



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

**QUIMIOCIAS SOLUBLES COMO MARCADORES
SUSTITUTOS DE ACTIVIDAD EN ARTERITIS DE
TAKAYASU. PRUEBA DE CONCEPTO**

TESIS

PARA OBTENER EL
GRADO DE ESPECIALISTA
EN
REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

KARINA IVONNE ARIAS CALLEJAS

ASESOR DE TESIS

DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2022



Dirección de Enseñanza



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



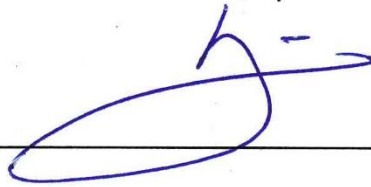
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**QUIMIOCINAS SOLUBLES COMO MARCADORES SUSTITUTOS DE ACTIVIDAD EN
ARTERITIS DE TAKAYASU. PRUEBA DE CONCEPTO**



Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



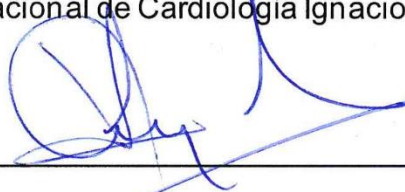
Dirección de Enseñanza



Dr. Manuel Martínez-Lavín

Jefe de Departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Jefe de Inmunología

Asesor de tesis

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dra. Karina Ivonne Arias Callejas

Residente de segundo año de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Renacimiento de la excelencia

Ciudad de México, 20 de julio 2022

Dr. Gerhard Heinze Martin

Jefe de la Subdivisión de Especializaciones Médicas de Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Presente.

Por medio de la presente hago constar que el Proyecto de Investigación titulado: **QUIMIOCINAS SOLUBLES COMO MARCADORES SUSTITUTOS DE ACTIVIDAD EN ARTERITIS DE TAKAYASU.PRUEBA DE CONCEPTO**, presentado por la Dra. Karina Ivonne Arias Callejas, médico residente que cursa la Especialidad en Reumatología, ha sido aceptado por el Comité de Investigación de la Dirección de Enseñanza de este Instituto, cumpliendo con los requisitos para la titulación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Carlos R. Sierra Fernández
Director de Enseñanza



Dirección de Enseñanza

CSF/mmhm

Juan Badiano No.1, Col. Sección XVI, CP. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.

Tel: (55) 5373 2911 www.cardiologia.org.mx



Ricardo
2022 Flores
Año de
Magón
PRECURSOS DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA

DEDICATORIAS

A mis padres y hermanos, por su apoyo incondicional y motivación durante mi crecimiento personal y académico, por nunca abandonarme, por su confianza y contribución a lograr mis metas y objetivos propuestos.

AGRADECIMIENTOS

- ☯ A mis maestros que me han enseñado sobre la reumatología y sobre la vida, al Dr. Manuel Martínez-Lavín, Dr. Luis H. Silveira, Dra. Angélica Vargas, Dra. Aline Martínez y al Dr. Luis Amezcua. Por brindarme su confianza y apoyo para poder ser parte de esta familia de excelencia INC.
- ☯ A mi director de tesis, el Dr. Luis Amezcua, por su gran disposición y apoyo para que pudiera realizar este trabajo, por sus enseñanzas y por preocuparse por nuestro aprendizaje.
- ☯ A mis compañeros de generación, que además de amigos han sido como mis hermanos, por sus enseñanzas, amistad, apoyo, aportaciones académicas y personales, y por todas las emociones que juntos recorrimos.
- ☯ A mi institución y casa durante estos años, por toda la enseñanza y oportunidades brindadas. Gracias por dejarme ser parte de esta familia y casa, el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- ☯ A todos ustedes, gracias por ser mis guías en este proceso nada sencillo, por transmitirme sus valiosos conocimientos y dedicación, por orientarme durante este camino, por no desistir en sus enseñanzas y por su confianza brindada. Admiro su incansable dedicación y trabajo. Gracias por motivarme a desarrollarme como persona y profesional.
- ☯ Les agradezco por sus esfuerzos para que finalmente pudiera graduarme y lograr un objetivo más en mi vida. Espero ser un reflejo de lo mucho aprendido de todos ustedes.

ÍNDICE

1. Resumen	Página 7
2. Marco teórico	Página 9
3. Planteamiento del problema	Página 18
4. Justificación	Página 18
5. Hipótesis	Página 18
6. Objetivos	Página 19
7. Metodología	Página 19-23
I. Población de estudio	
II. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	
III. Material y métodos	
IV. Tamaño de la muestra	
V. Técnica para la recolección de datos	
VI. Definición de las variables	
VII. Procedimiento	
8. Análisis estadístico	Página 24
9. Aspectos éticos	Página 24
10. Recursos disponibles	Página 24
11. Resultados	Página 25
12. Discusión	Página 29
13. Conclusiones	Página 32
14. Referencias	Página 33

QUIMIOCINAS SOLUBLES COMO MARCADORES SUSTITUTOS DE ACTIVIDAD EN ARTERITIS DE TAKAYASU. PRUEBA DE CONCEPTO

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis sistémica de grandes vasos, de etiología desconocida. Afecta principalmente el arco aórtico y sus ramas. Es más frecuente en mujeres, con una proporción mujer:hombre es 5.8:1, y una edad promedio de 40 años al diagnóstico. Los niveles de VSG y PCR no siempre correlacionan con la actividad. Se han utilizado diferentes modalidades de estudios, entre ellos el ultrasonido vascular, angiotomografía computarizada, angiorrsonancia magnética, angiografía y tomografía por emisión de positrones. La evaluación de la actividad de la AT es complicada, debido a diferentes signos y síntomas inespecíficos, falta de correlación con reactantes de fase aguda, poca disponibilidad y accesibilidad a estudios de imagen. Posterior al diagnóstico, determinar la actividad, remisión o recurrencia es difícil debido a falta de herramientas de evaluación confiables y disponibles. Las quimiocinas son péptidos de señalización que regulan respuestas celulares, controlan patrones migratorios y posicionamiento de células inmunes, fundamentales en la respuesta inmunitaria normal y proinflamatoria. La medición de niveles séricos de quimiocinas, como un biomarcador de la AT, puede reflejar cambios inflamatorios vasculares. Por lo que la evaluación de estas puede ayudar a comprender la fisiopatología de la AT, así como su implicación en procesos de actividad, respuesta terapéutica y pronóstico.

Objetivo: Identificar los niveles de quimiocinas en sangre periférica en pacientes con arteritis de Takayasu con enfermedad activa e inactiva y su relación con la actividad.

Método: Se realizó un estudio observacional transversal en donde se inscribieron pacientes con arteritis de Takayasu durante marzo de 2022 a junio de 2022. La población de estudio se dividió en dos grupos: un grupo con enfermedad activa y otro grupo con enfermedad inactiva con base en los criterios de actividad de Dabague-Reyes. Se evaluaron niveles séricos de quimiocinas mediante el ensayo MILLIPLEX MAP. La estadística descriptiva se realizó según el tipo de distribución de datos: proporciones simples y porcentajes para variables dicotómicas, nominales y ordinales; medianas con rangos intercuartílicos para variables dimensionales. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para comparar los niveles de biomarcadores inflamatorios entre los dos grupos. Se consideró significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes con AT, de los cuales 11 se encontraban con actividad clínica. La mediana de edad en general fue de 43 años. La edad de inicio fue menor, 15 años, en el grupo de pacientes activos, además de tener mayor tiempo de evolución de la enfermedad, con una mediana igual de 15 años. El grupo de actividad presentó una frecuencia de 36.4% de brotes en el último año. La clasificación de Numano fue predominantemente tipo V, siendo la totalidad de los pacientes con actividad y el 84.2% de los pacientes inactivos. Todos los pacientes habían tenido uso de glucocorticoides. Se informó tratamiento con metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida y tocilizumab. Se comparó los niveles de albúmina, VSG, PCR y fibrinógeno, sin encontrar significancia estadística en los grupos. Se midieron 5 quimiocinas séricas en ambos grupos. Los niveles de la proteína inflamatoria de macrófagos 1-beta, proteína quimioatrayente de monocitos 1 y de la proteína 10 inducida por interferón gamma fueron más altos en el grupo de actividad de la AT con significancia estadística ($p=0.04$ y 0.03 , respectivamente)

Conclusiones: Encontramos que los niveles significativamente mayores de MCP-1 y de IP-10 están asociados a la actividad de la AT en este estudio, evaluada mediante los criterios de actividad de Dabague-Reyes, por lo que justifican estudios adicionales ya que podrían actuar como biomarcadores potenciales en la evaluación de la AT. No encontramos relevancia con los niveles de PCR y VSG en la actividad de la AT.

Palabras clave: arteritis de Takayasu, quimiocinas, actividad de la enfermedad.

MARCO TEORICO

1. ANTECEDENTES

La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis sistémica de grandes vasos, de etiología desconocida. Afecta principalmente el arco aórtico y sus ramas. (1)

En la última conferencia del Consenso de Chapel Hill de 2012, (2) la AT y la arteritis de células gigantes, fueron las únicas vasculitis dentro de la clasificación de vasculitis de grandes vasos sin un cambio en la definición con respecto a la declaración del consenso de 1993(3), en donde se definió como una arteritis, a menudo granulomatosa, que afecta predominantemente a la aorta y/o sus ramas principales, con inicio generalmente en pacientes menores de 50 años. Las lesiones presentan característicamente inflamación granulomatosa de la pared del vaso y una respuesta inmunitaria que condiciona hiperplasia de la íntima, engrosamiento de la adventicia y vascularización intramural, alterando la integridad del vaso y la perfusión de los tejidos. (4)

La mayor prevalencia se encuentra en Asia, con una proporción mujer: hombre de 6.9:1.(5)

La incidencia en América del norte es de 2.6 por millón de personas. Mientras que, en Japón, en donde se describió por primera vez la AT, tiene una incidencia anual estimada de 1-2 casos por millón de personas. La edad de presentación oscila entre los 10-40 años.(4)

En México, se estima una tasa de incidencia acumulada de 9/10000 admisiones/año, en donde la proporción mujer: hombre es 5.8:1, con una edad promedio de 40 años al diagnóstico. (6)

La prevalencia y etnia es más alta en pacientes asiáticos blancos y africanos, con una razón de riesgo de 5,9 (IC del 95%: 2,5 a 14) y 10,4 (95% % CI 10,4–29,0), respectivamente, en un estudio de población noruega, sin diferencia estadísticamente significativa con otras etnias no europeas. (7)

Se desconoce hasta ahora, por qué la AT afecta más en mujeres. Las mujeres, presentan mayor tendencia de diferencias de tensión arterial en los brazos, pérdida de pulso braquial y lesiones en aorta torácica y sus ramas. En cambio, en los hombres se observa niveles de creatinina sérica más alta e hipertensión, con lesiones en aorta abdominal y sus ramas. (5)

El fenotipo clínico, es decir, la afección en diferentes sitios del arco aórtico y la aorta en general, se ve afectado por la etnia y el género. En pacientes japoneses, se afecta el arco aórtico y sus ramas (tipo I, IIa); en pacientes de la India, con afección principal de la aorta abdominal y sus ramas (tipo IV); mientras que la aorta abdominal inferior se ve afectada en pacientes africanos. (8)

En niños, la AT es aún más rara. Los síntomas iniciales son más inespecíficos. De igual manera, tiene predilección por el género femenino, con una proporción mujer: hombre de 2-3:1, con una edad media de 12 años. (9) En los niños, el retraso en el diagnóstico es común y oscila entre 0-132 meses, además de tener peores resultados clínicos y alta mortalidad y morbilidad. Se ha reportado una mortalidad del 27-35%. (10,11)

PATOGENIA

Dentro de los factores genéticos asociados, se conoce una asociación con el alelo de HLA-B*52:01, HLA-B39 y HLA-B67(12). Se han asociado otros genes inmunorreguladores como IL12B, que codifica la subunidad de p40 de la IL-12, importantes para inducir el linaje de células T helper 1 y TH17;(4) RPS9/LILRB3, IL38, IL6. (1)

Además, en las lesiones vasculares se encuentran, cerca de la vasa vasorum, macrófagos, células T CD4⁺ y CD8⁺, células NK, células B y células T $\gamma\delta$. Además, se ha descrito desarrollo de folículos linfoides principalmente en la adventicia. Esto resulta en neoangiogénesis, infiltración inflamatoria, edema de la pared arterial, degeneración del músculo liso, fibrosis e hiperplasia de fibroblastos y miofibroblastos, resultado en engrosamiento de la pared arterial (1). Se ha informado también, un aumento de incidencia de infección por M. tuberculosis, proponiéndose una hipótesis mimetismo molecular entre algunas proteínas de choque térmico bacterianas y humanas, siendo un evento inmunológico desencadenante, sin embargo aún no se confirma esta hipótesis como asociación formal. (13)

CUADRO CLÍNICO

La AT tiene 3 fases de la enfermedad, que incluye la fase de inflamación sistémica, estenótica y fibrótica. Las principales características clínicas incluyen: (4)

- Síntomas sistémicos: anorexia, artralgias, fatiga, fiebre, mialgias, diaforesis, pérdida de peso.

- Síntomas de isquemia: dolor abdominal, dolor precordial, tos, disnea, cefalea, claudicación mandibular y de extremidades, déficit neurológico, alteraciones visuales

- Hallazgos a la exploración física: soplos arteriales, carotidinia, discrepancia entre presión arterial de ambos brazos, hipertensión arterial sistémica, pulsos arteriales periféricos disminuidos o ausentes.

Se considera enfermedad grave cuando las manifestaciones amenazan la vida o los órganos (pérdida de la visión, evento vascular cerebral, infarto al miocardio, isquemia de extremidades, entre otros.) (14)

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN ACR 1990

El diagnóstico de AT se retrasa debido a que algunos pacientes pueden ser asintomáticos o presentar síntomas como fiebre, fatiga, mialgias, bastante inespecíficos. El American College of Rheumatology creó los primeros criterios de clasificación de AT. Estos criterios de clasificación se publicaron en 1990, la presencia de tres o más de los seis criterios demostró una sensibilidad del 90.5% y una especificidad del 97.8% (Tabla 1) (15) .

Tabla 1. Criterios de Clasificación de arteritis de Takayasu de ACR 1990	
Criterio	Definición
Edad de inicio de ≤ 40 años	Desarrollo de síntomas o hallazgos relacionados con arteritis de Takayasu a la edad de ≤ 40 años
Claudicación de extremidades	Desarrollo y empeoramiento de fatiga e incomodidad en los músculos de una o más extremidades mientras están en uso, especialmente las extremidades superiores
Disminución del pulso de la arteria braquial	Disminución de la pulsación de 1 o ambas arterias braquiales
Diferencia de tensión arterial de >10 mm Hg	Diferencia de > 10 mm Hg en la presión arterial sistólica entre los brazos
Soplo sobre arterias subclavias o aorta	Soplo audible a la auscultación sobre 1 o ambas arterias subclavias o aorta abdominal
Anormalidades en arteriografía	Estrechamiento u oclusión arteriográfica de toda la aorta, sus ramas primarias o grandes arterias en las extremidades superiores o inferiores proximales, no debido a arteriosclerosis, displasia fibromuscular o causas similares; cambios generalmente focales o segmentarios

DIAGNÓSTICO

La evaluación clínica es esencial para la sospecha de la enfermedad y la toma de decisiones terapéuticas. Los niveles de VSG y PCR no siempre correlacionan con la actividad de la AT, condicionando progresión vascular. (1)

Debido a la falta de signos clínicos, estudios de laboratorio y poca disponibilidad y accesibilidad de una biopsia vascular, los estudios imagen se utilizan con frecuencia para el diagnóstico y seguimiento de la AT. Con el paso del tiempo, se han utilizado diferentes modalidades de

estudios, entre ellos el ultrasonido vascular, angiotomografía computarizada, angiorresonancia magnética, angiografía y tomografía por emisión de positrones.

Hasta hace algunos años, la angiografía convencional era el estándar de oro para el diagnóstico, sin embargo, ahora se prefiere angiorresonancia o angiotomografía debido a que son más accesibles y menos invasivas. (16) Este estudio proporciona más definición de la luz de los vasos, pero no brinda detalles sobre el grosor o edema de los vasos, además de solo evidenciar territorios vasculares específicos.(17) La desventaja de este estudio es que puede complicarse con reacción alérgica, embolización, hematoma, disección arterial. (18)

El ultrasonido es una herramienta disponible simple, rápida y segura para definir engrosamiento y edema de la pared arterial, únicamente útil en arterias superficiales como carótidas, subclavias, vertebrales y femorales, aunque también(17) podría demostrar información de la aorta abdominal y arterias renales. La pared de la arteria engrosada es más hiperecoica. Tiene una sensibilidad de 81% y especificidad de >90%. El “signo del macarrón” es un engrosamiento de la pared arterial circunferencial de las arterias carótidas comunes y es un indicador de inflamación vascular en AT. (18)

La angiotomografía computarizada también muestra cambios estructurales en los vasos, sin embargo, tiene la desventaja de estar contraindicado en enfermedad renal crónica por riesgo de nefrotoxicidad o en aquellos con alergias al contraste, además de la exposición a radiación. (17)

La angiorresonancia magnética es una herramienta poco invasiva sin exposición a la radiación, con limitación en aquellos pacientes con función renal deteriorada o con algún dispositivo metálico. Tiene una sensibilidad del 98% para diferenciar entre enfermedad activa e inactiva y especificidad de 100%. (17) Tiene menor sensibilidad para detectar calcificaciones y placas arterioescleróticas en comparación con la angioTAC, pero proporciona información sobre la afección de la pared de los vasos y cambios lumbinales.(18)

Actualmente, las recomendaciones EULAR del 2018 para uso de estudios de imagen en vasculitis de grandes vasos, proponen la angiorresonancia como el primer estudio de imagen diagnóstico en AT para investigar inflamación mural y/o cambios lumbinales. (19)

La tomografía computarizada por emisión de positrones con 18 fluorodesoxiglucosa (PET/CT-18F-FDG) es una herramienta nueva que se utiliza tanto con fines diagnósticas como para determinar actividad, ya que muestra inflamación vascular antes de los cambios estructurales.(16) Sus limitaciones son que solo detecta inflamación sin demostrar detalles sobre la anatomía estructural afectada, es poco disponible, costosa y tiene una alta exposición

a radiación.(17) Detecta el aumento del metabolismo de glucosa en arterias inflamadas, además de detectar diagnósticos diferenciales como neoplasias, linfomas o focos sépticos. La sensibilidad del estudio disminuye con el tratamiento de glucocorticoides, por lo que debe realizarse a más tardar 3 días después de su inicio. (18)

CLASIFICACIÓN DE NUMANO

Dependiendo de su distribución vascular con base en un estudio de imagen, como la angiografía, se creó una subclasificación de la AT(8):

Tipo 1: ramas del arco aórtico

Tipo 2^a: aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas

Tipo 2b: aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas y aorta torácica descendente

Tipo 3: aorta torácica descendente, aorta abdominal y/o arterias renales

Tipo 4: aorta abdominal y/o arterias renales

Tipo 5: características combinadas de los tipos 2b y 4.

Además de indica si existe afección de arterias coronarias y/o de la arteria pulmonar:

C: arterias coronarias

P: arteria pulmonar

CLINIMETRÍA

La evaluación de la actividad inflamatoria de la arteritis de Takayasu es complicada, debido a diferentes signos y síntomas inespecíficos, falta de correlación con reactantes de fase aguda, poca disponibilidad y accesibilidad a estudios de imagen, además es difícil determinar si los síntomas como claudicación, soplos o ausencia de pulsos se deben al daño crónico e irreversibles de la enfermedad o a actividad. Posterior al diagnóstico, determinar la actividad, remisión o recurrencia es difícil debido a falta de herramientas de evaluación confiables y disponibles.(17)

En 1994, se describieron los criterios de los Institutos Nacionales de salud (National Institutes of Health NIH) por la Dra. Kerr. Estos criterios determinan actividad cuando hay dos o más características nuevas o empeoramiento. Una disminución de los síntomas y/o mejoría de los hallazgos clínicos indican remisión parcial o enfermedad latente. Mientras que la resolución completa de todas las características clínicas o su estabilización, en el contexto de lesiones vasculares fijas, indica remisión de la enfermedad. Es fácil y rápido de aplicar sin embargo

incluye estudio de imagen, además que su puntuación puede ser inexacta en actividad persiste. (Tabla 2).(20)

Tabla 2. Criterios de actividad de NIH
1. Síntomas sistémicos, como fiebre, musculoesqueléticos (sin otra causa identificable)
2. Elevación de velocidad de sedimentación globular
3. Características de isquemia o inflamación vascular, como claudicación, disminución o ausencia de pulsos, soplos, dolor vascular (carotidinia), tensión arterial asimétrica en cualquiera de los miembros superiores o inferiores (o ambos)
4. Características angiográficas típicas
El inicio o el empeoramiento de dos o más características indica enfermedad activa. NIH: Institutos Nacionales de Salud.

En 1996, Dabague y Reyes crearon unos criterios con variables clínicas y de laboratorio para evaluar actividad de AT, en donde se considera actividad cuando tienen 5 puntos o más (Tabla 3). (21)

Tabla 3. Criterios clínicos de actividad inflamatoria de Dabague-Reyes		
3 puntos	2 puntos	1 punto
<ul style="list-style-type: none"> • Angiodinia • Evento isquémico mayor 	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulos subcutáneos • Ausencia de pulso • Soplo nuevo 	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Febrícula • Pérdida de peso • Artralgias/artritis • Malestar general
*Si hay más de 1, sólo se considera calificación de 3 puntos, no son sumatorios.	*Si hay más de 1, sólo se considera calificación de 2 puntos, no son sumatorios.	*Si hay más de 1, sólo se considera calificación de 1 puntos, no son sumatorios.
0.5 puntos (sumatorios): anemia normocítica normocrómica, leucocitosis, trombocitosis, VSG, fibrinógeno y PCR elevados.		

Posteriormente surgió el Disease Extent Index-Takayasu (DEI.Tak), un índice para evaluar la actividad y progresión de AT sin necesidad de estudios de imagen, que incluye 11 dominios clínicos, VSG, PCR y la evaluación global del médico en un periodo de 3 meses. (22)

El Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010), es un índice compuesto para evaluar la actividad de la AT, simplificando algunos dominios del DEI.Tak en 6 dominios, sin incluir reactantes de fase aguda. Esta escala tiene 5 elementos del sistema cardiovascular, además de evento cerebrovascular e hipertensión arterial catalogados como de mayor importancia, por lo que se les aplico una puntuación de 2, mientras que el resto de los elementos se mantuvieron

con una puntuación de 1, con un máximo de 51 puntos, con un tiempo de evaluación de 3 meses. No incluye PCR ni VSG debido a que no necesariamente se encuentran elevadas en oclusiones vasculares agudas ni estudios de imagen, por lo que su aplicación es con base a elementos clínicos. Una puntuación de 2 o más refleja actividad. ITAS-A agrega a la puntuación niveles de PCR y VSG, pero la correlación de estos con la actividad fue débil. Una puntuación de ITAS-A de 5 o más indica actividad. Es sensible al tratamiento y para cuantificar la respuesta terapéutica, sin embargo, aún no está validado. (23)

Es importante distinguir la actividad de la enfermedad del daño para evitar el uso excesivo e innecesario de medicamentos. El daño de las vasculitis se considera como la cicatrización que resulta posterior a periodos de actividad, por el tratamiento o las comorbilidades que surgen después del diagnóstico. El Vasculitis Damage Index (VDI) se desarrolló y validó en el 1997 con el objetivo de cuantificar el daño de las vasculitis e incluye 64 elementos de daño en 11 órganos y sistemas(24). El daño se determina si ha ocurrido desde el inicio de la vasculitis y se define como una patología irreversible que dura >3 meses. Las comorbilidades antes de la vasculitis no se puntúan en el índice. Este índice se correlaciona con la duración de la enfermedad, dosis acumulada de glucocorticoides y ciclofosfamida y duración de glucocorticoides, con correlación negativa del VDI y el SF-36.(17)

Para evaluar la calidad de vida de los pacientes se han utilizado el cuestionario SF-36 y el cuestionario EuroQol (EQ-5D). (17)

La tomografía computada por emisión de positrones (PET/CT) con 18F-FDG (fluoro-2-deoxi-D-glucosa) es un estudio de imagen nuclear y molecular que ayuda a visualizar y cuantificar con precisión lesiones con un alto metabolismo de glucosa, reflejando inflamación celular.(25) Para evaluar la actividad de AT se ha utilizado la PET/CT con 18F-FDG. En un estudio reciente realizado en población mexicana, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, se evaluó mediante el valor de SUVmax la actividad de la enfermedad, comparada con otros índices, encontrando buena concordancia con los niveles de VSG, la puntuación de NIH y principalmente con la puntuación de Dabague-Reyes, por lo que se puede considerar la PET/CT como una herramienta diagnóstica y de actividad, mejorando así la terapéutica en estos pacientes. (26)

Mediante el PETVAS, una puntuación de actividad vascular de la PET/CET, se evaluó la actividad de AT utilizando puntuaciones visuales semicuantitativas (0 = sin captación de FDG;

1 = menor que el hígado; 2 = igual al hígado; 3 = mayor que el hígado) en nueve territorios arteriales, con un área bajo la curva de 0,856 (IC del 95% 0,760-0,952). (25)

El tratamiento médico, en pacientes con AT grave y activa, glucocorticoides vía oral a dosis altas, con posterior dosis reducción para lograr la remisión durante 6-12 meses para el mantenimiento. Además, se recomienda usar un inmunosupresor combinado con glucocorticoide, como metotrexato, azatioprina, anti-TNF o tocilizumab en caso de que no responda a los previos.

En aquellos pacientes con AT activa y afección craneal o vertebrobasilar, se puede agregar ácido acetilsalicílico o algún antiagregante plaquetario. (14)

El seguimiento de la AT es importante, y debe ser estrecha en momentos de actividad, con énfasis en las manifestaciones clínicas, alteraciones de pulsos, discrepancia de tensión arterial en las cuatro extremidades, aparición de nuevos soplos y reactantes de fase aguda, además del utilizar las escalas clinimétricas. Sin embargo, aún los pacientes asintomáticos pueden desarrollar nuevas lesiones vasculares. Hasta el 61% de pacientes que se consideran en remisión, desarrollan nueva afección vascular y característicamente los niveles de reactantes de fase aguda no se encuentran alterados. (27)

BIOMARCADORES

Los principales mediadores y reguladores del proceso inflamatorio son citoquinas, quimiocinas, factores de crecimiento, complemento, prostaglandinas y otros péptidos, principalmente. Las quimiocinas son péptidos de señalización que regulan respuestas celulares, controlan patrones migratorios y posicionamiento de células inmunes, fundamentales en la respuesta inmunitaria normal y proinflamatoria(28). Las principales quimiocinas proinflamatorias son: CXCL8 (IL-8), CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5, CX3CL1 y CXCL10 (IP-10)(27).

En la siguiente tabla se muestra un resumen de sus funciones e implicaciones observadas en AT (tabla 4).

Tabla 4. Principales quimiocinas y su implicación en AT.			
Quimiocina	Función inmunitaria principal	Efectos en AT	Referencias
CXCL8 o IL-8	migración y reclutamiento de neutrófilos a sitios inflamatorios	Niveles séricos elevados en enfermedad activa con normalización durante la remisión	(28–30)
CXCL10 o IP-10	Quimiotracción de células inflamatorias, actividad antitumoral, polarización de células T.	Contribuye al diagnóstico de AT significativamente cuando se suma a la edad. Niveles séricos elevados en AT en comparación con controles.	(31–33)
CCL2 o MCP-1	Migración de monocitos a sitios inflamatorios	Niveles séricos elevados en enfermedad activa en comparación con pacientes en remisión. Niveles séricos elevados en AT en comparación con controles.	(27,28,32,34,35)
CCL3 o MIP-1α	Migración de macrófagos y células NK	Niveles séricos elevados en AT en comparación con controles.	(28,32)
CCL4 o MIP-1β	Interacción de células T con células dendríticas	Aumento de expresión en arterias con vasculitis de grandes vasos.	(28,36)

La medición de estas quimiocinas como biomarcadores tiene ciertas ventajas en comparación con estudios de imagen, siendo menos invasivas por lo que pueden medirse en distintos puntos de la enfermedad, disponibilidad de técnica con fácil evaluación y costo más accesible. (27,28)

Existe una necesidad no satisfecha en cuanto a las herramientas para la monitorización y evaluación de la actividad de la AT, ya que los niveles de PCR o VSG no correlacionan con la actividad de la enfermedad. Además, que, aparte de la clínica, no existen biomarcadores que logren identificar la recurrencia, remisión o actividad de la AT. (12) Los estudios de imagen son hasta ahora las herramientas que ayudan a identificar lesiones de AT activas o daño crónico irreversible, sin embargo, la accesibilidad a estos estudios muchas veces es pobre, costosa y con varias limitaciones. El uso biomarcadores podría ayudar a tomar decisiones y brindar seguimiento estrecho del paciente, pudiendo servir como predictores de respuesta, actividad, predictores de riesgo de recaída, riesgo de desarrollar nuevas lesiones y respuesta, así como resultados a largo plazo, entre ellos la presencia de daño, además de facilitar la diferenciación entre otras afecciones que puedan simular actividad, como las infecciones.

Estas quimiocinas están involucradas en algunas enfermedades inflamatorias o autoinmunes, como algunas vasculitis. La medición de niveles séricos de quimiocinas, como un biomarcador de la AT, puede reflejar cambios inflamatorios vasculares.

Por lo que la evaluación de estas puede ayudar a comprender la fisiopatología de la AT, así como su implicación en procesos de actividad, respuesta terapéutica y pronóstico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La arteritis de Takayasu es una enfermedad muy rara a nivel mundial, con una prevalencia alta en Asia. Sin embargo, en México, se concentra una parte de pacientes, por lo que consideramos es un problema de salud relevante con una alta morbimortalidad de la misma debido al retraso en el diagnóstico y tratamiento, con una limitante en cuanto a déficit de herramientas de evaluación objetivas y poco invasivas para la AT. Los estudios de imagen no son accesibles ni reproducibles en cada valoración médica de los pacientes, mientras que el uso de reactantes de fase aguda no siempre correlaciona con los cambios en la actividad de la AT ni la respuesta terapéutica. El uso de biomarcadores, como las quimiocinas, puede mejorar la identificación oportuna y temprana de pacientes con actividad de la AT, influyendo en las decisiones terapéuticas e impactando con la disminución del daño vascular y sus consecuencias en los pacientes, mejorando los resultados a largo plazo.

JUSTIFICACIÓN

Consideramos que la detección de biomarcadores séricos como quimiocinas, accesibles en distintos puntos de la enfermedad, rápidos de procesar y de bajo costo pueden ser una medida de evaluación de actividad en los pacientes con AT, contribuyendo a la detección oportuna e implementación de terapéutica dirigida a la actividad. Los resultados de este estudio contribuirán al desarrollo futuro de escalas para la evaluación de la actividad más objetivas que incluyan biomarcadores séricos

HIPÓTESIS

Los niveles de quimiocinas séricas se encuentran aumentados en pacientes con arteritis de Takayasu con actividad medida según los criterios clínicos de actividad inflamatoria de Dabague-Reyes, en comparación con los pacientes sin actividad.

OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar los niveles de quimiocinas en sangre periférica en pacientes con arteritis de Takayasu con enfermedad activa e inactiva y su relación con la actividad.

Objetivos específicos

Describir las características clínicas, de laboratorio e imagen de los pacientes con arteritis de Takayasu.

Conocer la frecuencia de clasificación de Numano en pacientes con arteritis de Takayasu.

Determinar la frecuencia de afección neurológica, cardíaca, renal y oftálmica.

Determinar la asociación de proteínas inflamatorias con pacientes con arteritis de Takayasu con actividad y sin actividad.

METODOLOGÍA

Descripción de la población de estudio

Se incluyeron pacientes de cualquier edad con diagnóstico de arteritis de Takayasu, en seguimiento consecutivo por el departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes de cualquier edad.
2. Pacientes con diagnóstico clínico de arteritis de Takayasu.
3. Pacientes que cumplan con los criterios de clasificación ACR de 1990.
4. Pacientes con consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con infecciones activas concomitantes o neoplasias activas.
2. Mujeres embarazadas.
3. Pacientes que rechacen el consentimiento informado.

Criterios de Eliminación

1. En caso de pérdida significativa de información.

2. Imposibilidad para cumplimentar las evaluaciones clínicas.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional transversal en donde se inscribieron pacientes con arteritis de Takayasu durante marzo de 2022 a junio de 2022.

Todos los pacientes fueron evaluados por un reumatólogo para la exploración física completo, se recopilaron exámenes de laboratorio y estudios de imagen que estuvieran disponibles en el expediente electrónico. La población de estudio se dividió en dos grupos: un grupo con enfermedad activa y otro grupo con enfermedad inactiva. La actividad de la enfermedad se evaluó según la escala de actividad de Dabague-Reyes. Para la evaluación de citoquinas se tomaron muestras sanguíneas y se almacenaron para su procesamiento posterior. Para la medición de los biomarcadores, se utilizaron ensayos de microesferas de citocinas/quimiocinas humanas multiplex utilizando sobrenadantes de suero diluido y un panel de microesferas magnéticas MILLIPLEX (MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel II - Immunology Multiplex Assay). Las quimiocinas que se midieron con el panel incluyeron: proteína inflamatoria de macrófagos 1-beta (CCL4 o MIP-1 β), proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa (CCL3 o MIP-1 α), proteína 10 inducible por interferón gamma (CXCL10 o IP-10), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (CCL2 o MCP-1) e IL-8 (CXCL8).

Tamaño de la muestra

Estudio por conveniencia. Se incluirán a todos los pacientes consecutivos a la consulta externa de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, en el periodo comprendido entre enero 2022 y junio 2022, que cumplan los criterios previamente descritos. Calculamos un aproximado de 35 pacientes.

Técnica para la recolección de datos

- 1- Revisión de expedientes clínicos de pacientes consecutivos a la consulta externa de Reumatología. Las características clínicas basales incluyeron edad, género, peso, talla e IMC.
- 2- Entrevista personalizada, en donde se invitará a participar en el estudio, con firma de consentimiento informado.
- 3- Llenado de formatos previamente establecidos, incluyendo datos demográficos, clínicos, de laboratorio e imagen sobre la arteritis de Takayasu.
- 4- Toma de muestras sanguíneas en una ocasión.

- 5- Procesamiento de muestras y almacenamiento en ultracongelación.
- 6- Vaciado de datos a formato electrónico.

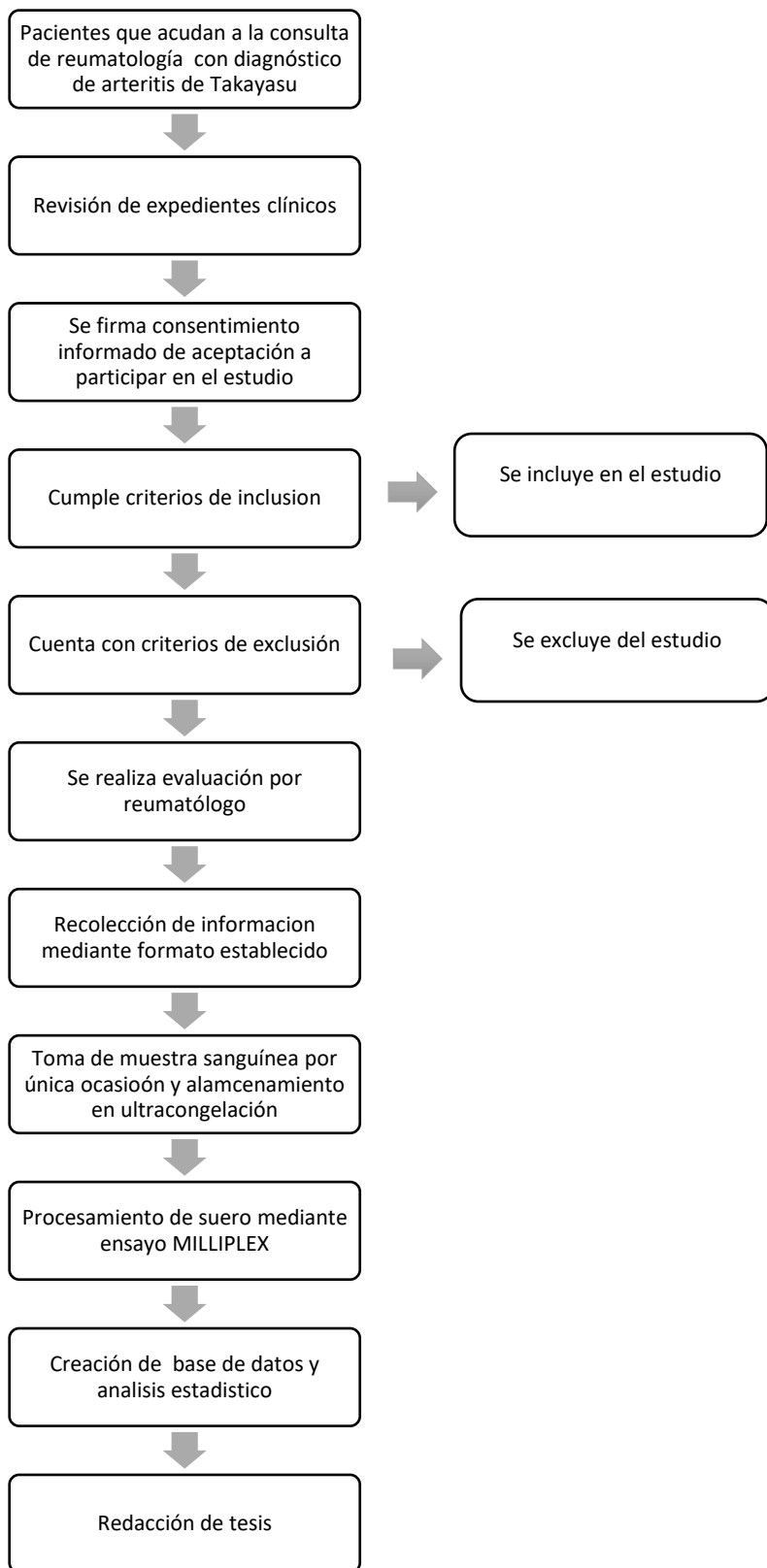
DEFINICIÓN DE VARIABLES A EVALUAR

Tabla de operacionalización de las variables descriptivas *

Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Tipo de variable	Codificación
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento	Años	Cuantitativa	Discreta	Numérica
Género	Características biológicas y fisiológicas que definen a un hombre y a una mujer	Masculino / Femenino	Cualitativa	Nominal	0: Masculino 1: Femenino
Peso	Cantidad de peso del paciente	Kg	Cuantitativo	Continuo	Numérica
Edad de inicio de AT	Edad al diagnóstico de AT	Años	Cuantitativa	Discreta	Numérica
Tiempo de evolución de AT	Tiempo de evolución de la AT	Años	Cuantitativa	Continua	Numérica
Exacerbación o brote de AT en el último año	Signos, síntomas o hallazgos objetivos de brote de AT en el último año, evaluado por un reumatólogo	Presente (si) o ausente (no)	Cualitativa	Nominal	0: Ausente 1: Presente
Afección orgánica neurológica, oftálmica, cardíaca o renal	Hallazgos clínicos (signos o síntomas), por estudios de laboratorio o estudios de imagen de afección orgánica neurológica, oftálmica, cardíaca o renal	Presente (si) o ausente (no)	Cualitativa	Nominal	0: Ausente 1: Presente
VSG	Niveles séricos de velocidad de sedimentación globular	Milímetros por hora	Cuantitativa	Discreta	Numérica
PCR	Niveles séricos de proteína C reactiva	Mg/L	Cuantitativa	Continua	Numérica
Clasificación de Numano	Clasificación angiográfica de distribución vascular	I-V	Cualitativa	Ordinal	1: I 2: II 3: III 4: IV 5: V
Dosis acumulada de glucocorticoides	Dosis total acumulada de prednisona a lo largo de la evolución del paciente	Gramos	Cuantitativa	Continua	Numérica
Criterios clínicos de actividad	Criterios con variables clínicas y	Puntos	Cuantitativa	Discreta	Numérica

inflamatoria de Dabague-Reyes	de laboratorio para evaluar actividad de AT, en donde se considera actividad cuando tienen 5 puntos o más				
Criterios clínicos de actividad inflamatoria de Dabague-Reyes	Actividad de la AT cuando tiene 5 o más puntos	Activa o inactiva	Cualitativa	Dicotómica	0: inactiva 1: activa
ITAS2010: Indian Takayasu Clinical Activity Score	Índice compuesto para evaluar la actividad de la AT, incluye 6 dominios clínicos, con temporalidad de evaluación de 3 meses. Una puntuación de 2 o más refleja actividad.	Puntos	Cuantitativa	Discreta	Numérica
ITAS2010	Actividad de la AT cuando tiene 2 o más puntos	Activa o inactiva	Cualitativa	Dicotómica	0: inactiva 1: activa
Biomarcadores					
CCL4 o MIP-1β	proteína inflamatoria de macrófagos 1-beta	Picogramos/mililitro	Cuantitativa	Continua	Numérica
CCL3 o MIP-1α	proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa	Picogramos/mililitro	Cuantitativa	Continua	Numérica
CXCL10 o IP-10	proteína 10 inducible por interferón gamma	Picogramos/mililitro	Cuantitativa	Continua	Numérica
CCL2 o MCP-1	proteína quimioatrayente de monocitos 1	Picogramos/mililitro	Cuantitativa	Continua	Numérica
IL-8 o CXCL8	Interleucina 8	Picogramos/mililitro	Cuantitativa	Continua	Numérica

PROCEDIMIENTO



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se registraron datos demográficos y parámetros clínicos y bioquímicos relacionados con la enfermedad, así como clinimetría, estudios de imagen y tratamiento farmacológico prescrito.

Los resultados de laboratorio se obtuvieron del expediente clínico.

Se analizaron las concentraciones de las quimiocinas mediante ensayos de microesferas de citocinas/quimiocinas humanas multiplex utilizando sobrenadantes de suero diluido y un panel de microesferas magnéticas MILLIPLEX (MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel II - Immunology Multiplex Assay).

Se creó una base de datos en el programa Excel para el manejo de información.

La estadística descriptiva se realizó según el tipo de distribución de datos: proporciones simples y porcentajes para variables dicotómicas, nominales y ordinales; medianas con rangos intercuartílicos para variables dimensionales. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para comparar los niveles de biomarcadores inflamatorios entre los dos grupos. Se consideró significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

Los resultados se analizaron mediante el programa estadístico en línea <https://www.socscistatistics.com/>.

ASPECTOS ÉTICOS

La participación en este estudio implicó una atención médica tradicional para la atención de pacientes, que incluyó una evaluación en el área clínica y la evaluación integral de estudios de laboratorio y de imagen, así como identificación de comorbilidades asociadas, los riesgos a que fueron sometidos los pacientes fueron sólo aquellos inherentes a las tomas de muestras de laboratorio (como dolor o el riesgo de infección de las zonas de punción, hipotensión tras las tomas de muestras sanguíneas). El proceso del estudio y los resultados no condicionaron cambios en la atención médica. Los datos obtenidos se manejaron de manera confidencial, sin exponer los datos clínicos de los pacientes participantes de manera individual.

RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Recursos humanos

Se contó con recursos humanos en el área médico para la atención de estos pacientes (reumatología), así como para la realización de una encuesta y toma de muestra de laboratorio.

Director de tesis: Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra, Jefe de inmunología.

Recursos materiales

Se requirió la revisión de expedientes clínicos, evaluación clínica por parte del reumatólogo, recolección de exámenes de laboratorio y estudios de imagen disponibles. Se recolectaron los datos informados por el paciente en un formato de encuesta (hoja de recolección de datos). Para el análisis y base de datos se utilizó computadora con paquetería office disponible y software estadístico en línea mediante <https://www.socscistatistics.com/>. Para el análisis de los biomarcadores se utilizaron muestras sanguíneas de los pacientes recolectados en tubos con EDTA y tubo suero con gel separador.

Recursos financieros

No se solicitaron recursos materiales ni financiamiento para esta investigación.

RESULTADOS

Se recopilaron datos de un total de 30 pacientes con el diagnóstico de arteritis de Takayasu que tenían seguimiento en el departamento de reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Las características de los pacientes se muestran en la **tabla 1**.

De un total de 30 pacientes, 11 se encontraban con actividad clínica según los criterios de Dabague-Reyes y 19 pacientes se encontraban sin actividad. La mediana de edad en general fue de 43 años. 2 pacientes tenían menos de 18 años (14 y 16 años). La mediana de edad en pacientes sin actividad fue de 45 años. La edad de inicio fue menor, 15 años, en el grupo de pacientes activos, además de tener mayor tiempo de evolución de la enfermedad, con una mediana igual de 15 años. La frecuencia de brotes en el último año fue 36.4 % en comparación con 5.3% en el grupo de activo e inactivo, respectivamente. En los pacientes con enfermedad activa, en algún momento de la evolución de su enfermedad, tuvieron con mayor frecuencia afección neurológica, oftálmica, cardíaca y renal, así como predominio de intervenciones quirúrgicas. Casi la mitad de los pacientes padecen hipertensión arterial sistémica. Curiosamente, el 21.1% de los pacientes con enfermedad inactiva, tienen o tuvieron tuberculosis. El índice de masa corporal fue similar en ambos grupos, sin embargo, predomina en 54.5% el sobrepeso en el grupo de pacientes con actividad y únicamente 21.1% de los pacientes del grupo sin actividad tienen obesidad. En cuanto a la actividad de la AT evaluada

mediante ITAS2010, en el grupo definido como activo mediante los criterios de Dabague-Reyes, más del 90% se definieron como activos por ITAS2010 al tener puntuación de 2 o más.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de pacientes con arteritis de Takayasu

Variables	Pacientes con arteritis de Takayasu n=30	Pacientes con actividad según Dabague-Reyes n=11	Pacientes sin actividad según Dabague-Reyes n=19
Edad, años	43 (30.5-62.7)	40 (36-46.5)	45 (30-66.5)
Femenino, n (%)	28 (93.3)	9 (81.8)	19 (100)
Antecedentes y comorbilidades			
Edad de inicio de AT	24 (15.75-35.75)	15 (11.5-24)	28 (24-40)
Años de evolución	14.5 (4.25-28.5)	15 (14-29.5)	10 (4-22)
Brote en los últimos 12 meses, n (%)	5 (16.7)	4 (36.4)	1 (5.3)
Afección neurológica, n (%)	8 (26.7)	5 (45.5)	3 (15.8)
Afección oftálmica, n (%)	9 (30)	5 (45.5)	4 (21.1)
Afección cardíaca, n (%)	21 (70)	9 (81.8)	12 (63.2)
Afección renal, n (%)	6 (20)	3 (27.3)	3 (15.8)
Intervenciones quirúrgicas, n(%)	12 (40)	5 (45.5)	7 (36.8)
Diabetes Mellitus, n (%)	5 (16.7)	1 (9.1)	4 (21.1)
Hipertensión arterial sistémica, n (%)	16 (53.3)	5 (45.5)	11 (57.9)
Tabaquismo actual, n (%)	1 (3.3)	1 (9.1)	0
Tuberculosis, actual o antecedente, n (%)	5 (16.7)	1 (9.1)	4 (21.1)
Vacunación BCG, n (%)	22 (73.3)	7 (63.6)	15 (78.9)
PPD, n (%)	7 (23.3)	5 (45.5)	2 (10.5)
IGRA, n (%)	4 (13.3)	2 (18.2)	2 (10.5)
Mediciones antropométricas			
Peso en (kg)	60.65 (49.5-70.5)	62 (50.2-73)	59.3 (48.9-68.5)
Talla (m)	1.55 (1.5-1.62)	1.55 (1.5-1.62)	1.56 (1.49-1.61)
IMC (kg/m)	24.98 (21.5-28.3)	25.81 (22.65-28.31)	23.16 (21.51-28.22)
Sobrepeso, n (%)	9 (30)	6 (54.5)	3 (15.8)
Obesidad, n (%)	6 (20)	2 (18.2)	4 (21.1)
Clinimetría			
Dabague-Reyes puntuación	2.5 (1-5)	6 (5-7.25)	1.5 (1-2.5)
ITAS2010 puntuación	4 (1-7)	7 (5.5-7.5)	2 (1-4.5)
Enfermedad activa, n (%)	21 (70)	10 (90.9)	11 (57.9)

Tamaño de la muestra 30 pacientes. Los datos son presentados como mediana (Q1-Q3) y número total (%).
 IMC: Índice de masa corporal; Kg: kilogramos; PPD: prueba cutánea de la tuberculina; IGRA: ensayo de liberación de interferón gamma para tuberculosis; ITAS2010: Indian Takayasu Clinical Activity Score.

En la **tabla 2** se muestran las características de los exámenes de laboratorio, estudios de imagen y terapéutica de los pacientes.

La mediana de conteo de leucocitos fue de $7 \times 10^3/\mu\text{L}$ en el grupo total. La mediana de hemoglobina fue 14 g/dL y 13.3 g/dL en el grupo de actividad y sin actividad, respectivamente. Ningún paciente tenía trombocitopenia no deterioro de la función renal. Los reactantes de fase aguda se encontraban sin alteraciones, en el grupo de actividad tenían VSG 14 mm/hr y PCR 2.4 mg/L, mientras que en el grupo sin actividad la mediana de VSG fue 12 mm/hr y de PCR 3.46 mg/L.

La clasificación de Numano fue predominantemente tipo V, siendo la totalidad de los pacientes con actividad y el 84.2% de los pacientes inactivos. Todos los pacientes tenían por los menos un estudio de imagen, mientras que el 90% de los pacientes del grupo de actividad tenían un estudio de PET/CT.

Tabla 2. Exámenes de laboratorio, imagen y tratamiento

Variables	Pacientes con arteritis de Takayasu n=30	Pacientes con actividad según Dabague-Reyes n=11	Pacientes sin actividad según Dabague-Reyes n=19
Exámenes de laboratorio			
Leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	7 (5.9-9.7)	6.28 (5.9-10.0)	7.31 (5.9-9.5)
Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)	4.81 (3.5-6.4)	4.55 (3.6-5.9)	4.9 (3.6-6.7)
Linfocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	1.8 (1.2-2.2)	1.87 (1.2-2.4)	1.8 (1.3-2.2)
Hemoglobina (g/dL)	13.5 (12.3-14.7)	14 (11.2-15.3)	13.3 (12.3-14.1)
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	250.5 (213.7-317.7)	256 (220-303.5)	250 (207-323.5)
NLR	2.5 (2.1-4.1)	3.0(1.6-4.7)	2.5 (2.1-3.4)
PLR	134.9 (106.3-220.7)	174.3 (103.6-237.3)	134.9(117.5-191.3)
Creatinina (mg/dL)	0.7 (0.6-1)	0.84 (0.6-1.1)	0.77 (0.6-0.9)
BUN (mg/dL)	14.1 (12.1-19.4)	13.45 (11.4-18.4)	14.6 (12.4-18.5)
Albúmina (g/dL)	4.24 (4.1-4.6)	4.195 (4.0-4.5)	4.38 (4.13-4.63)
VSG (mm/hr)	13 (7-22)	14 (6.5-17.7)	12 (7-22.5)
PCR (mg/L)	2.91 (1.3-6.1)	2.47 (1.6-3.2)	3.46 (1.29-7.0)
Fibrinógeno (g/L)	3.57 (2.6-3.8)	3.47 (3.1-3.7)	3.62 (2.1-3.9)
Proteinuria, n (%)	3 (10)	0	3 (15.8)
Hematuria, n (%)	6 (20)	3 (27.3)	3 (15.8)
Leucocituria, n (%)	6 (20)	3 (27.3)	3 (15.8)
Estudios de imagen			
Clasificación Numano V, n (%)	27 (90)	11 (100)	16 (84.2)
Clasificación Numano I, n (%)	1 (3.3)	0	1 (5.3)
Clasificación Numano II, n (%)	2 (6.7)	0	2 (10.5)
Angiografía, n (%)	1 (3.3)	0	1 (5.3)
AngioRM, n (%)	16 (53.3)	5 (45.5)	11 (57.9)
AngioTAC, n (%)	17 (56.7)	5 (45.5)	12 (63.2)

PET/CT 18F-FDG, n (%)	25 (83.3)	10 (90.9)	15 (78.9)
Terapéutica previa			
Glucocorticoides, n (%)	28 (93.3)	11 (100)	17 (89.5)
Pulsos, n (%)	6 (20)	3 (27.3)	3 (15.8)
Dosis acumulada de glucocorticoide (mg)	5018.7 (1856.2-13741.8)	12830 (7300-19655)	3650 (1500-10037.5)
Ciclofosfamida, n (%)	12 (40)	8 (72.7)	4 (21.1)
Tocilizumab, n (%)	1 (3.3)	0	1 (5.3)
Rituximab, n (%)	1 (3.3)	0	1 (5.3)
Tratamiento actual			
Metotrexato, n (%)	23 (76.7)	6 (54.5)	17 (89.5)
Dosis metotrexato (mg/sem)	15 (11.2-21.2)	15 (10.6-23.1)	15 (12.5-20)
Azatioprina, n (%)	11 (36.7)	4 (36.4)	7 (36.8)
Dosis azatioprina (mg/d)	125 (100-150)	125 (100-162.5)	125 (100-137.5)
Micofenolato de mofetilo, n (%)	3 (10)	2 (18.2)	1 (5.3)
Dosis micofenolato de mofetilo (mg/d)	1500 (1250-1500)	1250 (1125-1375)	1500 (1500-1500)
Ciclofosfamida IV, n (%)	2 (6.7)	2 (18.2)	0
Dosis ciclofosfamida IV (mg)	750 (750-750)	750 (750-750)	0
Prednisona, n (%)	20 (66.7)	9 (81.8)	11 (57.9)
Dosis prednisona (mg/d)	10 (5-15)	10 (5-20)	10 (5-12.5)
Ácido fólico, n (%)	23 (76.7)	6 (54.5)	17 (89.5)
Colecalciferol, n (%)	17 (56.7)	4 (36.4)	13 (68.4)
Tocilizumab, n (%)	1 (3.3)	0	1 (5.3)

Tamaño de la muestra 30 pacientes. Los datos son presentados como mediana (Q1-Q3) y número total (%).

BUN: nitrógeno ureico sérico; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; las dosis de medicamentos se muestran en miligramos.

En cuanto al tratamiento previo, todos los pacientes con actividad habían tenido uso de glucocorticoide, coincidiendo con una mayor dosis acumulada de estos, con una mediana de 12830 mg en comparación con 3650 mg en el grupo sin actividad.

Dentro del tratamiento actual de los pacientes con actividad se encuentran metotrexato 54.5%, azatioprina 36.4 %, micofenolato de mofetilo y bolos de ciclofosfamida IV 18.2% cada uno, más del 80% aún continuaban con dosis de prednisona (mediana 10 mg/día) y tres pacientes tenían combinación de 2 fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FARMEsc). Únicamente un paciente del grupo sin actividad tenía tocilizumab.

Se comparó los niveles de albúmina, VSG, PCR y fibrinógeno, considerados proteínas de inflamación, sin encontrar significancia estadística en ambos grupos (Tabal 3).

Tabla 3. Reactantes de fase aguda y proteínas

Variables	Pacientes con actividad según Dabague-Reyes n=11	Pacientes sin actividad según Dabague-Reyes n=19	Valor de p
Albúmina	4.19 (4.0-4.5)	4.38 (4.1-4.6)	0.38
VSG	14 (6.5-17.7)	12 (7-22.5)	0.41
PCR	2.47 (1.6-3.2)	3.4 (1.2-7.0)	0.21
Fibrinógeno	3.47 (3.1-3.7)	3.62 (2.1-3.9)	0.48

Tamaño de la muestra 30 pacientes. Los datos son presentados como mediana (Q1-Q3).
VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva.

Se midieron 5 quimiocinas séricas en ambos grupos. Los niveles de la proteína inflamatoria de macrófagos 1-beta, proteína quimioatrayente de monocitos 1 y de la proteína 10 inducida por interferón gamma fueron más altos en el grupo de actividad de la AT con significancia estadística (Tabla 4).

Tabla 4. Expresión de biomarcadores (quimiocinas) en pacientes con actividad y sin actividad de AT

Variables	Pacientes con arteritis de Takayasu n=30	Pacientes con actividad según Dabague-Reyes n=11	Pacientes sin actividad según Dabague-Reyes n=19	Valor de p
MIP-1a	5.43 (3.8-10.4)	6.76 (4.9-9.2)	5.10 (3.8-9.8)	0.27
IL-8	3.17(1.4-5.6)	5.12 (2.6-8.0)	2.06 (1.1-3.0)	0.07
MIP-1b	36.36 (24.1-55.4)	45.52 (30.9-64.3)	31.84 (19.7-44.7)	0.05
MCP-1	144.06 (57.4-328.0)	323.92 (133.4-374.9)	88.58 (38.0-252.1)	0.04
IP-10	269.20(106.4-605.8)	386.40(269.2-627.3)	132.38 (59.3-470.7)	0.03

Tamaño de la muestra 30 pacientes. Los datos son presentados como mediana (Q1-Q3).

MIP-1a: proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa; IP-10: proteína 10 inducible por interferón gamma; MIP-1b: proteína inflamatoria de macrófagos 1-beta; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1; IL-8: interleucina 8.

Los valores se muestran en Picogramos/mililitro.

DISCUSIÓN

En este estudio de población mexicana la prevalencia de AT en mujeres (M:H 9:1) fue un poco más alta a lo reportado en otros estudios (M:H 6:1). La edad de presentación también fue similar, con una mediana de 24 años. (4,5) En nuestra población mexicana, más de un tercio de los pacientes se encontraban con actividad de la AT según los criterios de Dabague-Reyes, siendo menor que un estudio reportado hace un año, en el cual presentaban actividad medida por los mismos criterios cerca del 48%(26). En un estudio reciente de la India, se informó actividad en el 45% de su población estudiada (37), mientras que en población China el porcentaje de pacientes con actividad es similar (28%)(32).

La AT es una enfermedad rara que se caracteriza por recaídas y remisiones durante su evolución. El objetivo del tratamiento es mantener a los pacientes en remisión para mejorar los resultados a largo plazo y prevenir el daño. Sin embargo, evaluar la actividad es complicado y desafiante. Tomando en cuenta que hasta ahora no hay consenso sobre la evaluación de la actividad inflamatoria de la AT, consideramos usar la escala de Dabague-Reyes con base en un estudio previo en el cual esta escala fue la que mejor valor diagnóstico tuvo, comparando con la PET/CT 18F-FDG, con un área bajo la curva de 0.817 (0.636-0.997), $p=0.005$. (26)

La afección orgánica más prevalente fue la cardíaca en el 70%. Generalmente es consecuencia de dilatación aórtica con o sin formación de aneurismas, estenosis u oclusión, además del engrosamiento y calcificación parietales de los casos. Hasta el 25% de los pacientes tienen insuficiencia aórtica. (38) Otras manifestaciones asociadas son hipertensión arterial sistémica de difícil control, vasculitis coronaria, disfunción del ventrículo izquierdo y valvulopatías. (39)

En nuestro centro, hasta 40% de los pacientes tenían algún tipo de intervención quirúrgica, ya sea by-pass, stent o cirugía vascular, sin embargo, este porcentaje puede estar sobreestimado debido a que somos un centro de referencia cardiovascular nacional. Las principales indicaciones de intervención son hipertensión resistente a tratamiento relacionada con estenosis de la arteria renal, síndromes aórticos (coartación, disección o dilatación aórtica), valvulopatía aórtica, cardiopatía isquémica y reparación de aneurismas principalmente. (40)

Poco más de la mitad de los pacientes tienen hipertensión arterial sistémica. Se ha reportado hipertensión arterial en el 30-80% de los pacientes con AT en todo el mundo, condicionando peor pronóstico de la enfermedad y aumento de la mortalidad por todas las causas a 5 años. Hasta en el 60% es consecuencia de afección de la arteria renal por estenosis (41).

En nuestra población, sigue siendo la piedra angular del tratamiento el uso de glucocorticoides, además de inmunosupresores, principalmente metotrexato (mediana de 15 mg/semanal), azatioprina (mediana de 125mg/día), únicamente 3 pacientes tenían micofenolato de mofetilo, 2 pacientes con actividad estaban con bolos de ciclofosfamida IV y sólo un paciente tuvo acceso a tocilizumab, el cual se encuentra sin actividad de la enfermedad. El tratamiento de los pacientes está acorde a las últimas recomendaciones del 2021 del ACR para el manejo de las vasculitis de grandes vasos(14).

La medición de VSG y PCR siguen siendo los más utilizados y rentables para la evaluación de los pacientes con enfermedades reumáticas, entre ellos la AT. Ambos tienen limitaciones y puntos a considerar en su interpretación, ya que se pueden elevar de forma no específica en

cualquier inflamación tisular e infecciones, por lo que no siempre reflejará el estado real de la enfermedad a evaluar. En este estudio reafirmamos la poca asociación entre reactantes de fase aguda, específicamente PCR y VSG, en pacientes con actividad de la AT, no encontrando significancia estadística. Esto sigue siendo controversial. En el estudio de Jiménez et al, se encontró correlación positiva entre VSG (punto de corte 20 mm/hr) y la PET/CT 18F-FDG, con buena sensibilidad, pero baja especificidad (88%, 44% respectivamente, $p= 0.005$), sin significancia estadística para la PCR(26). En una revisión sistemática y metaanálisis encontraron sensibilidad de 66% y especificidad de 77% ($p<0.001$), con valores más altos para pentrexina-3. (42) En un estudio de China también encontraron asociación entre niveles de VSG, PCR e IL-6 con actividad de la AT, con OR de 5.34 (IC del 95% 3.27-8.72), 13.6 (IC del 95% 8.1-22.6) y 7.75 (IC del 95% 4.17-14.42) respectivamente ($p<0.001$). (43)

La AT se caracteriza por un proceso inflamatorio en vasos grandes, predominantemente, con etiopatogenia aún lejos de esclarecerse completamente. Debido a la inflamación inmune característica de las paredes de los vasos, se ha optado por estudios moléculas inflamatorias con el objetivo de determinar actividad precisa de la AT. Algunas quimiocinas podrían reflejar indirectamente el estado de la enfermedad, debido a su función en el reclutamiento, quimioatracción, migración e interacción con diversas células inmunitarias, siendo parte esencial para la homeostasis cuando se producen estados proinflamatorios(27,28).

Este estudio mostró que los niveles elevados de MCP-1 y de IP-10 se asociaron con AT activa. Existe en la literatura algunos estudios de medición de quimiocinas en AT. MCP-1 es una quimiocina clave en la regulación de la migración e infiltración de macrófagos y monocitos.(27) Los niveles circulantes de MCP-1 se han encontrado estadísticamente significativos más en pacientes con TAK en comparación con controles sanos y AT en remisión(34).

La proteína 10 inducible por interferón gamma es secretada por células Th1 y puede inducir migración de células inmunitarias a sitios de inflamación, con un papel importante en algunas enfermedades autoinmunes. En un estudio para la evaluación de biomarcadores séricos de actividad en vasculitis, los niveles de IP-10 mostraron significancia estadística durante la actividad de la enfermedad en vasculitis de grandes vasos, incluyendo 29 pacientes con AT. La IL-8 y la IP-10 se correlacionaron de débil a moderado en las vasculitis (r entre 0,25 y 0,50), mientras que otros biomarcadores mostraron correlación fuerte fueron los niveles de ACE, receptor de IL-6, receptor soluble II de TNF, IL-18 e IL-15.(32,44)

En otros estudios, se encontró asociación entre los niveles de IL-8 y MIP-1 α , aunque nosotros no encontramos dichos hallazgos. (29,30,32,37)

Este estudio tiene algunas limitaciones. Es un estudio de centro único con un tamaño de la muestra pequeño, además que se trata de un estudio transversal con las implicaciones que esto representa, por lo que estos hallazgos de quimiocinas podrían o no reflejarse en otro momento de la enfermedad o relación con la respuesta al tratamiento. Además, no se realizaron ajustes ni análisis multivariantes para examinar el efecto y comportamiento conjuntos de otras variables y su efecto en los resultados encontrados, ya que la terapia inmunosupresora podría tener influencia sobre los niveles de quimiocina.

Consideramos se deben seguir estudiando biomarcadores accesibles que correlacionen con la actividad de la enfermedad de manera más objetiva y fácil, que sirvan en el futuro para proporcionar información sobre la patogenia de la AT, herramientas diagnósticas y marcadores de actividad.

Es de destacar, que los datos y hallazgos de nuestro estudio nos proporcionan información para comprender mejor a los pacientes mexicanos con AT con y sin actividad de la enfermedad. Además, este estudio puede ser el desencadenante para continuar el estudio de esta rara enfermedad y encontrar biomarcadores implicados en la patogenia y actividad de la AT.

CONCLUSIONES

La medición de los niveles séricos de quimiocinas está aún lejos de estar ampliamente estandarizada, recomendada y establecida por su papel en el seguimiento de los pacientes con AT.

Encontramos que los niveles significativamente mayores de MCP-1 y de IP-10 están asociados a la actividad de la AT en este estudio, evaluada mediante los criterios de actividad de Dabague-Reyes, por lo que justifican estudios adicionales ya que podrían actuar como biomarcadores potenciales en la evaluación de la AT. No encontramos relevancia con los niveles de PCR y VSG en la actividad de la AT.

REFERENCIAS

1. Tombetti E, Mason JC. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):206-219.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11.
3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):187-92.
4. Pugh D, Karabayas M, Basu N, Cid MC, Goel R, Goodyear CS, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;7(1):93.
5. Lim AY, Lee GY, Jang SY, Gwag HB, Choi SH, Jeon ES, et al. Gender differences in clinical and angiographic findings of patients with Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 (2 Suppl 89):S-132-7.
6. Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(3 Suppl 49):S9-15.
7. Gudbrandsson B, Molberg Ø, Garen T, Palm Ø. Prevalence, Incidence, and Disease Characteristics of Takayasu Arteritis by Ethnic Background: Data From a Large, Population-Based Cohort Resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(2):278-285.
8. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, Sharma BK, Numano F. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan--new classification of angiographic findings. *Angiology*. 1997;48(5):369-79.
9. Aeschlimann FA, Yeung RSM, Laxer RM. An Update on Childhood-Onset Takayasu Arteritis. *Front Pediatr*. 2022 Apr 13;10:872313. doi: 10.3389/fped.2022.872313.
10. Eleftheriou D, Varnier G, Dolezalova P, McMahon AM, Al-Obaidi M, Brogan PA. Takayasu arteritis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the United Kingdom. *Arthritis Res Ther*. 2015 ;17(1):36.
11. Morales E, Pineda C, Martínez-Lavín M. Takayasu's arteritis in children. *J Rheumatol*. 1991;18(7):1081-4.

12. Tamura N, Maejima Y, Tezuka D, Takamura C, Yoshikawa S, Ashikaga T, et al. Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients: Potential utility as biomarkers for monitoring disease activity. *J Cardiol*. 2017;70(3):278-285.
13. Pedreira ALS, Santiago MB. Association between Takayasu arteritis and latent or active *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2020;39(4):1019-1026.
14. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1349-1365.
15. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1129-34.
16. Seyahi E. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):51-56.
17. Nakagomi D, Jayne D. Outcome assessment in Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(7):1159-71.
18. Schäfer VS, Jin L, Schmidt WA. Imaging for Diagnosis, Monitoring, and Outcome Prediction of Large Vessel Vasculitides. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 ;22(11):76.
19. 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.
20. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, Hoffman GS. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):919-29.
21. Dabague J, Reyes PA. Takayasu arteritis in Mexico: a 38-year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol*. 1996;54 Suppl:S103-9.
22. 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.
23. Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, et al; Indian Rheumatology Vasculitis (IRAVAS) group. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1795-801.
24. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitis GD, Gordon C, Savage CO, Adu D. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized

- clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997;40(2):371-80.
25. Kang F, Han Q, Zhou X, Zheng Z, Wang S, Ma W, et al. Performance of the PET vascular activity score (PETVAS) for qualitative and quantitative assessment of inflammatory activity in Takayasu's arteritis patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(13):3107-3117.
 26. Jiménez D, Soto ME, Martínez-Martínez LA, Hernández-López D, Lerma C, Barragán-Garfias JA, et al. Assessment of inflammatory activity in Takayasu's arteritis: performance of clinical scores and common biomarkers versus 18F-FDG PET/CT. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(5):1011-1020.
 27. 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.
 28. Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:659-702.
 29. Tripathy NK, Sinha N, Nityanand S. Interleukin-8 in Takayasu's arteritis: plasma levels and relationship with disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(6 Suppl 36):S27-30.
 30. Alibaz-Oner F, Yentür SP, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):S-32-5.
 31. Fukui S, Kuwahara-Takaki A, Ono N, Sato S, Koga T, Kawashiri SY, et al. Serum levels of fibroblast growth factor-2 distinguish Takayasu arteritis from giant cell arteritis independent of age at diagnosis. *Sci Rep.* 2019;9(1):688. doi: 10.1038/s41598-018-36825-y.
 32. Dong H, Zhang Y, Zou Y, Chen Y, Yue J, Liu H, et al. Elevated chemokines concentration is associated with disease activity in Takayasu arteritis. *Cytokine.* 2021;143:155515. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155515.
 33. Karin N, Razon H. Chemokines beyond chemo-attraction: CXCL10 and its significant role in cancer and autoimmunity. *Cytokine.* 2018;109:24-28.
 34. Dhawan V, Mahajan N, Jain S. Role of C-C chemokines in Takayasu's arteritis disease. *Int J Cardiol.* 2006;112(1):105-11.

35. Kong X, Xu M, Cui X, Ma L, Cheng H, Hou J, et al. Potential Role of Macrophage Phenotypes and CCL2 in the Pathogenesis of Takayasu Arteritis. *Front Immunol*. 2021 May 17;12:646516. doi: 10.3389/fimmu.2021.646516.
36. Corbera-Bellalta M, García-Martínez A, Lozano E, Planas-Rigol E, Tavera-Bahillo I, Alba MA, et al. Changes in biomarkers after therapeutic intervention in temporal arteries cultured in Matrigel: a new model for preclinical studies in giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):616-23.
37. Pathadan AP, Tyagi S, Gupta MD, M P G, Mahajan S, Kunal S, et al. The study of novel inflammatory markers in takayasu arteritis and its correlation with disease activity. *Indian Heart J*. 2021;73(5):640-643.
38. Fernández ÁL, Martínez A, García Carro J, Martínez Cereijo JM, Pubul V, González-Juanatey JR. Late Detachment of an Aortic Prosthetic Valve and Reactivation of Takayasu Arteritis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(5):397-399.
39. Owlia MB, Mostafavi Pour Manshadi SM, Naderi N. Cardiac manifestations of rheumatological conditions: a narrative review. *ISRN Rheumatol*. 2012;2012:463620. doi: 10.5402/2012/463620.
40. Mason JC. Surgical intervention and its role in Takayasu arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(1):112-124.
41. Ying S, Sifan W, Yujiao W, Rongyi C, Qingrong H, Lili M, et al. Clinical characteristics, imaging phenotypes and events free survival in Takayasu arteritis patients with hypertension. *Arthritis Res Ther*. 2021 Jul 21;23(1):196. doi: 10.1186/s13075-021-02579-8.
42. Wen X, Hou R, Xu K, Han Y, Hu J, Zhang Y, et al. Pentraxin 3 is more accurate than C-reactive protein for Takayasu arteritis activity assessment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Feb 2;16(2):e0245612. doi: 10.1371/journal.pone.0245612.
43. Li J, Wang Y, Wang Y, Wang Y, Yang Y, Zhao J, et al. Association between acute phase reactants, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and disease activity in Takayasu's arteritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2020 Dec 10;22(1):285. doi: 10.1186/s13075-020-02365-y.
44. Rodriguez-Pla A, Warner RL, Cuthbertson D, Carette S, Khalidi NA, Koenig CL, et al; Vasculitis Clinical Research Consortium. Evaluation of Potential Serum Biomarkers of Disease Activity in Diverse Forms of Vasculitis. *J Rheumatol*. 2020;47(7):1001-1010.