos clínicos	
Cefalea	8 (28.57%)
Claudicación	8 (28.57%)
Soplos	
Carotideo	7 (25%)
Abdominal	3 (10.71%)
Subclavio	2 (7.14%)
Pulmonar	1 (3.57%)
Disminución de pulsos	5 (17.86%)
Alteraciones visuales	3 (10.71%)
Dolor abdominal	3 (10.71%)
Pérdida de peso	2 (7.14%)
Hipertensión diastólica	2 (7.14%)
Hipertensión sistólica	2 (7.14%)
Pérdida de pulsos	2 (7.14%)
Dolor torácico	1 (3.57%)
Carotidinia	1 (3.57%)
Síncope	1 (3.57%)

Resultados expresados en porcentaje.

Se realizó una comparación de los biomarcadores de inflamación entre los pacientes con arteritis de Takayasu inactiva y activa de acuerdo con el resultado del cuestionario ITAS2010 que se muestra en la **tabla 3**; no se obtuvieron resultados

estadísticamente significativos entre grupos, lo que hace referencia que la hipótesis nula es falsa.

Tabla 3. Comparación de los biomarcadores de inflamación entre pacientes con Arteritis de Takayasu inactiva y activa basándose en el resultado del ITAS2010.

	Total (n= 28)	Inactiva (n=16)	Activa (n=12)	Valor de p
PCR/albúmina	0.18 (0.46)	0.14 (0.19)	0.20 (1.15)	0.30
INL	1.94 (0.99)	2.38 (1.22)	1.81 (0.98)	0.76
IPL	153.71 (58.39)	153.71 (58.39)	149.56 (74.55)	0.92
RDW	13.8 (1.5)	13.8 (1.3)	13.8 (1.9)	0.92
VPM	9.4 (1.65)	10.2 (1.85)	9.3 (0.7)	0.20
Dímero D	0.30 (0.51)	0.28 (0.36)	0.45 (0.66)	0.11

PCR: proteína C reactiva; INL: índice neutrófilo/linfocito; IPL: índice plaqueta/linfocito; RDW: ancho de distribución eritrocitaria; VPM: volumen plaquetario medio.
Valor de p <0.05 tomado como significancia estadística. () desviación estándar.

En la **tabla 4** se compararon los biomarcadores entre el grupo de pacientes inactivos y activos con base en la resonancia magnética, se obtuvo una p <0.05 en el índice PCR/albúmina y el volumen plaquetario medio, haciendo referencia a una hipótesis nula verdadera, que estos dos índices tienen utilidad para traducir actividad de la enfermedad comparado con los hallazgos de imagen.

Tabla 4. Comparación de los biomarcadores de inflamación entre pacientes con Arteritis de Takayasu inactiva y activa basándose en el resultado de la resonancia magnética.				
	Total (n= 17)	Inactiva (n=9)	Activa (n=8)	Valor de p
PCR/albúmina	0.18 (0.73)	0.10 (0.12)	0.96 (1.47)	0.03
INL	1.84 (1.14)	1.78 (1.29)	2.19 (1.31)	0.20
IPL	142.68 (57.41)	117.5 (54.26)	149.56(64.55)	0.21
RDW	13.8 (1.4)	13.8 (0.7)	14.05 (1.65)	0.33
VPM	9.7 (1.4)	10.2 (0.7)	9.1 (0.85)	0.03
Dímero D	0.36 (0.25)	0.32 (0.12)	0.37 (0.43)	0.62

PCR: proteína C reactiva; INL: índice neutrófilo/linfocito; IPL: índice plaqueta/linfocito; RDW: ancho de distribución eritrocitaria; VPM: volumen plaquetario medio.
Valor de p <0.05 tomado como significancia estadística. () desviación estándar.

De manera final para establecer el valor diagnóstico de los índices antes descritos en los pacientes con actividad de la enfermedad, se realizó un análisis de curva ROC, tomando como una capacidad discriminativa buena cuando el resultado fue de 0.7 a 0.8, suficiente 0.6-0.7 y mala 0.5-0.6. El índice PCR/albúmina, neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito y RDW mostraron un área bajo la curva suficiente con intervalos de confianza al 95% que no cruzaron la unidad, esto al tomar como referencia la resonancia magnética. Por otro lado, al tener como prueba de referencia el cuestionario ITAS2010 se obtuvieron áreas bajo la curva suficientes en el índice PCR/albúmina y el valor de dímero D. El índice PCR/albúmina fue el

que mostró mejor rendimiento en el grupo de resonancia magnética con un área bajo la curva de 0.79. **Tabla 5 y figura 1.**

Tabla 5. Área bajo la curva ROC de los biomarcadores para determinar la presencia de arteritis de Takayasu activa.

	ITAS como prueba de referencia		Resonancia como prueba de referencia	
	ABC	IC95%	ABC	IC95%
Albúmina/PCR	0.61	0.39-0.83	0.79	0.56-1
INL	0.53	0.30-0.76	0.68	0.41-0.95
IPL	0.49	0.25-0.72	0.68	0.40-0.95
RDW	0.51	0.27-0.74	0.63	0.35-0.91
VPM	0.35	0.13-0.58	0.19	0-0.42
Dímero D	0.67	0.45-0.89	0.56	0.27-0.86

PCR: proteína C reactiva; INL: índice neutrófilo/linfocito; IPL: índice plaqueta/linfocito; RDW: ancho de distribución eritrocitaria; VPM: volumen plaquetario medio.

Mediante el índice de Youden se estableció como punto de corte $\geq$0.62 en el índice PCR/albúmina para traducir actividad de la enfermedad en comparación con la angioresonancia magnética, teniendo una sensibilidad de 62.5% y especificidad de 100%, un valor predictivo positivo de 100% y negativo del 75%. **Tabla 6.**

Figura 1. Área bajo la curva ROC del índice albúmina PCR en el diagnóstico de arteritis de Takayasu activa basándose en los hallazgos de la angioresonancia.

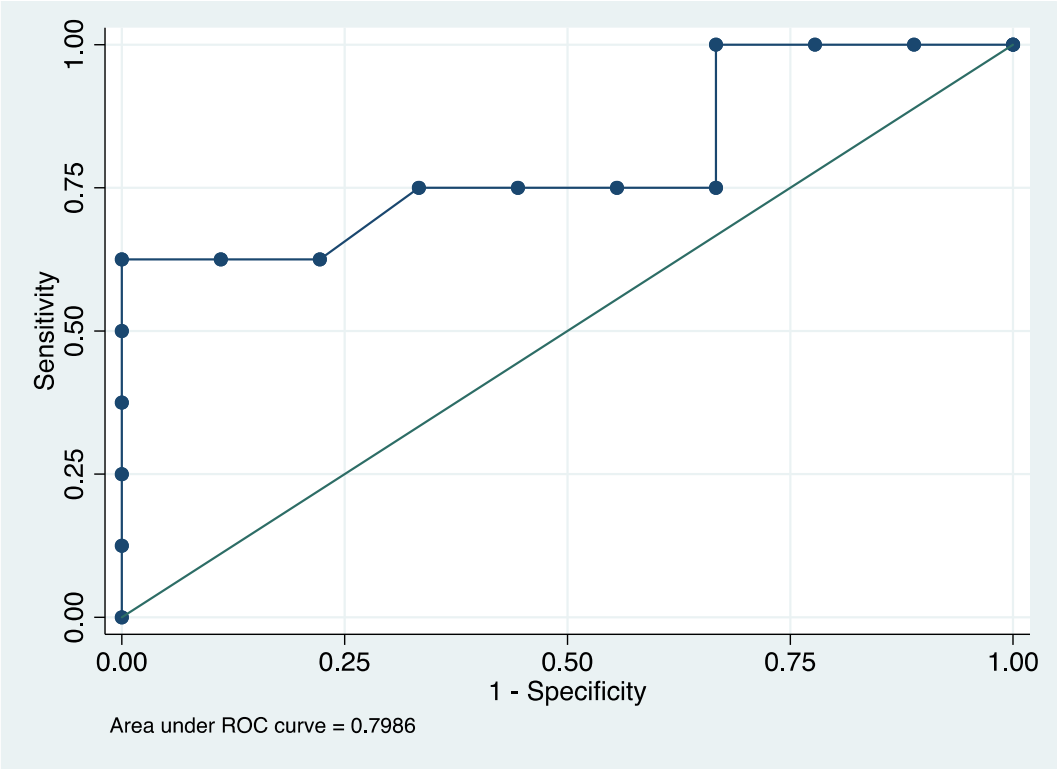


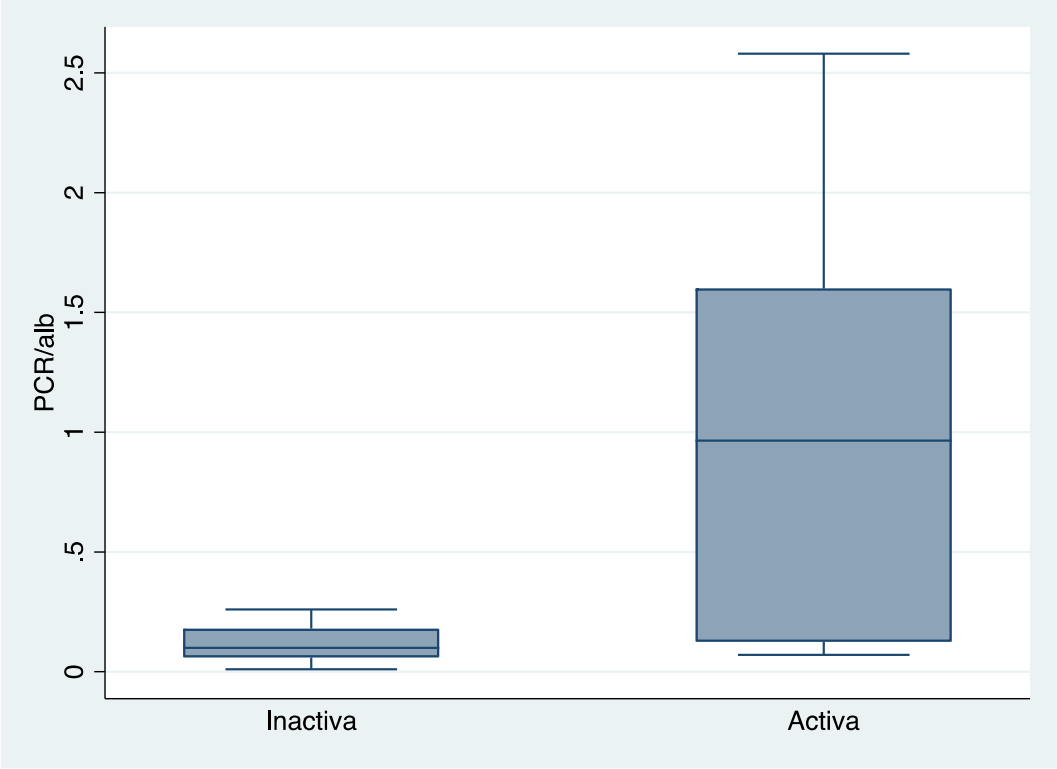
Tabla 6. Punto de corte para actividad de la enfermedad del índice PCR/albúmina

		Angioresonancia			
		A. Takayasu activa	A. Takayasu inactiva	Total	
Índice PCR/albúmina	≥ 0.62	5	0	5	Valor predictivo positivo = 100% (IC95% 47.8%-100%)
	< 0.62	3	9	12	Valor predictivo negativo 75% (IC95% 42.8%-94.5%)
	Total	8	9	17	
		Sensibilidad 62.5% (IC95% 24.5-91.5%)	Especificidad 100% (IC95% 66.5-100%)		

En el gráfico de la **figura 2** observamos que los puntos de corte del índice PCR/albúmina tuvieron un rango amplio entre >0 y 2.6.

Sin embargo, la mediana fue de 1. Claramente podemos apreciar las diferencias entre ambos grupos, inactivos y activos de acuerdo con la resonancia magnética, con mayores valores de este biomarcador en los pacientes activos.

Figura 2. Comparación del índice PCR/albúmina en pacientes con arteritis de Takayasu inactiva frente a activa basándose en el resultado de la angioresonancia.



Discusión

Los pacientes con arteritis de Takayasu (AT) conllevan un reto importante tanto para el diagnóstico como para la evaluación de la actividad de la enfermedad (1,14). Poseen una mayor tasa de mortalidad en comparación con los controles sanos ya sea por actividad no controlada o por complicaciones tales como insuficiencia valvular aórtica, isquemia cardiaca, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca (11). Se estima una sobrevida de 43% a 15 años ante un curso progresivo como el ya descrito (9). Es necesario contar con herramientas de distinta índole (cuestionarios, imagen, biomarcadores, etc.) para evaluar el estado de actividad de una manera más precisa en los pacientes con AT (1,14).

A la actualidad el estándar de oro para evaluar la actividad es el reporte histopatológico de edema o infiltración de células inflamatorias de la pared vascular, sin embargo, es invasivo y poco práctico (15). El objetivo de esta tesis fue conocer el valor diagnóstico de distintos biomarcadores en la identificación de actividad de la AT en comparación con el cuestionario ITAS2010 y los hallazgos en resonancia magnética de aorta. Obtuvimos una muestra de 28 pacientes donde el 92.8% fueron mujeres con una edad media de 48.9 años al momento de ser captadas en el estudio, tuvieron una evolución media de la AT de 7 años, con mayor afección generalizada de la aorta (tipo V de Numano) en 53.57%.

Se describen en la literatura distintos índices clínicos para evaluar la actividad como el ITAS2010, que en este estudio fue tomado como comparador debido a ser la escala de referencia para la evaluación periódica de los pacientes (hallazgos nuevos en los últimos 3 meses), además es una herramienta sensible al cambio por lo cual puede determinar la presencia de exacerbaciones de la enfermedad; sin embargo

se han descrito puntuaciones más bajas en recaídas comparas con la primer presentación de actividad y no es capaz de identificar pacientes con compromiso pre-oclusivo (19). Por otro lado la resonancia magnética permite encontrar datos tempranos de actividad como son edema de pared, realce con contraste, engrosamientos e incluso estenosis que no son aún moderadas-graves >50%, esto pudiendo permitir la detección en una etapa potencialmente reversible con tratamiento oportuno; sin embargo las limitaciones son que es un estudio de alto costo, dependiente del operador, requiere mayor tiempo, no es tolerada por todos los pacientes y aún no existe un protocolo estandarizado (21,26).

Un biomarcador es molécula biológica encontrada en sangre, otros fluidos corporales o tejidos, que es signo de un proceso normal o anormal, de una condición o enfermedad. Actualmente, no existe un biomarcador específico para definir la actividad de la artritis de Takayasu (31). Se han descrito distintas moléculas que pueden tener utilidad como marcadores de actividad, ejemplo las proteínas de fase aguda VSG y PCR, esta última con sensibilidad de 71.4% y especificidad de 100% para definir actividad en AT reportadas en la literatura, sin embargo, su concentración puede verse alterada por otros trastornos, por ejemplo, infecciones activas (11,34). Tomando en cuenta parámetros más accesibles y de menor costo fue que nació este proyecto de tesis, con la comparación de índices celulares y otras moléculas con los parámetros estándar ya establecidos para evaluación de actividad de AT, permitiéndonos identificar datos más precoces. Se ha descrito que el índice plaqueta/linfocito, neutrófilo/linfocito y el ancho de distribución eritrocitario (RDW) aumentan en AT activa (38,39,40). El volumen plaquetario medio (VPM) por otra parte disminuye en el contexto de consumo plaquetario por aumento de

inflamación; se ha descrito en pacientes con AT activa su disminución en comparación con inactivos (42). Por otra parte, el dímero D que actúa como biomarcador de formación de fibrina y su degradación, se ha encontrado aumentado en pacientes con esta vasculitis de grandes vasos sugiriendo activación de otros mecanismos además de las plaquetas (49). En última instancia el índice PCR/albúmina se ha descrito con valor pronóstico en sepsis, enfermedad de Crohn y artritis reumatoide (46,47,48); en un estudio con 32 pacientes con AT se observó que este índice fue mayor en activos en comparación con inactivos, con un punto de corte de 1.14 con un área bajo la curva de 0.999, con una sensibilidad y especificidad del 96.9% (42). En la presente tesis de los 28 pacientes, 12 (42.85%) se mostraron activos mediante ITAS2010 y 8/17 (47%) activos con hallazgos en angioresonancia magnética, sin embargo, no fue posible realizar dicho estudio de imagen a la totalidad de la muestra debido a la contingencia que se vivió actualmente (covid-19). Comparando los biomarcadores antes descritos con la actividad de AT mediante ITAS2010 no obtuvimos significancia estadística, pero al realizar esta misma medición con resonancia magnética, se obtuvo que el índice PCR/albúmina y el VPM tuvieron una p de 0.03, que apunta a su utilidad para traducir actividad de la enfermedad. Se analizó el área bajo la curva del índice PCR/albúmina obteniendo una suficiente capacidad discriminativa con un resultado de 0.79 (IC 95% 0.56-1), además que obtuvimos un punto de corte de $\geq$0.62 para indicar actividad en pacientes con AT, con una sensibilidad y especificidad del 62.5% y 100% respectivamente; si bien obtuvimos un punto de corte menor en comparación con Akkececi SN y cols, este estudio también apunta a la utilidad que tiene este índice para discriminar actividad de la enfermedad.

Como limitaciones tenemos la cantidad de la muestra y la no realización de estudios de imagen a la totalidad de nuestros pacientes, esto debido a las dificultades por la pandemia. Pero como fortalezas podemos decir que es el primer estudio que compara biomarcadores séricos con la actividad de AT mediante ITAS2010 y resonancia magnética, dando la pauta para estudios más grandes y prospectivos con el fin de obtener algo sistematizado.

Conclusiones

El uso del índice PCR/albúmina en comparación con hallazgos de resonancia magnética para pacientes con actividad de arteritis de Takayasu mostró una buena capacidad discriminativa con un área bajo la curva de 0.79, con un punto de corte de $\geq$0.62 para indicar actividad, con una sensibilidad y especificidad del 62.5% y 100% respectivamente. Hacen falta estudios más grandes y prospectivos que reproduzcan estos resultados y que permitan tomar decisiones de manera más temprana, así como que permitan evaluar el rendimiento que tienen el resto de biomarcadores (índice plaqueta/linfocito, neutrófilo/linfocito, RDW, VPM y dímero D).

Referencias

1. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Takayasu arteritis: an update. Turk J Med Sci. 2018; 48(4):681-697.
2. Misra DP, Wakhlu A, Agarwal V, Danda D. Recent advances in the management of Takayasu arteritis. Int J Rheum Dis. 2019; 22 Suppl 1:60-68.
3. Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. Int J Rheum Dis. 2014; 17(3):238-47.
4. Tombetti E, Mason JC. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons. Rheumatology (Oxford). 2019; 58(2):206-219.
5. Cheng F, Shao Z, Lu QS, Zhao R, Lu FL, Tian B, et al. Aneurysms in Takayasu's arteritis: a retrospective study of Chinese patients. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 Suppl 124(2):42-47.
6. Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. Presse Med. 2017; 46(7-8 Pt 2):e197-e203.
7. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, Pazzola G, Muratore F, Addimanda O, et al. Imbalance between angiogenic and anti-angiogenic factors in sera from patients with large-vessel vasculitis. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 Suppl 124(2):23-30.
8. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. Int J Cardiol. 1996; 54 Suppl:S155-63.
9. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. Am Heart J. 1977; 93(1):94-103.

10. John RA, Keshava SN, Danda D. Correlating MRI with clinical evaluation in the assessment of disease activity of Takayasu's arteritis. Int J Rheum Dis. 2017; 20(7):882-886.
11. Mason JC. Takayasu arteritis--advances in diagnosis and management. Nat Rev Rheumatol. 2010; 6(7):406-15.
12. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum. 1990; 33(8):1129-34.
13. Mirouse A, Biard L, Comarmond C, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, et al. Overall survival and mortality risk factors in Takayasu's arteritis: A multicenter study of 318 patients. J Autoimmun. 2019; 96:35-39.
14. Aydin SZ, Yilmaz N, Akar S, Aksu K, Kamali S, Yucel E, et al. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index-Takayasu. Rheumatology (Oxford). 2010; 49(10):1889-93.
15. Jiang L, Li D, Yan F, Dai X, Li Y, Ma L. Evaluation of Takayasu arteritis activity by delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Int J Cardiol. 2012; 155(2):262-7.
16. Hoffman GS. Takayasu arteritis: lessons from the American National Institutes of Health experience. Int J Cardiol. 1996; 54 Suppl:S99-102.
17. 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.
18. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. Ann Intern Med. 1994; 120(11):919-29.

19. Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). Rheumatology (Oxford). 2013; 52(10):1795-801.
20. Fritsch S, Copes RM, Savioli B, de Aguiar MF, Ciconelli RM, Azevedo VF, et al. Translation and validation of the Indian Takayasu clinical activity score (ITAS2010) for the Brazilian Portuguese language. Adv Rheumatol. 2019; 59(1):43.
21. Villa I, Agudo Bilbao M, Martínez-Taboada VM. Avances en el diagnóstico de las vasculitis de vasos de gran calibre: identificación de biomarcadores y estudios de imagen [Advances in the diagnosis of large vessel vasculitis: identification of biomarkers and imaging studies]. Reumatol Clin. 2011; 7 Suppl 3:S22-7.
22. Kenar G, Karaman S, Çetin P, Yarkan H, Akar S, Can G, et al. Imaging is the major determinant in the assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 Suppl 124(2):55-60.
23. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. Ann Rheum Dis. 2018; 77(5):636-643.
24. Sun Y, Huang Q, Jiang L. Radiology and biomarkers in assessing disease activity in Takayasu arteritis. Int J Rheum Dis. 2019; 22 Suppl 1:53-59.
25. Nastri MV, Baptista LP, Baroni RH, Blasbalg R, de Avila LF, Leite CC, et al. Gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography of Takayasu arteritis. Radiographics. 2004; 24(3):773-86.

26. Andrews J, Mason JC. Takayasu's arteritis--recent advances in imaging offer promise. Rheumatology (Oxford). 2007; 46(1):6-15.
27. Camacho GL, Comas OI, Meléndez TA, Monsalve CJ. Diagnóstico de la arteritis de Takayasu mediante técnicas no invasivas [Noninvasive diagnosis of Takayasu's arteritis]. Radiologia. 2009; 51(3):287-93.
28. Pipitone N, Versari A, Salvarani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. Rheumatology (Oxford). 2008; 47(4):403-8.
29. Choe YH, Kim DK, Koh EM, Do YS, Lee WR. Takayasu arteritis: diagnosis with MR imaging and MR angiography in acute and chronic active stages. J Magn Reson Imaging. 1999; 10(5):751-7.
30. Choe YH, Han BK, Koh EM, Kim DK, Do YS, Lee WR. Takayasu's arteritis: assessment of disease activity with contrast-enhanced MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 2000; 175(2):505-11.
31. Monach PA. Biomarkers in vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2014; 26(1):24-30.
32. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999; 340(6):448-54.
33. Ma J, Luo X, Wu Q, Chen Z, Kou L, Wang H. Circulation levels of acute phase proteins in patients with Takayasu arteritis. J Vasc Surg. 2010; 51(3):700-6.
34. O'Connor TE, Carpenter HE, Bidari S, Waters MF, Hedna VS. Role of inflammatory markers in Takayasu arteritis disease monitoring. BMC Neurol. 2014; 14:62.

35. Sun Y, Ma L, Yan F, Liu H, Ding Y, Hou J, et al. MMP-9 and IL-6 are potential biomarkers for disease activity in Takayasu's arteritis. Int J Cardiol. 2012; 156(2):236-8.
36. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, Bozzolo EP, Franchini S, Doglioni C, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. Ann Intern Med. 2011; 155(7):425-33.
37. Savioli B, Abdulahad WH, Brouwer E, Kallenberg CGM, de Souza AWS. Are cytokines and chemokines suitable biomarkers for Takayasu arteritis? Autoimmun Rev. 2017; 16(10):1071-1078.
38. Pan L, Du J, Li T, Liao H. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with disease activity in patients with Takayasu's arteritis: a case-control study. BMJ Open. 2017; 7(4):e014451.
39. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. Int J Rheum Dis. 2015; 18(7):731-5.
40. Liu Q, Dang AM, Chen BW, Lv NQ, Wang X, Zheng DY. The association of red blood cell distribution width with anemia and inflammation in patients with Takayasu arteritis. Clin Chim Acta. 2015; 438:205-9.
41. Kaplan MJ. Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases. Arthritis Res Ther. 2013; 15(5):219.
42. Akkececi SN, Cetin YG, Gogebakan H, Acipayam C. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators

of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. Med Sci Monit. 2019; 25:1401-1409.

43. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005; 352(10):1011-23.
44. Safak S, Uslu AU, Serdal K, Turker T, Soner S, Lutfi A. Association between mean platelet volume levels and inflammation in SLE patients presented with arthritis. Afr Health Sci. 2014; 14(4):919-24.
45. Peng YF, Guo J, Deng YB. The role of mean platelet volume in patients with Takayasu arteritis. Ann Clin Biochem. 2017; 54(2):273-278.
46. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. PLoS One. 2013;8(3):e59321.
47. Qin G, Tu J, Liu L, Luo L, Wu J, Tao L, et al. Serum Albumin and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Are Useful Biomarkers of Crohn's Disease Activity. Med Sci Monit. 2016; 22:4393-4400.
48. Yang WM, Zhang WH, Ying HQ, Xu YM, Zhang J, Min QH, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. Int Immunopharmacol. 2018; 62:293-298.
49. Akazawa H, Ikeda U, Yamamoto K, Kuroda T, Shimada K. Hypercoagulable state in patients with Takayasu's arteritis. Thromb Haemost. 1996; 75(5):712-6.

50. de Souza AW, Machado NP, Pereira VM, Arraes AE, Reis Neto ET, Mariz HA, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in takayasu arteritis. Circ J. 2010; 74(6):1236-41.
51. Goksuluk D, Korkmaz S, Zararsiz G, Karaagaoglu AE. easyROC: An Interactive Web-tool for ROC Curve Analysis Using R Language Environment. . The R journal. 2016; 8(2):213-30.
52. Simundic AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. EJIFCC. 2009; 19(4):203-11.

ANEXOS

ITAS2010. Indian Takayasu's Activity Score

ITAS2010 – IndianTakayasu's Arteritis Activity Score. Spanish version

Marque la casilla solo si la alteración está presente y es nueva o emperoro en los últimos 3 meses (3/12).

Marque la casilla solo si la alteración se atribuye actualmente a la vasculitis activa.

Nombre:
Nombre de la unidad:
Fecha:
Investigador:

	PRESENTE
1. CONSTITUCIONALES	
Ninguna	☐
Malestar general/Pérdida de peso > 2kg	○
Mialgia/Artralgia/Artritis	○
Cefalea	○
2. ABDOMEN	
Ninguna	☐
Dolor abdominal severo/grave	○
3. SISTEMA GENITOURINARIO	
Ninguna	☐
Abortos	○

	PRESENTE
4. RENAL	
Ninguna	☐
Hipertensión diastolica (>90 mmHg)	◯
Hipertensión sistólica (>140 mmHg)	○
5. SISTEMA NERVIOSO	
Ninguna	☐
Evento Vascular Cerebral	◯
Convulsiones (NO hipertensivas)	○
Sincope	○
Vertigo/mareos	

6. SISTEMA CARDIOVASCULAR	
Ninguna	☐
Soplos (ver 6a)	◯
Desigualdad o asimetria del pulso (Ver 6b)	◯
Nueva pérdida de pulsos (Ver 6c)	◯
Claudicación (ver 6d)	◯
Carotidinia	◯
Insuficiencia valvular aórtica	○
Infarto de miocardio / angina	○
Cardiomiopatia / Insuficiencia cardiaca	○

6a. Soplos	Derecha	Izquierda
Carótida	○	○
Subclavia	○	○
Renal	○	○

6b. Desigualdad o asimetria en los pulsos o la presión arterial

Presente	○

6c. Ausencia del pulso	Derecha	Izquierda
Carótida	○	○
Subclavia	○	○
Braquial	○	○
Radial	○	○
Femoral	○	○
Popliteo	○	○
Dorsal del pie (pedio)	○	○

6d. Claudicacion	
Brazo	○
Pierna	○

Otras alteraciones de la vasculitis:_____

_____

VSG:_____ mm/h PCR: _____ mg/dl

Puntuación de los items ☐ = 0 ○ = 1 ◯ = 2

Puntuacion ITAS2010: Sumar las puntuaciones de los items.En el sistema cardiovscular, si tanto el círculo encuadrado como el círculo están marcados, sume ambos (consulte el glosario).

Puntuación ITAS.A incluyendo los reactantes de fase aguda.
Para VSG, puntúe el ITAS más: 0 para <20; 1 para VSG 21-39; 2 para VSG 40-59; y 3 para VSG > 60 mm/ h
Para PCR, puntúe el ITAS más: 0 para PCR <5; 1 para PCR 6-10; 2 para PCR 11-20; y 3 para PCR> 20 mg/dl

Evaluación Global del Médico

Activa Recurrente o persistente Inactiva

Estudio nuevo de imagen Si / No

Especificar: _____

_____

ITAS2010 form. M.R Sivakumar, R.Misra, D.Danda & P.A.Bacon - Mar'10
ITAS.A form – ibid Oct 2012

Glosario complementario de los términos utilizados en ITAS2010 e ITAS.A

Finalidad de la evaluación y puntuación del ITAS

El propósito de ITAS2010 es capturar las manifestaciones relacionadas con la arteritis de Takayasu (AT) que son atribuibles a la actividad de la arteritis de Takayasu durante los últimos 3 meses. Las características de la enfermedad solo se puntúan si son atribuibles a la vasculitis, después de excluir otras causas como infección. El ITAS2010 captura la actividad clínica, incluye a los reactantes de fase aguda y las alteraciones documentadas en los estudios de imagen, aunque en general las modalidades de imagen se realizan con menos frecuencia y no a los 3 meses. Al puntuar las características del Sistema cardiovascular como la pérdida de pulsos, se debe tener en cuenta cualquier imagen realizada antes del análisis.

Cualquier característica no incluida que el médico considere atribuible a la AT, debido a la actividad actual de la enfermedad o que requiera tratamiento inmunosupresor, puede registrarse en el cuadro "otras alteraciones de la vasculitis".

Las características persistentes presentes por más de 3 meses, que se consideren el resultado final de la inflamación o de las complicaciones del tratamiento y que no son susceptibles de revertirse con el tratamiento médico, deben excluirse.

Instrucciones para completar el formulario.

Complete el nombre del paciente y el número de unidad (o detalles de identificación del hospital/clínica). Luego, el formulario debe estar firmado (nombre y firma).

Glosario de términos

1. Constitucionales

a) Malestar: un estado de malestar o de fatiga fácil. En la AT puede deberse a una inflamación sistémica.

b) Pérdida de peso: pérdida inexplicable de >2 kg. Excluya el adelgazamiento intencional y otras afecciones como diabetes mellitus, tuberculosis, VIH, malignidad, etc.

c) Mialgia: molestias y dolores musculares generalizados, debidos a inflamación sistémica. No confundir con el dolor por claudicación, que empeora con la actividad física de un grupo seleccionado de músculos.

d) Artralgia: dolores articulares.

e) Artritis: inflamación de las articulaciones con hinchazón y sensibilidad, a menudo con eritema y calor asociados en la piel, con o sin restricción de movimiento.

f) Fiebre: temperatura documentada ≥ 38° C.

g) Cefalea: cefalea persistente, nueva o inusual. En AT suele asociarse a hipertensión.

2. Abdomen

a) Dolor abdominal severo: dolor que se presenta como una emergencia con características de isquemia intestinal (angina intestinal), que se confirma mejor por medio de los estudios de imagen o cirugía. Se deben excluir otras causas que dan lugar a dolor abdominal severo, como la úlcera péptica, enfermedad hepática o de la vesícula biliar, pancreatitis, colelitiasis, litos en

vejiga, riñones o en el sistema urinario, peritonitis, apendicitis, colitis y pólipos.

3. Genitourinario

a) Abortos: pérdida fetal espontánea dentro de las 12 semanas, no atribuida a la genética, infecciones maternas, anticuerpos como el anticoagulante lúpico o cualquier otra afección materna.

4. Renal

a) Hipertensión: presión arterial diastólica >90 o sistólica >140 mmHg medida en el momento del examen. Si un médico ha observado que el paciente es hipertenso por primera vez dentro de los 3 meses y está en tratamiento antihipertensivo, se debe calificar la hipertensión como nueva, incluso si la presión arterial ya está controlada.

5. Neurológico

b) Evento vascular cerebral: accidente cerebrovascular que produce signos neurológicos focales. Se deben considerar otras causas como la aterosclerosis.

c) Convulsiones: movimientos clónicos y tónicos característicos, a menudo asociados con cambios de comportamiento, debido a descargas eléctricas paroxísticas en el cerebro.

d) Síncope: pérdida temporal y súbita del conocimiento, en ausencia de trauma, intoxicación, etc. A menudo asociada con caídas inexplicables.

e) Vértigo/mareo: episodios de sensación de desequilibrio, dificultad para mantenerse en pie o sensación de dar vueltas sin causas externas.

6. Sistema cardiovascular. El sistema CV presenta la mayor parte de las alteraciones de la AT y cinco ítems se ponderan para obtener una puntuación de 2. Cuatro de ellos llevan al observador a documentar el grado de afectación. Todos los sitios potenciales necesitan ser examinados en cada evaluación y las imágenes como tomografía o angioresonancia magnética realizadas antes de la evaluación deben tenerse en cuenta para mostrar la pérdida del pulso.

a) Soplos: Sonidos audibles de un lado a otro sobre las arterias. Si está presente, marque la casilla del ítem 6 y también documente que arterias están involucradas en las casillas apropiadas del ítem 6a. Es fundamental auscultar bilateralmente las arterias carótidas, subclavias y renales.
b) Desigualdad o asimetría en los pulsos o en la presión arterial: pulso débil en un lado en comparación con el mismo pulso en la extremidad opuesta. Confirme mediante la medición de la presión arterial y si la presión sistólica difiere en >10 mmHg entre las 2 extremidades, marque la casilla 6b.
c) Nueva pérdida de pulsos: ausencia de pulso observado previamente. Marque el cuadrado y luego registre las pérdidas específicas en el item 6c.
d) Claudicación: dolor en los músculos de las extremidades durante los movimientos o la actividad. Marque la casilla y muévase a 6d para registrar el sitio de claudicación en el brazo o la pierna. Los síntomas del tipo del “síndrome del robo de la subclavia” relacionados con el ejercicio también pueden registrarse como claudicación.
e) Carotidinia: sensibilidad o dolor durante la palpación de las arterias carótidas.
f) Insuficiencia valvular aórtica: Presencia de fuga de la válvula aórtica detectada clínicamente o por ecocardiografía.

g) Dolor cardíaco isquémico: Presencia de angina precipitado por las comidas o el esfuerzo, que se alivia con el reposo o los nitratos.

h) Infarto de miocardio: cuadro clínico típico de dolor severo en el pecho/brazo apoyado por electrocardiograma y cambios enzimáticos. Es importante la documentación del cardiólogo o de los médicos.

7. Otras alteraciones de la vasculitis

Cualquier ítem que no esté incluido anteriormente pero que el médico considere que se debe a una enfermedad activa en el caso de que se esté examinando AT.

8. Medidas de laboratorio no específicas de inflamación

VSG: medida por el método Westergren.

PCR: proteína C reactiva convencional medida por medido de algún método cuantitativo.

9. Evaluación global del médico: evaluación de los médicos del estado general de la actividad actual de la enfermedad en este paciente. Encierre en un círculo o subraye una de las tres categorías: A enfermedad activa; B enfermedad recurrente o persistente; C enfermedad inactiva.

10. Nuevas imágenes. Si se realizó en los últimos 3 meses, documente cualquier cambio con respecto a las imágenes anteriores, en particular el estrechamiento o la oclusión de los vasos sanguíneos, además de cualquier cambio en el vaso.

Cálculo de ITAS2010: Sumar todas las puntuaciones. Tenga en cuenta que 5 ítems del sistema cardiovascular, junto con la hipertensión diastólica y el accidente cerebrovascular se ponderan con una puntuación de 2. Todos los demás items tienen una calificación de 1 punto. En el sistema cardiovascular, si tanto el círculo encuadrado como el círculo están marcados, sume ambos. Por ejemplo, un paciente con una nueva pérdida del pulso (2 puntos) observada en las arterias carótida derecha (1 punto), subclavia derecha (1 punto) y braquial izquierda (1 punto) tendrá una puntuación de 5 para esta sección.

Cálculo de ITAS.A. Calcule el puntaje del ITAS2010 y agregue la puntuación para los reactantes de fase aguda de la siguiente manera:

1) ITAS –VSG. Sume 0 si la VSG es ≤ 20; 1 para el valor de la VSG entre 21 y 39; 2 si el valor de la VSG está entre 40 y 59; y 3 si el valor de la VSG es ≥ 60 mm/hr, por el método Westergren.
2) ITAS-PCR. Sume 0 si el valor de la PCR <5; 1 si el valor de la PCR esta entre 6 y 10; 2 si el valor de la PCR está entre 11 y 20: y 3 si el valor de la PCR es >20 mg/dL.

Hoja de recolección de datos

Nombre:_____ NSS: _____

Sexo: □[1] Hombre □[2] Mujer Edad: _____ Peso: _____ Kg

Talla: _____ cm Tabaquismo: □[1] Ausente □[2] Presente □[3] Ex-fumador
Edad al diagnóstico de la AT: _____ años.
Duración de la AT: _____ años _____ meses.
Tipo de la AT: □[1] I □[2] IIa □[3] IIb □[4] III □[5] IV □[6] V
Comorbilidades: □[1] Diabetes Mellitus □[2] Hipertensión arterial □[3] Dislipidemia

Tratamiento actual			**Dosis**
Prednisona	□[0] No	□[1] Si	_____
Deflazacort	□[0] No	□[1] Si	_____
Metotrexato	□[0] No	□[1] Si	_____
Azatioprina	□[0] No	□[1] Si	_____
Micofenolato	□[0] No	□[1] Si	_____
Ciclofosfamida	□[0] No	□[1] Si	_____
Anti-TNFa	□[0] No	□[1] Si	_____
Tocilizumab	□[0] No	□[1] Si	_____

Manifestaciones clínicas y examen físico

Fiebre	□[0] No	□[1] Si	Alteraciones visuales	□[0] No	□[1] Si
Fenómeno de Raynaud	□[0] No	□[1] Si	Amaurosis	□[0] No	□[1] Si
Disnea	□[0] No	□[1] Si	Eritema nodoso	□[0] No	□[1] Si
Dolor torácico	□[0] No	□[1] Si	Pioderma gangrenoso	□[0] No	□[1] Si
Palpitaciones	□[0] No	□[1] Si	Hemoptisis	□[0] No	□[1] Si
Pleuritis	□[0] No	□[1] Si	Hipertensión pulmonar	□[0] No	□[1] Si
Pericarditis	□[0] No	□[1] Si			
TA brazo derecho	_____		TA brazo izquierdo	_____	
TA brazo derecho	_____		TA brazo izquierdo	_____	

Estudios de laboratorio

Hemoglobina: _____ g/dL VCM: ____ fl HCM: _____ pg CHCM: _____ g/dL
ADE: _____ % VPM: _____ fl Leucocitos: _____ 10^3/Ál
Neutrófilos: _____ 10^3/Ál Linfocitos: _____ 10^3/Ál
Plaquetas: _____ 10^3/Ál Creatinina: _____ mg/dL
BUN: _____ mg/dL Albúmina: _____ g/dL
VSG: _____ mm/h PCR: _____ mg/dL
Hierro: _____ Transferrina: _____ % saturación: _____
Ferritina: _____ Dímero D: _____

Resultados de la Resonancia Magnética

Edema de pared	□^{0} Ausente		□^{1} Presente
Engrosamiento de la pared arterial	□^{0} Ausente		□^{1} Presente
	□^{1} 2 a 3 mm	□^{2} 3 a 4 mm	□^{3} >4 mm
Realce de contraste	□^{0} Ausente		□^{1} Presente
	□^{1} leve	□^{2} moderado	□^{3} grave
Estenosis	□^{0} Ausente		□^{1} Presente
Ubicación de la estenosis	Grado de la estenosis		
Aorta torácica segmento ascendente	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Aorta torácica segmento horizontal	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Aorta torácica	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Arteria braquiocefalica	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Subclavia derecha	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Subclavia izquierda	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Carótida común derecha	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Carótida común izquierda	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Axilar derecha	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Axilar izquierda	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Tronco pulmonar	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Aorta abdominal supra-diafragmática	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Aorta abdominal infra-diafragmática	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Aorta abdominal suprarenal	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Aorta abdominal a nivel renal	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Aorta abdominal infrarenal	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Arteria iliaca común derecha	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Arteria iliaca común izquierda	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%
Arteria renal derecha	□^{1} < 50%	□^{2} 50-74%	□^{3} ≥ 75%

Arteria renal izquierda	□[1] < 50%	□[2] 50-74%	□[3] ≥ 75%
Tronco celiaco	□[1] < 50%	□[2] 50-74%	□[3] ≥ 75%

Carta de consentimiento informado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación

Nombre del estudio: "Utilidad clínica de los biomarcadores indirectos (subrogados) de inflamación en el diagnóstico de actividad en pacientes con arteritis de Takayasu".

Patrocinador externo: Sin patrocinador.

Lugar y fecha: Hospital de Especialidades. "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez". Avenida Cuauhtémoc número 330, colonia doctores, CP 06720. Ciudad de México, México. A ___ del mes de _____ del 202_

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio: Estamos invitando a mayores de 18 años, hombres y mujeres con arteritis de Takayasu que son atendidos en el Hospital para participar en una investigación que pretende evaluar la actividad de la enfermedad con distintos parámetros de laboratorio comparándolos con el cuestionario ITAS2010 y con la resonancia magnética. Le quiero dar información sobre el estudio e invitarle a participar en esta investigación. No tiene que decidir hoy si participa o no. Puede que haya algunas palabras que no entienda. Si es así me informa para darme tiempo a explicarle. Si tiene preguntas más tarde, puede preguntarme, a su doctor o a los otros miembros del equipo de investigación.

Procedimientos: En caso de aceptar participar en el estudio, le pediremos su autorización por escrito (su firma), se le realizarán algunas preguntas sobre su persona y antecedentes médicos. Se le solicitará que conteste unas preguntas acerca de su enfermedad, puede tomar de 15 a 20 minutos; se le citará para la extracción de sangre en total 3 tubos y estudio de imagen (angioresonancia magnética de aorta). En una segunda cita se evaluarán los resultados para registrarlos en el estudio.

Posibles riesgos y molestias: Dificultad para recordar eventos pasados sobre su enfermedad, riesgo de sangrado o hematoma al realizar la extracción de sangre. En el caso de la realización de angioresonancia magnética se utilizará medio de contraste que pasará a través de alguna de sus venas, para visualizar de mejor manera los vasos sanguíneos, pueden existir reacciones, aunque con una frecuencia baja, de tipo alérgicas como erupción cutánea o dolor de cabeza. En caso de ser alérgico al gadolinio deberá hacérnoslo saber previamente. En su mayoría su excreción es vía renal, por lo que en un pequeño porcentaje de pacientes con daño renal preexistente puede ocurrir una entidad llamada fibrosis nefrogénica.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Si usted lo desea la información de sus resultados puede ser brindada a usted y a su médico para un mejor cuidado y entendimiento de su enfermedad.

Participación o retiro: Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en esta clínica y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes, sin requerir de mayor explicación.

Privacidad y confidencialidad: Toda la información generada durante el estudio está protegida por las leyes de confidencialidad vigentes, sus datos estarán protegidos y no será posible identificar su nombre en el reporte final de los resultados.

En caso de colección de material biológico:

- ❑ No autoriza que se tome la muestra.
- ❑ Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
- ❑ Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes: El tratamiento de su enfermedad será el que considere su médico como la mejor opción para usted.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: **Investigador responsable: Colaboradores:** Dr. Mario Pérez Cristóbal. Médico adscrito al Servicio de Reumatología matrícula 11720069, teléfono: 5516505984; Dra. Alejandra Enríquez Luna Médico residente de Reumatología matrícula 991443049, teléfono: 3334613374. Los investigadores de este estudio estamos dispuestos a responder cualquier duda relacionada con el estudio en cualquier otro momento. Para tal caso puede ponerse contacto con ellos directamente al teléfono brindado.
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión Local de Ética de Investigación número 1503. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21540.
Se me ha explicado con claridad en qué consiste mi participación en este estudio. También, he leído (o me han leído) el contenido de este formato. Se me ha brindado la oportunidad de realizar preguntas y aclarar mis dudas acerca de mi participación y he entendido de forma clara a cada una de las respuestas que el personal encargado me ha otorgado. Al firmar este consentimiento, usted está autorizando la utilización de la información médica que sea recolectada durante su participación en este estudio.

_____	_____
Nombre y Firma	Nombre y Firma de quién obtiene el consentimiento

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1	**Testigo 2**
_____	_____
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma

Cronograma de actividades

	2020					2021				
Actividades	Mar	Abr-May	Jun-Jul	Ago-Sep	Oct-Dic	Ene-Feb	Mar-Abr	May-Jul	Ago-Sep	Oct-Dic
Delimitación del tema	X									
Revisión y selección de bibliografía	X	X	X	X	X	X	X			
Redacción de protocolo	X	X	X	X						
Evaluación del Protocolo				X						
Recopilación de la muestra					X	X				
Recolección de resultados					X	X	X			
Elaboración de informe final de investigación					X	X	X			
Entrega de informe final de protocolo								X		