



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

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**“Alteraciones ecocardiográficas del ventrículo izquierdo asociadas a la  
actividad de arteritis de Takayasu”**

**PRESENTA:**

**ALEJANDRA ESPINOSA ORANTES**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ**

**TUTOR DE TESIS**

**DRA. LAURA ALINE MARTÍNEZ MARTÍNEZ  
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS  
ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA**

**CO-TUTOR DE TESIS**

**DRA. NILDA GLADYS ESPÍNOLA ZAVALA  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA NUCLEAR**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2023**



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.



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

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**"Alteraciones ecocardiográficas del ventrículo izquierdo asociadas a la  
actividad de arteritis de Takayasu"**

**PRESENTA:**

**ALEJANDRA ESPINOSA ORANTES**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ**

**TUTOR DE TESIS**

**DRA. LAURA ALINE MARTÍNEZ MARTÍNEZ  
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS  
ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA**



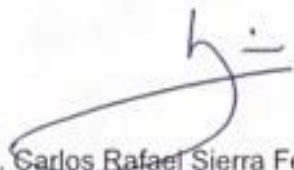
Dirección de Enseñanza

**CO-TUTOR DE TESIS**

**DRA. NILDA GLADYS ESPÍNOLA ZAVALA  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA NUCLEAR**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2023**

**Alteraciones ecocardiográficas del ventrículo izquierdo asociadas  
a la actividad de arteritis de Takayasu**



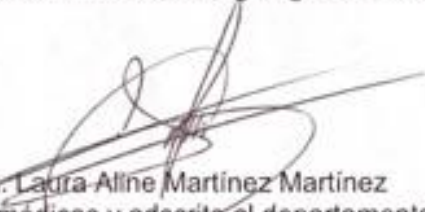
Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández  
Director de enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



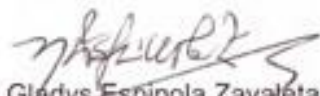
Dr. Manuel Martínez-Lavín  
Jefe de Departamento de Reumatología  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



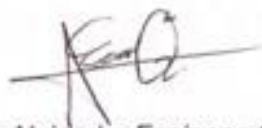
Dirección de Enseñanza



Dra. Laura Aline Martínez Martínez  
Investigador en ciencias médicas y adscrito al departamento de Reumatología  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez  
Tutor de tesis



Dra. Nilda Gladys Espinola Zavaleta  
Médico adscrito al departamento de Cardiología Nuclear  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez  
Cotutor de tesis



Dra. Alejandra Espinosa Orantes  
Residente de segundo año de Reumatología  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez  
Autor de tesis



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**  
*Renacimiento de la Excelencia*

Ciudad de México, a 10 de julio 2023

**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 Protocolo de Investigación titulado: "ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO ASOCIADAS A LA ACTIVIDAD DE ARTERITIS DE TAKAYASU", presentado por la Dra. Alejandra Espinosa Orantes, Médico Residente de la Especialidad en Reumatología, ha sido revisado y aprobado 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 Rafael Sierra Fernández**  
Director de Enseñanza



Dirección de Enseñanza

002/0044



2023  
Francisco  
VILLA

## *Agradecimientos*

*Gracias Dios, porque sin tí no soy. Todo te lo debo a tí.*

*Agradecimiento infinito a mis padres, por su amor y apoyo incondicional, son mis más grandes ejemplos de vida. A mis hermanos por sostenerme siempre y por su amor infinito. Tenerlos es mi más grande inspiración y por ustedes soy. Este logro es suyo. A mis abuelos en el cielo y a mi ángel en la Tierra, mi abuelita Lolita, esto también es para ustedes. Son mi motor.*

*Gracias a mis maestros, por ser guías y amigos. Doctor Manuel Martínez-Lavín, gracias por confiar en mí. Doctora Angélica Vargas, gracias por ser ejemplo de fortaleza y superación, gracias por compartirme sus conocimientos y por escucharme siempre. Doctor Luis Amezcua, gracias por su dedicación y apoyo. Doctora Laura Aline Martínez, es usted un gran ejemplo de superación; estaré agradecida siempre por su apoyo en la realización de este proyecto y por su noble corazón. Gracias a mi familia INCICH, por acogerme y hacerme sentir parte de ustedes.*

*Agradecimiento especial al doctor Luis H. Silveira Torre y a la doctora Margarita Portela Hernández, por ser mis maestros y ejemplos por seguir. Gracias por cultivar en mí el amor por la Reumatología. Ocupan un lugar especial en mi corazón. Estoy para ustedes, siempre.*

*Gracias a la Reumatología, que me dejó a una hermana y mejor amiga; Fernanda, hiciste este camino más divertido. Gracias por acompañarme en las risas, lágrimas, logros y fracasos. Que esta hermandad dure por siempre.*

*Agradecida por siempre con los pacientes, que son grandes maestros.*

## Tabla de contenido

<b>Resumen .....</b>	<b>8</b>
<b>Antecedentes:.....</b>	<b>8</b>
<b>Métodos: .....</b>	<b>8</b>
<b>Resultados: .....</b>	<b>8</b>
<b>Conclusiones: .....</b>	<b>8</b>
<b>Marco teórico .....</b>	<b>9</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>9</b>
<b>Epidemiología.....</b>	<b>11</b>
Incidencia.....	11
Prevalencia.....	12
<b>Patogenia .....</b>	<b>12</b>
<b>Clasificación de la enfermedad.....</b>	<b>15</b>
<b>Escalas de actividad.....</b>	<b>16</b>
<b>Manifestaciones clínicas e historia natural de la enfermedad.....</b>	<b>19</b>
<b>Hallazgos por laboratorio.....</b>	<b>21</b>
<b>Criterios de clasificación .....</b>	<b>22</b>
<b>Evaluación por métodos de imagen.....</b>	<b>23</b>
Angiografía convencional.....	23
Ultrasonografía.....	24
Angiografía con contraste por resonancia magnética (ARM).....	25
Angiografía por tomografía computarizada (ATC).....	26
Tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (PET-CT) o imágenes por resonancia magnética (PET-RM).....	26
<b>Manifestaciones cardiovasculares en AT .....</b>	<b>27</b>
<b>Medidas ecocardiográficas útiles en AT.....</b>	<b>29</b>
Evaluación de la función ventricular izquierda en AT.....	31
Medición del tamaño del VI .....	33
Medición de la masa del ventrículo izquierdo (VI).....	34
Otros parámetros.....	35
<b>Planteamiento del problema y justificación .....</b>	<b>36</b>
<b>Pregunta de investigación .....</b>	<b>37</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>37</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>38</b>

Objetivo primario.....	38
Objetivos secundarios.....	38
<b>Materiales y métodos.....</b>	<b>38</b>
Diseño del estudio .....	38
Población .....	38
Obtención de datos.....	39
Tamaño de la muestra .....	41
<b>Criterios de inclusión.....</b>	<b>41</b>
<b>Criterios de exclusión.....</b>	<b>41</b>
<b>Consideraciones éticas .....</b>	<b>42</b>
<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>43</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>43</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>52</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>57</b>
<b>Financiamiento .....</b>	<b>58</b>
<b>Conflicto de intereses.....</b>	<b>58</b>
<b>Referencias bibliográficas .....</b>	<b>58</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>70</b>
Cronograma de actividades .....	70
Documentos regulatorios .....	71
Carta del comité de ética .....	71
Carta de aceptación del protocolo por el comité local de Investigación. ....	72
Consentimiento informado.....	73



## Resumen

### Antecedentes:

La correlación entre las manifestaciones cardiovasculares y la actividad de la AT se ha estudiado pobremente y en la revisión de la literatura, existen escasos reportes que las describan.

### Métodos:

Se realizó un subanálisis de un estudio observacional, transversal, ambispectivo de una cohorte de pacientes atendidos en la consulta externa de Reumatología. De acuerdo a los resultados de normalidad, se realizaron comparaciones por prueba T-student o prueba de Mann-Whitney, según se requirió. Se realizó un análisis con Chi cuadrada para variables categóricas o prueba de Fisher. Se utilizaron la correlación de Pearson o Rho de Spearman. Se definió significancia estadística con una  $p < 0.05$ .

### Resultados:

Se reclutaron 34 pacientes que cumplieron los criterios de clasificación de arteritis de Takayasu de ACR/EULAR 2022. Se incluyeron en el grupo con actividad a un total de 16 pacientes y al grupo sin actividad 18 pacientes, según las diferentes escalas clinimétricas. El strain longitudinal global tuvo una media de  $-20.85 \pm 3.77$  % en el grupo total,  $-20.54 \pm 4.12$  % en el grupo con actividad y  $-21.14 \pm 3.54$  % en el grupo sin actividad ( $p = 0.986$ ). El strain aórtico fue de  $23.71 \pm 11.06$ ,  $24.53 \pm 13.07$  y  $22.98 \pm 9.25$ , en el grupo total, con y sin actividad, respectivamente. El volumen telediastólico por método bidimensional, se encontró normal en el 61.1% (11 pacientes) y alto 38.9% (7 individuos) en el grupo sin actividad; por su parte el 18.8% (3 individuos) tuvo un volumen telediastólico normal y 68.8% (11 individuos) fue alto en el grupo con actividad, con una  $p = 0.025$ . No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en otras características ecocardiográficas entre los grupos con y sin actividad.

### Conclusiones:

El volumen telediastólico medido por técnica bidimensional y agrupado según los rangos de normalidad para el sexo (normal, alto y bajo), fue catalogado como alto ( $>106 \pm 22$ , M:  $76 \pm 15$  ml) en el 68.6% de pacientes con actividad frente a 38.9% en el grupo sin actividad. Este hallazgo fue estadísticamente significativo considerando la actividad de la enfermedad; sin embargo, en este estudio no se encontraron otras diferencias estadísticamente significativas entre los hallazgos ecocardiográficos.

## Marco teórico

### Introducción

La arteritis de Takayasu (AT) es una de las dos vasculitis primarias de grandes vasos, junto con la arteritis de células gigantes (ACG)(1). La AT es una patología inflamatoria sistémica y rara, cuya afectación principal es en la aorta, sus ramas principales y las arterias pulmonares(2). Aunque existen pocos datos sobre la epidemiología, la tasa de incidencia anual oscila entre 0.4-3.4 por millón de personas en Europa; predominantemente del género femenino y en adultos jóvenes (3,4).

Fue inicialmente descrita por el oftalmólogo japonés Mikito Takayasu en 1908, con una serie de alteraciones vasculares en la retina (5). En 1962, se acuñó el término arteritis de Takayasu, aunque esta patología también puede reconocerse con otros nombres, como “la enfermedad sin pulso”, síndrome del arco aórtico, síndrome de la aorta media, tromboartopatía oclusiva o aortoarteritis no específica(2,6). La etiología de AT se desconoce, pero se ha demostrado su predisposición genética; donde el HLA-B\*52:0 fue el primer y más fuerte factor de riesgo genético identificado(7,8).

Generalmente, la AT se caracteriza por una inflamación granulomatosa de la pared del vaso sanguíneo afectado y una respuesta inmunitaria desproporcionada que resulta en hiperplasia de la capa íntima, engrosamiento de la capa adventicia y vascularización intramural anómala, culminando en el compromiso de la integridad del vaso y la perfusión tisular (1). En la mayoría de las series de casos, hasta un 90% de los pacientes sufren estenosis arterial y un 25% aparición de aneurismas (4,9). El diagnóstico es un desafío puesto que las manifestaciones clínicas tempranas son inespecíficas, cursando incidiosamente hasta la aparición de manifestaciones isquémicas (8); es por ello que se ha enfatizado la investigación en el desarrollo diagnóstico por imágenes y métodos no invasivos. Se han descrito seis patrones definidos por angiografía y que se han transpolado a métodos no invasivos de imagen (4,10).

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, persiste una morbilidad importante en los pacientes con AT que se relaciona estrechamente con el grado de lesión arterial (4). Los datos sobre mortalidad son escasos por su baja incidencia; sin embargo, se ha determinado que la supervivencia a 10 años es ~90% y algunos factores que se asocian con mayor riesgo de mortalidad son la hipertensión arterial sistémica y las complicaciones vasculares mayores (1,11–13). En una cohorte de pacientes ingresados con AT en Estados Unidos se reportaron probabilidades significativamente mayores de accidentes cerebrovasculares [relación de probabilidades ajustada (ORa): 4.66, 95% IC: 2.10-10.31,  $p < 0.01$ ], aneurisma aórtico [ORa: 40.76, 95% IC: 9.13-181.7,  $p < 0.01$ ], valvulopatía aórtica [ORa: 4.92, 95% IC: 2.09-11.55,  $p < 0.01$ ] y enfermedad vascular periférica [ORa: 4.41, 95% IC: 1.22-3.32,  $p < 0.01$ ] (14). En otra cohorte de pacientes en China, se reportó un 14.7% de comprimiso en la arteria pulmonar, encontrándose también que la hipertensión arterial, las complicaciones vasculares y el curso progresivo de la enfermedad son predictores de supervivencia con significancia estadística (15).

Como la AT tiene un curso crónico, se ha demostrado que afecta el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes, en donde el daño o las complicaciones asociadas con la enfermedad y el uso a largo plazo de medicación, generan gran impacto social y económico (16). El comprimiso cardiovascular es ampliamente conocido en las enfermedades autoinmunes, por mecanismos directos o indirectos, en donde la aterosclerosis acelerada juega un papel importante; como mecanismos indirectos también se han propuesto el remodelado miocárdico secundario a inflamación sistémica o local, predisposición genética, terapia farmacológica e hipertensión pulmonar (17). En un inicio, las manifestaciones suelen pasar desapercibidas tanto por el paciente como por el médico, es por eso que se han desarrollado técnicas de imagen que permiten el reconocimiento temprano de la afectación cardiovascular en pacientes con AT. La ecografía Doppler (US), angiografía por resonancia magnética (ARM), angiografía por tomografía computarizada (ATC) y la tomografía por emisión de positrones con  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) tienen un gran potencial de reconocimiento temprano de inflamación vascular y complicaciones tempranas (18).

Son pocos los estudios que evalúan el papel del ecocardiograma en AT y dentro de los hallazgos más importantes están la dilatación de la aorta, el ventrículo y aurícula izquierda, además de engrosamientos en paredes ventriculares o tabique interventricular, como efecto de la hipertensión arterial en estos pacientes (19).

### Epidemiología

En comparación con la ACG, que se ha catalogado como la vasculitis primaria de grandes vasos más común en todo el mundo (1), existe poca información sobre la epidemiología de AT.

### Incidencia

Durante mucho tiempo se consideró que la incidencia de AT era mayor en Japón y en población del sudeste asiático; sin embargo, algunos estudios sugieren que la tasa de incidencia es similar a la observada en Europa (3,20). En un meta-análisis se estimó una tasa de incidencia de 1.11 casos por millón de personas por año (IC 95%: 0.70-1.76) (21), aunque con heterogeneidad importante de los datos, por lo que se supone una gran variación en las tasas de incidencia entre las diferentes poblaciones.

En Japón, existe una incidencia anual estimada de 1-2 casos por millón de personas (20), por su parte, en población europea, la incidencia anual es de 0.4 hasta 3.4 casos por millón(1,2,4,22). En Turquía se ha informado una incidencia de 3.4 casos por millón de personas en población mayor de 16 años (23). En Reino Unido, se determinó una incidencia anual de 0.3 por millón de personas menores de 40 años (24). Por su parte, en Estados Unidos, se informó una incidencia de 2.6 por millón de habitantes (2). En una cohorte de pacientes mestizos mexicanos, publicada en 2008, se estimó una incidencia anual de 3 pacientes/año (25).

En general, la edad de inicio oscila entre la segunda y tercera década de la vida (4). Aunque se han reportado casos entre los 10 y 40 años o de inicio tardío (hasta 70 años) (1,4,26); con dos grandes picos de incidencia, el primero entre los 10-15 años y el segundo entre 20-24 años(27). Asimismo, existen diferencias respecto al género, con 80-90% de los casos en mujeres europeas (21). Aunque esta proporción es menos perceptible en población de China, India o Tailandia (tasa 3-

4:1) (1,2,28), donde los factores ambientales y genéticos juegan un papel más importante en la patogénesis. En otro estudio de población japonesa, se encontró un aumento en la proporción de pacientes masculinos y con inicio en edad avanzada en casos de reciente diagnóstico (29).

Existen diferencias en el patrón clínico de la enfermedad según su inicio en jóvenes o tardío, así como en hombres y mujeres. El compromiso más importante en pacientes jóvenes radica anatómicamente en la arteria renal, con más síntomas constitucionales y eventos isquémicos; por su parte, en mujeres hay mayor afectación de la aorta torácica con clínica característica (claudicación y pérdida de pulsos); mientras que en los hombres se comprometen principalmente las arterias renales e ilíacas (30–32). Además, en niños se ha reportado una mortalidad de hasta 35%, siendo la AT la causa principal de aortoarteriopatía estenótica (27).

#### Prevalencia

En Japón, se estimó la prevalencia más alta con 40 casos por millón, mientras que en Estados Unidos se han reportado cifras de hasta 8.4 casos por millón de habitantes (2,3,33). En población Europea, se estimó una prevalencia de 9.0 por millón en Italia, 14.5 por millón en Suiza y 25.2 por millón en población de Noruega (22,34,35). En general, en Europa, la prevalencia se ha estimado entre 4.7-8 por millón de habitantes (36). En Corea del Sur se reporta una prevalencia de 28.2 por millón y en Turquía de 33 por millón, semejantes a las reportadas en Japón (3,11,37). Respecto a la población latinoamericana, se estimó una prevalencia de 16.9 casos por millón en Brasil (3,38); sin embargo, los datos epidemiológicos en otros países de América son limitados, probablemente por menor carga de la enfermedad, diferencias en el diagnóstico o falta de herramientas diagnósticas en países en vías de desarrollo.

#### Patogenia

El entendimiento y la etiología de AT aún es incierta. La información disponible sobre la patogenia de AT deriva de estudios extrapolados de arteritis de células gigantes, puesto que comparten muchas características histológicas que hacen suponer que son variantes con el mismo fundamento patológico, aunque con

diferentes fenotipos, características epidemiológicas, respuesta a tratamiento y complicaciones (4,39).

Algunos estudios de asociación del genoma humano, han documentado alteraciones en antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I y II, especialmente HLA-B y el alelo HLA-B52; además de factores de susceptibilidad en el locus IL12B (40). Otros genes inmuno-reguladores han sido asociados, como RPS9/LILRB3, LILRA3 y el loci IL38. Respecto al mecanismo patogénico, existe intervención tanto de la inmunidad innata, como adaptativa (4,41).

En pacientes sanos, las arterias de largo y mediano calibre, son sitios inmunoprivilegiados, con capacidad de controlar la entrada de células inmunes y por ende, limitar la respuesta inflamatoria. Las células dendríticas vasculares son quienes cumplen esta función y se encuentran presentes en arterias normales en estado inactivo; siendo su activación uno de los primeros pasos en la patogenia de AT, que predispone a la activación de células T, liberación de citoquinas e inflamación vascular (1,2,4). La pérdida de la tolerancia inmunitaria deriva, precisamente de la activación de células dendríticas inherentemente anormales, que expresan receptores reguladores en menor medida, como el ligando-1 de apoptosis (PD1) y aumentada de receptores tipo Toll (TLR) de superficie; posteriormente, la exposición a antígenos aún no determinados, conduce a la maduración de células dendríticas que se traduce con liberación de citoquinas como IL-12, IL-23 e IL-1 $\beta$ , seguida de una infiltración de células T vasculitogénicas activadas en la adventicia y media, con posterior diferenciación de células T en células T CD8<sup>+</sup>, células Th1 y Th17 (42). La infiltración de la pared vascular se caracteriza, fundamentalmente por linfocitos T CD8<sup>+</sup>, junto a células asesinas naturales (NK), además de otras como células T  $\alpha\beta$  CD4<sup>+</sup>,  $\gamma\delta$  y células B (39). El portal general de acceso corresponde a la *vasa vasora* neoangiogénica, con posterior presentación local de antígenos vasculitogénicos, aún desconocidos, que inician y mantienen la respuesta inmune alterada; algunos ensayos refieren que pueden encontrarse folículos linfoides en la capa adventicia (4,43). Las células T reguladoras también juegan un papel importante, a través de la actividad de citoquinas proinflamatorias, como IL-6 e IL-17, que limitan su acción

supresora y perpetúan la inflamación (44). Las células citotóxicas liberan perforinas y granzimas, por su parte, las células Th son vasculitogénicas, ricas en PD-1 y activadoras de señales proinflamatorias de inflamación (Trasductor de señal de quinasa de Janus – JAK); las células NK contribuyen a la formación de granulomas por liberación de interferón  $\gamma$  (42). Toda la infiltración celular conduce a la activación de células endoteliales y proliferación de células del músculo liso vascular en la íntima y fibrosis.

Deng y colaboradores (2009), propusieron que, si bien, la AT se caracteriza por infiltrados inflamatorios, a menudo granulomatosos, que se distribuyen como panarteritis por todas las capas de la pared arterial o como perivasculitis en la adventicia; la topografía puede estar relacionada con la expresión de receptores tipo Toll, especialmente TLR4 y TLR5, cuya activación por diferentes ligandos traerá consigo la liberación de células dendríticas en la pared arterial para iniciar la aglomeración de células T efectoras (45). Posteriormente, la liberación de factores de crecimiento conduce a edema, depósito de matriz extracelular y proliferación de miofibroblastos en la íntima, lo que culmina en estenosis; por su parte, la liberación local de especies reactivas de oxígeno y metaloproteinasas de la matriz por macrófagos, conlleva a dilatación arterial con degeneración y adelgazamiento de la túnica media, apoptosis de células musculares lisas y disrupción de elastina (42).

Existe la hipótesis de la existencia de mimetismo molecular entre un huésped y una proteína microbiana de choque térmico (hsp60 y hsp65) que impulsa la respuesta inmune anómala en AT, en donde un estímulo desconocido dispara la activación de proteínas de choque térmico y del complejo principal de histocompatibilidad de clase I relacionado con la cadena  $\alpha$  (MICA), con liberación posterior de perforinas, granzimas y citoquinas inflamatorias que lleva a inflamación vascular aguda (46). La autoinmunidad, también se ha identificado en pacientes con AT. Se propusieron anticuerpos antiaorta y antiendoteliales (AECA) contra antígenos endoteliales como el receptor de proteína C endotelial (EPCR) y el receptor depurador de clase B tipo 1 (SR-BI), que conducen a un fenotipo proinflamatorio de activación endotelial (42,46). Otros autoanticuerpos candidatos son contra los autoantígenos SPATA7,

QDPR, SLC25A2, PRH2, DIXDC1, IL17RB ZFAND4 y NOLC1, con una sensibilidad del 68.9% y 94.2% (7).

Como fue mencionado, AT se clasifica como panarteritis pues involucra todas las capas del vaso; sin embargo, el sitio inicial de inflamación es perivascular en la *vasa vasorum* y en la unión media-adventicia; la fase temprana se caracteriza por inflamación activa y necrosis, con infiltrado de células mononucleadas y edema, además, pueden formarse granulomas con células gigantes y necrosis laminar medial. La fase tardía se caracteriza por fibrosis reactiva con aumento del grosor de la íntima, con trombosis y neovascularización en la unión media-íntima. La inflamación conduce a la pérdida de células musculares lisas, debilitamiento de la media, dilatación vascular y formación aneurismática; finalmente, en la fase de cicatrización, la fibrosis adventicia y la necrosis laminar medial son más evidentes (42).

#### Clasificación de la enfermedad

Existen varias propuestas para la clasificación angiográfica de AT (47); la propuesta de Lupi-Herrera y Numano, son las más utilizadas y definen patrones de la enfermedad en relación con la afectación de diferentes territorios arteriales (10,48,49).

La AT se clasifica según hallazgos angiográficos (50):

Tipo I: compromiso de las ramas del arco aórtico.

Tipo IIa: involucramiento de la aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas.

Tipo IIb: lesiones tanto IIa como en la aorta torácica descendente.

Tipo III: alteraciones en la aorta torácica descendente, aorta abdominal y arterias renales.

Tipo IV: afectación de la aorta abdominal y/o renales.



Tipo V: involucramiento de todos los anteriores, es decir, tipo IIb+IV, aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas, aorta descendente y aorta abdominal con o sin compromiso de arterias renales.

De acuerdo a esta clasificación angiográfica, el hallazgo más encontrado corresponde al tipo V, con una frecuencia entre 25.8-43.4%, seguido del tipo I con una frecuencia 28-35.9%; el tipo IIa y IIb se hallan en un 9.4-16.3% y 8.5-16.6%, respectivamente. El tipo III se encuentra en 0.9-7.3% y el tipo IV en 1.9-5.9% (50).

En 2020, el análisis de una cohorte de pacientes de la India y América del Norte llevó a la creación de un sistema de clasificación en tres grupos basado en angiografía; el primer grupo se caracteriza por afectación de la arteria abdominal, el segundo por afectación del arco aórtico y el tercer grupo con mayor compromiso arterial asimétrico y enfermedad focal, con menor número de arterias involucradas (51). Estos grupos, no solo difieren en las características angiográficas, pues también tienen asociación con características clínicas específicas; el primer grupo es más propenso a padecer hipertensión, claudicación de miembros inferiores, isquemia mesentérica y aparición de la enfermedad en la infancia; el segundo grupo tiene mayor prevalencia de carotidinias, accidentes cerebrovasculares, claudicación de extremidades superiores, mareo o vértigo y tienen menor probabilidad de lograr una respuesta clínica sostenida; el tercer grupo se caracteriza por menor probabilidad de oclusiones arteriales (7,51).

#### Escalas de actividad

La evaluación de la actividad por clínica y reactantes de fase aguda es necesaria para el pronóstico y para guiar el tratamiento inmunosupresor; aunque se correlaciona poco con la actividad medida por biopsia (42). En 1994, se definieron 4 categorías de enfermedad activa por Kerr, también conocidos como criterios de los Institutos Nacionales de Salud (NIH por las siglas en Inglés) estableciéndose como enfermedad activa el emperreamiento o inicio de >2 características: a) características sistémicas [fiebre o dolor musculoesquelético, sin otra causa identificable], b) VSG, c) características de isquemia o inflamación vascular [claudicación, pulso disminuido o ausente, soplos, carotidinias o presión arterial

asimétrica] y d) características angiográficas típicas (52). Dos grandes ventajas de esta escala son su simplicidad y la inclusión de imágenes angiográficas. Por definición, los criterios NIH no pueden emplearse en la primera visita, puesto que requieren de comparación (53).

Otra de las escalas de actividad corresponde a la publicada por Misra y colaboradores en 2013, denominada ITAS2010, que contiene 44 ítems con 33 características derivadas del compromiso cardiovascular; ésta fue validada en más de 300 pacientes y demostró ser una medida útil de la actividad clínica de la enfermedad. Por su parte, niveles más altos de ITAS-A (modificado para velocidad de sedimentación globular – VSG y proteína C reactiva - PCR) sugieren un pobre control de la enfermedad y sugiere cambios en el tratamiento (54). Ambas escalas puntúan características clínicas nuevas o empeoramiento en la clínica en los últimos 3 meses (53). La puntuación de actividad vascular de Birmingham (BVAS), aunque se ha utilizado históricamente en estudios clínicos de vasculitis, no se ha validado en pacientes con AT (55). La evaluación global del médico (PGA) es otro dato importante que se añade en algunas escalas de actividad; específicamente se califica 0-10 cm (0-100 mm) por una escala visual análoga (EVA) y divide a la enfermedad en activa, persistente o inactiva (53).

En estas últimas dos décadas, se ha desarrollado el índice de extensión de la enfermedad en AT (DEI.TAK) que evalúa el daño, aunque también el empeoramiento en características clínicas en los últimos 6 meses; su principal limitación es que deriva de datos de la escalas BVAS y por ende, incluye elementos redundantes que son escasamente encontrados en AT (53). Tanto DEI.TAK e ITAS-2010, tienen una mala concordancia con la enfermedad evaluada por el médico (PGA) en visitas iniciales, aunque con mejor concordancia a partir de la tercera visita (54).

En 2020, se desarrolló la escala ITAS-A-Rad, en donde la enfermedad activa se ejemplifica según imagen vascular, basándose en tres parámetros: (1) afectación de nuevos vasos por cualquier método de imagen; (2) aumento en el grosor de la pared del vaso por ecografía, en comparación con imagen previa y (3) realce de

contraste mural/edema en ARM o angiografía convencional; combinando estos hallazgos con ITAS-A (56).

Las escalas de evaluación del daño en AT son escasas; TADS deriva de la herramienta Vasculitis Damage Index (VDI) para vasculitis de pequeños vasos y por ende, carece de validación; los elementos calificados como actividad en la primera visita se califican como daño después de 6 meses de persistencia (53). Existe otro índice de daño por vasculitis de grandes vasos (LVVID), el cual se ha propuesto para su uso en pacientes con AT; sin embargo, carece de validación y existe escasa información al respecto (57).

Desde 1996, se propusieron criterios de actividad por Dabague y colaboradores, definiéndose como actividad inflamatoria aquellos con  $\geq 5$  puntos: angiodinia o evento isquémico mayor (3 puntos, no sumatorios si hay más de 1); nódulos subcutáneos, ausencia de pulso o soplo nuevo (2 puntos, no sumatorios si hay más de 1); fiebre, pérdida de peso, artralgia/artritis o malestar general (1 punto, no sumatorios si hay más de 1) y 0.5 puntos (sumatorios) si hay anemia normocítica-normocrómica, leucocitosis, trombocitosis, elevación de velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno o proteína C reactiva (58).

En 2018, EULAR publicó las definiciones de los estados de actividad en vasculitis de grandes vasos y determinó siete grupos: enfermedad activa [signos y síntomas típicos de enfermedad activa y al menos 1: a) actividad en imágenes o biopsia, b) complicaciones isquémicas, c) marcadores inflamatorios elevados]; recaída mayor [recurrencia con cualquiera de los siguientes: a) características clínicas de isquemia, b) evidencia de inflamación aórtica activa que resulta en dilatación, estenosis o disección aórtica progresiva, estenosis o disección de grandes vasos]; recaída menor [recurrencia de la enfermedad activa, que no cumple los criterios de recaída mayor]; resistencia [incapacidad para inducir la remisión a pesar del uso de terapia estándar]; remisión [ausencia de todos los signos y síntomas atribuibles a actividad; normalización de PCR y VSG]; remisión sostenida [a) remisión durante al menos 6 meses y b) consecución de la dosis objetivo de glucocorticoides] y remisión sin

glucocorticoides [a) remisión sostenida y b) discontinuación de la terapia con glucocorticoides, con o sin otra terapia inmunosupresora] (59).

#### Manifestaciones clínicas e historia natural de la enfermedad.

Al principio de la enfermedad, los pacientes pueden encontrarse asintomáticos, a pesar de la progresión constante de la enfermedad (31). En general, las características clínicas progresan a través de 2 etapas; la etapa I es la “etapa previa a la pérdida de pulsos” que se caracteriza por síntomas constitucionales y que puede observarse en menos del 50% de los pacientes. La etapa II es la fase “sin pulsos” en donde destacan los signos y síntomas de inflamación e isquemia; se ha definido una tercera etapa que corresponde a la fase “fibrótica”, en donde se observan las complicaciones derivadas del daño vascular (31,42). Hasta en el 19% de los casos, puede observarse un patrón trifásico de la enfermedad (31).

En la etapa I predomina el malestar general, con fiebre, cefalea, anorexia, artralgias, diaforesis o pérdida de peso >2 kg; la etapa 2 incluye también síntomas constitucionales pero pueden encontrarse datos como angiodinia o clínica de isquemia. En la etapa final, pueden encontrarse datos compatibles con estenosis arterial, dilatación, oclusiones arteriales o aneurismas (1,60).

La presencia de claudicación de las extremidades superiores o inferiores, discrepancia en la presión arterial ( $\geq 20$  mmHg en presión arterial sistólica -PAS- entre miembros superiores) y pulsos disminuidos o ausentes puede encontrarse hasta en el 84-96%, siendo los vasos más afectados la subclavia izquierda, después la derecha y la aorta abdominal (60,61). Un 33-83% de los casos pueden manifestar hipertensión arterial sistémica (HAS), principalmente por estenosis de la arteria renal (28-75%), además, dolor precordial o angina de pecho por compromiso de las arterias coronarias e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), secundaria a HAS, insuficiencia aórtica con o sin dilatación aórtica, miocarditis o miocardiopatía dilatada; el involucramiento de las arterias carótidas o vertebrales lleva consigo la presencia de eventos neurológicos, principalmente isquémicos. Por su parte, el hallazgo de retinopatía o arteritis de la pulmonar puede ser debida a estenosis o lesiones aneurismáticas (18,60). Otros síntomas son mialgias, artralgias o artritis y

dolor abdominal, además de lesiones cutáneas, como eritema nodoso en las extremidades inferiores, principalmente en la región anterior tibial (50).

Los síntomas específicos según el territorio vascular afectado son diversos, algunos de ellos corresponden a los siguientes (8,42): el involucramiento de arterias caótidas se puede manifestar con vértigo, *amaurosis fugax*, pérdida de la visión, ataque isquémico transitorio (AIT) o accidente cerebrovascular (EVC); el compromiso de las arterias subclavias se evidenciará por claudicación, diferencias en la PAS/ presión arterial diastólica o ausencia de pulsos; la oclusión o estenosis de las arterias verebrales puede observarse clínicamente por vértigo; la afectación de la arteria aorta ascendente y de su arco, puede evidenciarse por insuficiencia aórtica por dilatación, aneurismas o raramente, estenosis aórtica: en el compromiso de la aorta descendente, abdominal y/o arterias renales, puede encontrarse HAS, disnea, claudicación de miembros inferiores, aneurismas e insuficiencia cardíaca o renal; el compromiso de las arterias mesentéricas, característicamente tienen clínica de dolor abdominal posprandial, pérdida de peso, rechazo a los alimentos o hemorragia gastrointestinal; finalmente, el compromiso de las arterias ilíacas y femorales se representará por claudicación o fatiga de miembros inferiores. Además, puede complicarse con síntomas de enfermedades autoinmunes, como enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn) o eritema nodoso, espondiloartritis o sarcoidosis; la presencia de fenómeno de Raynaud se informó en 5-14% de los casos (50). Un estudio que evaluó las manifestaciones extravasculares, se identificó espondiloartritis en 20% y úlceras orales recurrentes en 8.6%; 11.9% con sacroilitis y 2.6% enfermedad inflamatoria intestinal. Algunas manifestaciones oculares son la retinopatía hipertensiva y retinopatía de Takayasu o por hipoperfusión, además de epiescleritis (62,63).

La historia natural de la enfermedad es muy variable. Desde 1996 se describieron 4 patrones de la enfermedad desde el momento del diagnóstico inicial, los cuales corresponden al grupo A-meseta, B-decreciente, C-*decrecendo*-meseta-*crescendo* y D-meseta-*crescendo* (64). Sin embargo, tras la introducción del

tratamiento inmunosupresor, hasta el 20% tienen una enfermedad monofásica y 50% llegan a la remisión, aunque con gran porcentaje de recaídas (42,65).

#### Hallazgos por laboratorio

No existen hallazgos específicos por laboratorio o pruebas biológicas para el diagnóstico de AT. Algunas proteínas de fase aguda, como la determinación de proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG), se utilizan como biomarcadores de inflamación, así como actividad en pacientes con AT (50). Otros parámetros útiles para la evaluación de la actividad, incluyen el recuento leucocitario, perpetuación de anemia, elevación de PCR o VSG y alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas y complemento. Aunque el único biomarcador que se incluye dentro de los criterios de clasificación es VSG (55). Algunos estudios asocian niveles más altos de amiloide A sérico, S100A8/S100A9, S100A12 y leptina, así como niveles más bajos de fetuina-A, en AT activo (53).

Algunas proporciones en las células sanguíneas se han evaluado en estudios de pacientes con AT activa, como la proporción elevada de neutrófilos/linfocitos, monocitos/linfocitos o el ancho de distribución de eritrocitos en sangre periférica. El aumento de Th1, Th17, Th17.1 y LT secretores de IL-21 se han asociado con actividad; además, una firma de expresión génica que refleja la activación del receptor de células T, linfocitos Th2 y Th15, también se relacionan con actividad. Además, la evidencia de infiltración por macrófagos M1 en la pared arterial que migra hacia un fenotipo M2 tras tratamiento inmunosupresor, ha servido para correlacionar actividad (66–68).

Otras alteraciones no han sido ampliamente validadas y por ende, su uso es limitado para determinar la actividad, dentro de las cuales se encuentra amiloide sérico A, pentraxina-3 (PTX3), IL-6, IL-18, molécula 1- de adhesión intercelular (ICAM-1), receptor soluble de los productos finales de la glucosilación avanzada (sRAGE), metaloproteasas de matriz (MMP), autoanticuerpos contra ferritina, anticuerpos contra células endoteliales y adipocinas (50,55,69). El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) se evaluó en un estudio observación y se estableció como biomarcador potencial de actividad por su relación con neovascularización,

hiperplasia de la íntima y oclusión vascular (55,69). Algunos biomarcadores, como IL-6, IL-8, IL-23 e IL-18, se encuentran elevados en pacientes con actividad y se han propuesto como biomarcadores de actividad (70,71); sin embargo, aún no se emplean de forma generalizada. En otros estudios, se han encontrado niveles altos de ligandos C-C de quimioquinas (CCL)-2, CCL3, CCL20, C-X-CL9 y C-X-CL10 (70,72,73).

Otros anticuerpos, como anticuerpos anti-cardiolipina, anti- $\beta$ 2-glicoproteína- I (a  $\beta$ -2GPI), antifosfolípidos, contra anexina V y anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) se han identificado en la patogenia y progresión de AT, especialmente en la fase activa. También se han encontrado niveles altos de complemento C1q y C3 en pacientes con actividad (73).

Algunas moléculas específicas de HLA de clase I, como HLA-B\*52 y HLA-B\*67 se han relacionado con manifestaciones clínicas, pero principalmente con la predisposición genética para AT, por lo tanto, pueden ser de utilidad como complemento diagnóstico (50).

Recientemente se ha propuesto una puntuación compuesta por biomarcadores (VSG y receptor de IL-2 soluble) junto con hallazgos por PET-CT, que puede predecir mejor la actividad que VSG sola o la evaluación global del médico (PGA) (74).

#### Criterios de clasificación

Históricamente, Ishikawa en 1988 describió los primeros criterios diagnósticos, con una sensibilidad del 84%, los cuales se basaron en la edad de presentación, signos y síntomas, hallazgos por laboratorio y parámetros angiográficos (64). En 1990, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó criterios de clasificación para las vasculitis sistémicas, incluyendo AT, con una sensibilidad 90.5% y especificidad 97.8% (75). En 1995, Sherma y colaboradores modificaron los criterios de 1988, eliminaron el criterio de edad y agregaron otros signos/síntomas, logrando una sensibilidad 92.5% y especificidad 95% (76).

En 1994 la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CHCC) determinó las definiciones de vasculitis sistémicas y las clasificó de acuerdo al tamaño del vaso predominantemente afectado; se determinó que la AT entrara a la categoría de vasculitis de grandes vasos, junto con la arteritis de células gigantes. En el 2012 se actualizaron las definiciones y se enfatizó que estas definiciones no deben ser consideradas como criterios diagnósticos, sino como términos de clasificación (77).

En 2022, ACR/EULAR publicaron la actualización de criterios de clasificación para AT, con una sensibilidad del 93.8% y especificidad del 99.2%; con una excelente concordancia entre grupos étnicos, además de incorporar técnicas de imagen útiles para el diagnóstico como para otras patologías diferenciales. Estos criterios incluyen criterios absolutos [edad  $\leq 60$  años, evidencia de vasculitis por imagen], criterios adicionales [mujer (+1), angina o dolor torácico (+2), claudicación de extremidades (+2), soplos(+2), disminución de pulsos en miembros superiores(+2), anomalías en arteria carótida (+2) y diferencia de PAS $\geq 20$  mmHg en brazos(+1)] y criterios adicionales por imagen [número de territorios vasculares por imagen 1 (+1), 2(+2) y tres o más (+3); involucramiento simétrico de arterias(+1) e involucramiento de aorta abdominal con afectación de arteria renal o mesentérica (+3)]; una puntuación de  $\geq 5$  puntos clasifica para AT (61).

#### Evaluación por métodos de imagen.

##### Angiografía convencional

Aunque se considera el estándar de oro para demostrar cambios intraluminales como estenosis u oclusiones, es un método invasivo que implica alta exposición a radiación y necesidad de medio de contraste intravenoso, lo que dificulta su uso generalizado; además, se ha demostrado que es poco útil para el diagnóstico precoz pues no detecta lesiones vasculíticas tempranas, con una baja calidad para la evaluación de la pared vascular y alto riesgo de complicaciones isquémicas durante y después del procedimiento (7,8). Su capacidad para realizar mediciones de las presiones aórticas centrales y la capacidad de intervención terapéutica durante el procedimiento son algunas de sus ventajas (8); sin embargo, no permite su empleo como parte del seguimiento.



Se han descrito múltiples modalidades de imagen no invasiva para el diagnóstico y seguimiento de AT, dentro de las que destacan la ultrasonografía, angiografía por resonancia magnética (ARM) y tomografía por emisión de positrones con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa (PET-<sup>18</sup>FDG).

#### Ultrasonografía.

Svensson y colaboradores (2020) propusieron el índice por ultrasonido de Takayasu, que consiste en evaluar la actividad según las mediciones del grosor de la íntima-media (GIM) de las arterias carótidas, tronco braquicefálico y arco aórtico, siendo significativamente mayor en pacientes con enfermedad activa; también se propuso un modelo de clasificación según las etapas de la inflamación en la pared arterial de las carótidas comunes mediante la combinación de las mediciones de la íntima-media carotídea y la evaluación de la ecogenicidad de la pared (7,78). En este ensayo se encontró que los pacientes con diagnóstico reciente mostraron incremento en el GIM, con ecogenicidad baja-media en combinación con hipoecogenicidad que se interpretaron, en conjunto, como edema y/o arterias intramurales en la pared; en los pacientes en fase tardía, pero estable, se encontró un incremento leve del GIM con ecogenicidad aumentada y bandas fibróticas en la pared de los vasos. En la fase temprana se halló un engrosamiento homogéneo y circunferencial en segmentos largos arteriales y la inflamación activa se describió con aumento en GIM, ecogenicidad baja-moderada, áreas hipoecogénicas (edema= y/o arterias intramurales y/o incremento en el diámetro del vaso (78). En general, el engrosamiento de la íntima-media se asocia con la inflamación arterial activa; sin embargo, puede evaluar solamente vasos accesibles, como las arterias carótidas, axilares o femorales (53). Los hallazgos positivos para AT fueron GIM >1mm o GIM mayor al límite superior del intervalo de confianza en 95% para sujetos sanos (18). Se han descrito también signos específicos en la ecocardiografía como el signo de Macaroni, que es el engrosamiento homogéneo y difuso de la pared vascular y el signo de pseudocoartación de la aorta (79).

La ultrasonografía con contraste (USC) tiene mejor capacidad para evaluar la neovascularización de las paredes vasculares y en algunos estudios, se ha encontrado correlación entre el grado de neovascularización carotídea, la

inflamación reportada por PET-<sup>18</sup>FDG y la actividad de la enfermedad (80). Una de las principales desventajas es que requiere de una experiencia técnica considerable y pocos territorios vasculares son susceptibles a su evaluación, como las carótidas (53).

Otra modalidad de imagen novedosa es la imagen microvascular superb (SMI por sus siglas en Inglés) que permite la evaluación de la microcirculación y del microambiente arterial de las placas ateroscleróticas, la cual se ha empleado en algunos reportes de casos de pacientes con AT (81,82).

**Angiografía con contraste por resonancia magnética (ARM).**

Esta modalidad de imagen evita la exposición a radiación; sin embargo, se requieren agentes intravenosos derivados de gadolinio que tienen sus contraindicaciones específicas (embarazo, enfermedad renal y alergia al medio de contraste) (7). Una técnica alternativa sin medio de contraste es la imagen ponderada por difusión con valor de b bajo (DWI), la cual no demostró inferioridad contra ARM convencional (83).

Algunos hallazgos que representan enfermedad activa son el engrosamiento y realce de la pared, además de dilatación vascular, estenosis, oclusiones o irregularidades en la pared de los vasos afectados (18). En el 2012 se propuso un sistema de puntuación que asignó grados a la gravedad de las anomalías encontradas por ARM y se asoció con AT activa por criterios NIH, además correlacionó con PCR (84).

Existe incertidumbre con respecto a la modalidad de imagen óptima para el diagnóstico y monitoreo en AT; las recomendaciones de EULAR establecen que la ARM debe ser la modalidad de imagen preferida para el diagnóstico; para la monitorización y la evaluación en serie del daño en la luz arterial, puede emplearse ARM, ATC o USC (59,85,86). En la práctica, se prefiere repetir la imagen vascular entre 6 y 12 meses tras el inicio del tratamiento inmunosupresor y posteriormente si hay evidencia de recidiva; de lo contrario, cada 3 a 5 años; importante mencionar que las anomalías angiográficas y el estrechamiento luminal pueden progresar a

pesar de una enfermedad clínicamente inactiva, que traduce remodelación de la pared vascular en lugar de actividad (85,86).

#### Angiografía por tomografía computarizada (ATC)

La evaluación de la actividad por métodos de imagen ha avanzado recientemente; la ATC requiere contraste endovenoso. Un aumento en la atenuación mural previa al contraste, disminución en la captación de contraste en la pared arterial o atenuación mural durante la fase de contraste y una disminución en el anillo de baja atenuación observado durante la fase venosa se asocian con reducción de la inflamación de la pared vascular (53). Algunos estudios han identificado que el hallazgo de tejido adiposo pericoronario se asocia con actividad de la enfermedad (87).

Por su parte, la mayor parte de los estudios que evalúan las diferentes modalidades de imagen para definir actividad, han determinado los siguientes hallazgos como indicativos de enfermedad activa: engrosamiento de la pared con realce al contraste y un anillo de baja atenuación las imágenes de fase tardía, nueva dilatación vascular, estenosis, oclusión o irregularidades en la pared vascular (18).

#### Tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (PET-CT) o imágenes por resonancia magnética (PET-RM).

En ambas técnicas, se utiliza la captación de 18-Fluorodesoxiglucosa ( $^{18}\text{FDG}$ ), que indica focos metabólicamente activos y se ha convertido en una herramienta interesante para visualizar la actividad en las paredes vasculares. Algunos de los parámetros evaluados como actividad en AT incluyen una evaluación cualitativa de la captación de la pared arterial en relación con el hígado o un valor cuantitativo estandarizado (valor de captación estandarizado cuantitativo:  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  o  $\text{SUV}_{\text{medio}}$ ) (53).

Otros ligandos específicos, como la somatostatina, identifican sitios de activación macrofágica arterial *in vivo* y recientemente, el PET con receptor de somatostatina se ha empleado como indicativa de activación macrofágica en AT y ACG. La técnica que emplea el inhibidor de la proteína de activación de fibroblastos (FAPI) se utiliza para evaluar tumores malignos de órganos sólidos con actividad de fibroblastos, por

lo que se ha propuesto que podría demostrar áreas de fibrosis vascular en curso en pacientes con AT (88,89).

Se ha propuesto recientemente el índice integrado de actividad de la AT (TAIDAI), que emplea un enfoque de tres pasos para mejorar la especificidad de la actividad de la enfermedad, en donde el paso 3 incluye una imagen por PET-<sup>18</sup>FDG(90).

#### Manifestaciones cardiovasculares en AT

El involucramiento cardiovascular es común en las enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, esclerosis sistémica, enfermedad de Behçet, miopatías inflamatorias y vasculitis sistémicas(17,60). Fisiopatológicamente, la aterosclerosis acelerada y la remodelación miocárdica secundaria a la inflamación sistémica, así como la predisposición genética y los efectos adversos de la medicación son factores importantes (91). En un ensayo publicado recientemente por Jiang y colaboradores (2022), que tuvo como objetivo describir las diferencias entre las características de la enfermedad y resultados en pacientes con AT, se encontró que las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial en 48% y dislipidemia en el 21.2%; por su parte, diabetes y obesidad incluyeron el 11.2%, respectivamente (92).

Clínicamente, a la presentación, los síntomas se relacionan mayoritariamente con la afectación de las ramas principales de la aorta, la cual puede afectarse en toda su longitud; sin embargo, también se encuentran complicaciones como aterosclerosis acelerada, isquemia cardíaca, insuficiencia aórtica, miocarditis, insuficiencia cardíaca o infarto agudo al miocardio (13,93–95). Las complicaciones más frecuentes son oclusiones o estenosis arteriales en 42%, EVC o AIT en 20%, aneurismas en 11%, enfermedad renal terminal en 10%, infarto agudo al miocardio en 6%, insuficiencia cardíaca en 6% e insuficiencia aórtica en 5%, siendo más probables en pacientes con enfermedad progresiva, compromiso de la aorta torácica o retinopatía (1,12,96). La presencia de EVC es primariamente isquémico, por lesiones esteno-oclusivas en territorio carotídeo o vertebrobasilar; por su parte,

los eventos hemorrágicos se relacionan más con hipertensión y ocurre en pacientes con lesiones estenóticas u oclusivas en aorta abdominal y arterias renales (63).

La oclusión de vasos coronarios se encuentra hasta en el 60-80% de los casos, incluyendo las arterias ostiales y proximales; desde 1992 se describieron estas lesiones según la histopatología. El tipo I incluye estenosis/oclusión de vasos coronarios, tipo II arteritis propiamente dicha de los vasos coronarios y tipo III, aneurismas coronarios (97,98). Las manifestaciones clínicas más frecuentes en este contexto corresponden con angina de pecho, insuficiencia cardíaca o infarto agudo al miocardio (8,42). Otras complicaciones vasculares incluyen disección aórtica, infartos pulmonares, síndrome de robo subclavio, coartación aórtica atípica e hipertensión renovascular o hasta muerte súbita (50,99).

El compromiso de las arterias pulmonares se manifiesta por disnea progresiva, tos, dolor torácico e hipertensión arterial pulmonar (100). Existen varias clasificaciones; Yang y colaboradores (2023), propusieron una clasificación en 4 tipos, el tipo A con estenosis; el tipo B con dilatación; tipo C con oclusión subtotal y el tipo D, oclusión total, con una subclasificación para la oclusión total según D1 en forma de cono, D2 en forma de bolsa y D3 con oclusión del ostium (101). En este estudio, se concluyó que la morfología de estas lesiones pulmonares tienen un impacto significativo en la morbi-mortalidad de pacientes con AT. El involucramiento de la arteria pulmonar se ha correlacionado con la duración de la enfermedad (>5 años), hipertensión pulmonar y aumento de la mortalidad (55). Los hallazgos de afectación pulmonar no vascular son escasos e incluyen infiltración parenquimatosa (3.1%), nódulos o cavitaciones (1.9%), derrame pleural (2.5%) y hemorragia pulmonar (1.3%) (102).

El involucramiento de la arteria renal también es frecuente y ocurre principalmente por estenosis de la arteria renal que conlleva a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y por ende, hipertensión renovascular; esta afectación puede ser bilateral, con compromiso ostial y proximal, con estenosis simultánea de la aorta perirrenal (65,103). Estas complicaciones deterioran la tasa de filtración glomerular y al menos 10% de los casos desarrollan enfermedad renal terminal,

siendo más prevalente la comorbilidad con insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar (63).

Es relevante destacar que las características clínicas difieren entre grupos étnicos; en pacientes blancos y asiáticos es más frecuente encontrar afectación del arco aórtico y mayor edad al momento del diagnóstico; por su parte, en el sur de Asia se encuentra una menor edad al diagnóstico y menor proporción de mujeres, además de mayor compromiso de la aorta abdominal (42). En un reporte de 110 mexicanos-mestizos se describió una menor edad de presentación y mayor prevalencia de enfermedad tipo V, con 26% finados por infarto agudo del miocardio, insuficiencia renal crónica, accidente cerebrovascular o complicaciones quirúrgicas (25).

#### Medidas ecocardiográficas útiles en AT.

En ecocardiografía bidimensional, la técnica speckle-tracking (2D-STE) ha cobrado importancia por su ventaja en la evaluación no solo longitudinal, sino en la capacidad de estudiar cuantitativamente la función ventricular, principalmente izquierda (VI) pero cuantificada en las cuatro cavidades y aorta, mediante la deformación miocárdica(104). La técnica 2D-STE, por medio de algoritmos de procesamiento, estima la contractilidad del ventrículo izquierdo, rastrea puntos del ecocardiograma bidimensional durante el ciclo cardíaco y genera vectores de movimiento y curvas de deformación(105); se determina strain longitudinal (SLG), radial (SRG) y circunferencial (SCG) a la deformación medida en planos ortogonales del ventrículo izquierdo. Se ha utilizado la medición de la deformación o strain en una amplia gama de enfermedades cardíacas o sistémicas con afectación cardíaca, como para la evaluación de la disfunción temprana del VI, diferenciar el infarto al miocardio transmural del no transmural o para determinar la reserva contráctil del VI en valvulopatías regurgitantes (106); también se ha usado para estimar la función del ventrículo derecho (VD), aurícula derecha (AD) o izquierda (AI).

En general, la función sistólica global del VI se mide como la diferencia entre el valor telediastólico (al final de la diástole) y telesistólico (al final de la sístole), dividido por el valor telediastólico. Por su parte, la deformación longitudinal global o strain longitudinal global (SLG) se calcula como el cambio en la longitud de un punto

dentro de una cierta dirección en relación con su longitud de referencia. En el ecocardiograma bidimensional, SLG se determina como el cambio de longitud relativa del miocardio entre la telediástole (MLd) y telesístole (MLs), entre el valor en telediástole [ $SLG(\%) = (MLs - MLd) / MLd$ ]; como el valor MLs es menor que MLd, el pico de SLG es un valor naturalmente negativo (107). La determinación de la deformación o strain en el VD sirve para estimar la función sistólica global y regional; el strain longitudinal se calcula como el porcentaje de acortamiento sistólico de la pared libre del VD desde la base hasta el vértice, mientras que la tasa de strain longitudinal es la tasa del acortamiento. Desafortunadamente, para el VD, SLG es un parámetro derivado del VI y el software que se usa deriva del empleado para el VI (107). Su uso tiene valor pronóstico en insuficiencia cardíaca, infarto agudo al miocardio, hipertensión pulmonar y/o amiloidosis (108). Se sugiere una SLG del VD normal  $> -20\%$  (107).

Aunque existe gran variabilidad inter/intraobservador, 2D-STE se validó en comparación con la resonancia magnética cardíaca y se determinó que el valor de SLG tiene una mejor resolución, ya que es medido en el plano axial y se obtiene a partir de valores medios en toda la longitud de la pared del miocardio. Por su parte, la deformidad o strain radial y circunferencial no han sido lo suficientemente estudiados o reproducibles para usarlos de forma rutinaria (104).

La interpretación de los valores normales se ha considerado un reto para la investigación, puesto que existen diferencias raciales, por edad, sexo, factores hemodinámicos y medicamentos entre cada paciente (109). En un metaanálisis de 24 estudios, se encontró que los valores de SLG variaron de 15.9 a  $-22.1\%$  (media,  $-19.7\%$ ; IC del 95,  $-20.4\%$  a  $-18.9\%$ ) para el ventrículo izquierdo (110). Por su parte, en otro metaanálisis para determinar los valores normales de strain de reservorio, conducto y contractil de la aurícula izquierda, se establecieron 29%, 23% y 17%, respectivamente (111). Por su parte, en las recomendaciones publicadas por la la Sociedad Estadounidense de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares publicadas en 2015, se establece que si bien la medición de SLG bidimensional es reproducible y factible en la práctica

clínica, además de otorgar un factor pronóstico sobre la fracción de expulsión del VI, existe una gran variabilidad entre proveedores y versiones de software. Por lo tanto, no se establece un valor francamente normal, sino se sugiere un SLG máximo VI en un rango de -20% (con una desviación estándar de  $\pm 2\%$ ) en una persona sana, siendo anormal el hallazgo de un número menor (104,107). Se ha evidenciado que las mujeres tienen valores más altos que los hombres y que, en general, el valor de SLG disminuye con la edad (112).

En pacientes con AT y fracción de expulsión preservada del VI, el SLG y el segmentario eran bajos, encontrando que la presencia de hipertensión pulmonar, el género masculino, la duración de la enfermedad y VSG elevada fueron los factores mayormente relacionados (113).

#### Evaluación de la función ventricular izquierda en AT.

Como ya fue mencionado, la disfunción del VI y la insuficiencia cardíaca congestiva son complicaciones de AT, siendo ésta última una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes (93). Las principales causas de disfunción ventricular en el contexto de AT, derivan de estenosis de la arteria renal, estenosis aórtica, miocarditis, insuficiencia aórtica e involucramiento de las arterias coronarias (13,94,95). Si bien, la disfunción del VI puede ser manifiesta por ecocardiografía convencional, la técnica 2D-STE tiene gran sensibilidad para detectar disfunción subclínica, incluso con una función sistólica conservada (104).

La correlación entre las manifestaciones cardiovasculares y la actividad de la enfermedad se ha estudiado pobremente. En 2012 se publicó un ensayo retrospectivo que integró 204 pacientes con AT, que concluyó que los pacientes con mayor actividad (clínica, bioquímica y por imagen) tienen más comorbilidad cardiovascular en comparación con pacientes con actividad baja, con mayor afectación de la aorta ascendente y arco aórtico; con mayor incidencia de insuficiencia valvular aórtica significativa e hipertensión pulmonar, con mayor nivel de pro-péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) (114). Dentro de los hallazgos ecocardiográficos más relevantes en este estudio, se encontró disfunción valvular en 23.1% de los pacientes, de los cuales 7.5% correspondieron a



insuficiencia mitral y 18.1% aórtica, además 15% con hipertensión pulmonar. Al comparar el grupo de AT activa e inactiva, algunos parámetros como la dimensión del VI al final de la diástole/sístole, el grosor de la pared VI y fracción de expulsión no tuvieron diferencias estadísticamente significativas; por su parte, el grupo activo tuvo mayor prevalencia de hipertensión pulmonar, con mayor gradiente de regurgitación tricuspídea máxima (mediana 27 mmHg en el grupo activo, frente a 22 mmHg en el grupo inactivo,  $p=0.016$ ).

Recientemente, Guo y colaboradores (2023), realizaron un estudio de seguimiento en 51 pacientes con AT, se evaluó el strain del VI en pacientes con fracción de expulsión preservada (FEVIp) por resonancia magnética cardíaca (RMC) y ecocardiograma transtorácico (ETT), se analizaron los factores de riesgo para alteraciones en strain del VI (113). En este estudio, los pacientes con FEVIp mostraron una disminución de SLG frente a controles [AT  $-13.35\% \pm 3.11\%$ , frente a controles  $-14.77\% \pm 1.74\%$ ,  $p = 0.021$ ], y menor SCG [AT  $-21.46\% \pm 2.66\%$ , frente a controles  $-22.75\% \pm 2.57\%$ ,  $p = 0.027$ ], otros parámetros que fueron menores en pacientes con AT frente a controles, fue el strain máximo longitudinal (SML) en la región apical y medioventricular, el strain máximo circunferencia (SMC) en las regiones basales y medioventriculares. Éstos últimos fueron aún menores en pacientes con hipertensión pulmonar o realce tardío de gadolinio en resonancia magnética. Por su parte, SGL mostró una asociación negativa con la velocidad de sedimentación globular y positiva con la duración de la enfermedad, por ende, se concluyó que en pacientes con AT y FEVIp, la presencia de hipertensión pulmonar, el género masculino, la duración prolongada de la enfermedad, VSG elevada y el hallazgo por RM de realce tardío con gadolinio se asociaron con menor strain del VI.

La función sistólica y diastólica pueden evaluarse por ETT con técnica Doppler; la primera por la fracción de expulsión. Para la evaluación de la función diastólica del VI, algunos de los parámetros que se han estudiado son la velocidad máxima de las ondas E de entrada mitral y onda A, la relación entre ambas (E/A) y el tiempo de desaceleración de la onda de llenado ventricular temprano; además la relación

entre la onda E y la onda e' del Doppler tisular (115). El cociente E/e' se emplea como una medida o estimación indirecta la presión de llenado del VI (116).

#### Medición del tamaño del VI

Usualmente, se describen las dimensiones y volúmenes internos lineales, los cuales, pueden medirse por ecografía bidimensional o tridimensional. El método más utilizado para los cálculos de volumen por ecografía bidimensional es el método biplano de suma de discos o regla de Simpson modificado; éstos son medidos como volúmenes telediastólicos y telesistólicos (107). Por recomendación de la Sociedad Americana de Ecografía deben ser reportadas indexadas según la superficie corporal; reportándose como normales con método bidimensional (2D) (107):

<b>Parámetro</b>	<b>Hombres Media ± DE Rangos</b>	<b>Mujeres Media ± DE Rangos</b>
<b>Dimensión interna diastólica (mm)</b>	50.2 ± 4.1	45.0 ± 3.6
<b>Dimensión interna sistólica (mm)</b>	32.4 ± 3.7	28.2 ± 3.3
<b>Volumen telediastólico (mL)</b>	106 ± 22	76 ± 15
<b>Volumen telesistólico (mL)</b>	41 ± 10	28 ± 7
<b>Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (%)</b>	Normal: 52 – 72. Anormal leve: 41 – 51. Anormal moderado: 35 – 41. Anormal grave: < 30.	Normal: 54 – 74. Anormal leve: 41 – 53. Anormal moderado: 30 – 40. Anormal grave: < 30.

La determinación de los valores de referencia por metodología 3D sigue sin ser clara; sin embargo, se han propuesto las publicadas en 2013 por Bhave y colaboradores (117,118), que a su vez integra los resultados de otros estudios. Para

el presente estudio se emplearon los reportados por Chahal y colaboradores en 2012 (119).

<b>Parámetros</b>	<b>Población de etnia blanca Media (LIN-LSN)</b>	<b>Población de la India Media (LIN-LSN)</b>
<b>Volumen telediastólico indexado (mL/m<sup>2</sup>)</b>		
<b>Hombre</b>	49 (31 – 67)	41 (23 – 59)
<b>Mujer</b>	42 (26 – 58)	39 (23 – 55)
<b>Volumen telesistólico indexado (mL/m<sup>2</sup>)</b>		
<b>Hombre</b>	19 (9 – 29)	16 (6 – 26)
<b>Mujer</b>	16 (8 – 24)	15 (7 – 23)
<b>Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (%)</b>		
<b>Hombre</b>	61 (49 – 73)	62 (52 – 72)
<b>Mujer</b>	62 (52 – 73)	62 (52 – 72)

LIN: límite inferior normal. LSN: límite superior normal.

#### Medición de la masa del ventrículo izquierdo (VI).

La masa del VI se considera un factor de riesgo y predictor de eventos cardiovasculares adversos. La masa puede determinarse a partir de ecocardiografía en modo M, 2D o 3D, aunque deben de medirse al final de la diástole. Los valores pueden variar según sexo, edad, talla, peso y región del mundo; siendo mayor en hombres. Es por ello que debe reportarse con un rango indexado por superficie corporal total. Por otra parte, el cálculo del grosor relativo de la pared por la fórmula:  $[(2 \cdot \text{grosor de la pared posterior}) / (\text{diámetro interno del VI telediastólico})]$  permite categorizar el aumento en la masa como concéntrico o excéntrico (107).

En la siguiente tabla se resumen los valores normales reportados por la Sociedad Americana de Ecografía (107):

<b>Parámetros</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>
<b>Método lineal</b>		
<b>Masa VI (g)</b>	67 – 162	88 – 224
<b>Masa VI/SC (g/m<sup>2</sup>)</b>	43 – 95	49 – 115

<b>Grosor relativo de pared posterior (cm)</b>	0.22 – 0.42	0.24 – 0.42
<b>Grosor del septo interventricular (cm)</b>	0.6 – 0.9	0.6 – 1.0
<b>Grosor de la pared posterior (cm)</b>	0.6 – 0.9	0.6 – 1.0
<b>Método 2D</b>		
<b>Masa VI (g)</b>	66 - 150	96 – 200
<b>Masa VI/SC (g/m<sup>2</sup>)</b>	44 - 88	50 - 102

VI: ventrículo izquierdo. SC: superficie corporal.

#### Otros parámetros.

La ecocardiografía es una herramienta no invasiva que ha permitido la evaluación de la estructura cardíaca; sin embargo, a través de diferentes ventanas y planos de imágenes, puede evaluarse la estructura de los grandes vasos proximales (19), por lo que su uso en AT ha ido en aumento.

La medición de la raíz aórtica y la aorta ascendente son hallazgos frecuentes en pacientes con AT y se correlacionan adecuadamente con los hallazgos por ATC o ARM (120). El valor normal del cayado aórtico oscila entre 20-36 mm (121).

La rigidez arterial es un marcador de daño vascular, pues su aumento se relaciona con deterioro de la elasticidad aórtica y desenlaces adversos como EVC, enfermedad cardíaca y renal (122). El estándar de oro actual para su evaluación es la velocidad de onda de pulso carotídeo-femoral (cfPWV, por sus siglas en Inglés); sin embargo otras técnicas también se han utilizado, como la deformación o strain aórtico en la ecocardiografía (113,122,123). En la práctica habitual, se sabe que la dilatación de la aorta proximal es un hallazgo frecuente en pacientes con hipertensión arterial crónica y se asocia con mayor daño orgánico subclínico cardiovascular; en un estudio se demostró que la dilatación de la aorta ascendente se asocia con un aumento en la rigidez aórtica local, medida por strain aórtico (122). En otro estudio que incluyó mujeres con AT, se encontró que la rigidez de la aorta

puede predecir un mayor riesgo cardiovascular y puede encontrarse previamente al deterioro de la función diastólica (123).

Otros hallazgos ecocardiográficos, como la asincronía del VI se ha relacionado con empeoramiento de la morbilidad y mortalidad en pacientes ya conocidos con insuficiencia cardíaca (124). Por electrocardiograma, la duración del complejo QRS es un marcador de asincronía eléctrica del VI; sin embargo, ETT con técnica de Doppler tisular permite un análisis de la motilidad segmentaria, por lo que se ha empleado para determinar el índice de asincronía mecánica, que se expresa como porcentaje de la duración del ciclo cardíaco, siendo un punto de corte para definir asincronía ventricular el de 5.6% (125).

La distorsión en la morfología del VI se ha evaluado en múltiples patologías, especialmente en pacientes con miocardiopatía dilatada; sin embargo, la tendencia a la esfericidad se ha encontrado en pacientes con estenosis aórtica y función ventricular disminuida. La esfericidad ventricular predice un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares como insuficiencia cardíaca o mortalidad por causas cardíacas, por lo que se ha propuesto como factor pronóstico para la disfunción contráctil en algunos pacientes con infarto agudo del miocardio (126). El índice de esfericidad se calcula: relación eje mayor/eje menor del VI y en cuanto su valor se acerque a 1, mayor es la distorsión hacia esfericidad (127).

#### Planteamiento del problema y justificación

Las enfermedades autoinmunes se han caracterizado por gran involucramiento cardiovascular y la AT, al ser una vasculitis de grandes vasos, no es la excepción; se encuentra mayoritariamente afectación de las ramas principales de la aorta y algunas complicaciones como la aterosclerosis acelerada, isquemia cardíaca, insuficiencia aórtica, miocarditis, insuficiencia cardíaca o infarto agudo al miocardio (13, 17, 93-95).

Por su parte, la ecocardiografía es una herramienta no invasiva que ha permitido la evaluación de la estructura cardíaca y a su vez, posibilita la valoración de los grandes vasos proximales a través de diferentes ventanas y planos de imágenes.

La correlación entre las manifestaciones cardiovasculares y la actividad de la AT se ha estudiado pobremente y en la revisión de la literatura, existen escasos reportes que las describan, por lo que el objetivo de este estudio se centró en determinar las características ecocardiográficas en pacientes con AT y su asociación con la actividad de la enfermedad en individuos atendidos en la consulta externa del departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, teniendo en cuenta que este es un centro de referencia para enfermedades cardiovasculares a nivel nacional.

#### Pregunta de investigación

¿Cuál es la asociación entre las alteraciones ecocardiográficas del ventrículo izquierdo en pacientes con AT y la actividad de la enfermedad en individuos atendidos en la consulta externa de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez?

#### Hipótesis

Hipótesis de trabajo:

- Existe asociación entre las alteraciones ecocardiográficas del ventrículo izquierdo en pacientes con AT y la actividad de la enfermedad.
- El strain longitudinal global del ventrículo izquierdo se ve alterado en pacientes con actividad de AT, en comparación con pacientes inactivos.
- El strain aórtico no se ve alterado en pacientes con actividad de AT, en comparación con pacientes inactivos.

Hipótesis nula:

- Se define hipótesis nula como la ausencia de diferencias significativas entre las mediciones en los diferentes grupos.

## Objetivos

### Objetivo primario

Evaluar las alteraciones ecocardiográficas del ventrículo izquierdo en pacientes con arteritis de Takayasu y su asociación con la actividad de la enfermedad en individuos atendidos en la consulta externa del departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el periodo el 01 de marzo al 30 de junio de 2023.

### Objetivos secundarios

Describir las características demográficas y ecocardiográficas de pacientes con AT atendidos en la consulta externa de Reumatología en un centro de referencia de enfermedades cardiovasculares.

Comparar las características demográficas y ecocardiográficas de los pacientes con y sin actividad según escalas clínicas (criterios de Dabague-Reyes, puntuación por NIH, ITAS-2010 e ITAS-A) para arteritis de Takayasu.

## Materiales y métodos

### Diseño del estudio

Se realizó un subanálisis de un estudio observacional, transversal, ambispectivo de una cohorte de pacientes atendidos en la consulta externa de Reumatología en un centro de referencia de enfermedades cardiovasculares, que se sometieron a un estudio de ecocardiografía transtorácica por técnica bidimensional y tridimensional con método Doppler tisular.

Por el control de la maniobra del investigador: observacional.

Por la direccionalidad de la obtención de la información: ambispectivo.

Por la medición del fenómeno en el tiempo: transversal.

### Población

Se incluyeron 34 pacientes con diagnóstico de arteritis de Takayasu según los criterios de clasificación publicados por ACR/EULAR de 2022, quienes acudieron a la consulta externa del departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez del 01 de marzo al 30 de junio de 2023, sometidos a un

estudio de ecocardiografía transtorácica por técnica bidimensional y tridimensional con método Doppler tisular para evaluar las anomalías del ventrículo izquierdo.

#### Obtención de datos

Se identificó al paciente que cumpliera los criterios de inclusión descritos inicialmente y que acudió a la consulta externa de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez del 01 de marzo al 30 de junio de 2023.

Se agendó una cita con el servicio de ecocardiografía en el departamento de Cardiología Nuclear para realizar ecocardiograma transtorácico bidimensional y tridimensional con método Doppler. Estos estudios fueron realizados por un único evaluador experto con más de 20 años de experiencia y cegado a las condiciones clínicas y estado de actividad de los pacientes.

Se recabaron parámetros demográficos, clínicos, bioquímicos y de imagen a través del sistema del expediente electrónico del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, finalmente se completaron los datos en una base de datos de Excel versión 2016, para finalmente analizarla a través del software SPSS versión 26.

Se evaluó la actividad de la enfermedad según las siguientes escalas de actividad validadas en pacientes con AT durante la consulta médica otorgada por los médicos y residentes reumatólogos adjuntos al departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez:

- Criterios por Dabague-Reyes (58):
  - Criterios: angiodinia o evento isquémico mayor (3 puntos, no sumatorios si hay más de 1); nódulos subcutáneos, ausencia de pulso o soplo nuevo (2 puntos, no sumatorios si hay más de 1); fiebre, pérdida de peso, artralgia/artritis o malestar general (1 punto, no sumatorios si hay más de 1) y 0.5 puntos (sumatorios) si hay anemia normocítica-normocrómica, leucocitosis, trombocitosis, elevación de velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno o proteína C reactiva.
  - Actividad  $\geq 5$  puntos. Sin actividad  $< 5$  puntos.



- Criterios de los Institutos Nacionales de Salud (NIH por las siglas en Inglés)(53):
  - Enfermedad activa como empeoramiento o inicio de >2 características: a) características sistémicas [fiebre o dolor musculoesquelético, sin otra causa identificable], b) VSG, c) características de isquemia o inflamación vascular [claudicación, pulso disminuido o ausente, soplos, carotidinia o presión arterial asimétrica] y d) características angiográficas típicas.
  - Actividad  $\geq 2$  puntos. Sin actividad < 2 puntos.
- Puntuación Indian Takayasu Arteritis Activity Score- 2010 (ITAS-2010) (54):
  - Contiene 44 ítems con 33 características derivadas del compromiso cardiovascular.
  - Actividad  $\geq 2$  puntos. Sin actividad <2 puntos.
- Puntuación Indian Takayasu Arteritis Activity Score-A (ITAS-A) (54):
  - Modificado para VSG y PCR.
  - Actividad  $\geq 5$  puntos. Sin actividad < 5 puntos.

Se realizó una valoración de ecocardiografía, cardíaca y de grandes vasos, empleando el método de Velocity Vector Imaging 2D y determinación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo con método tridimensional, procedimiento a cargo del departamento de cardiología nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Se empleó un ecocardiógrafo modelo Acusón SC2000 PRIME – Siemens, con transductor Z7.

- Se determinó strain longitudinal global del ventrículo izquierdo en las imágenes apicales de 3, 4 y 2 cámaras.
- El strain aórtico y rigidez aórtica se evaluaron en las imágenes apicales del eje corto paraesternal izquierdo.
- La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se determinó por ecocardiograma bidimensional y tridimensional con un software que calcula de forma automática los volúmenes ventriculares telesistólicos y telediastólicos, así como la fracción de expulsión.

- El resto de las mediciones ecocardiográficas se realizaron de acuerdo con la guía de la Sociedad Estadounidense de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares publicadas en 2015 (107).

Se resumieron los resultados en tablas y prosa, según se consideró.

Los procedimientos del estudio se detallan cronológicamente en el *anexo 1*.

#### Tamaño de la muestra

Tipo de muestreo: no probabilístico de casos consecutivos.

Tamaño de la muestra: dado que se trata de un estudio piloto se plantea una muestra de más de 30 pacientes para la exploración de la asociación entre alteraciones ecocardiográficas del ventrículo izquierdo y la actividad de la enfermedad en pacientes con arteritis de Takayasu.

#### Criterios de inclusión

- a) Pacientes con diagnóstico de arteritis de Takayasu según los criterios de clasificación publicados por ACR/EULAR en 2022.
- b) Edad mayor o igual a 18 años.
- c) Reporte reciente (<1 mes desde la inclusión) de un estudio de ecocardiografía transtorácica por técnica bidimensional y tridimensional con método Doppler tisular para evaluar las anomalías del ventrículo izquierdo, realizado en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- d) Se permitió incluir a pacientes con comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, obesidad, sobrepeso, dislipidemia o hiperuricemia, conocida o de reciente diagnóstico.

#### Criterios de exclusión

- a) Mujeres embarazadas o durante lactancia.
- b) Pacientes sin reportes recientes de ecocardiografía transtorácica o incapaces de acudir a la evaluación ecocardiográfica.
- c) Pacientes con otras enfermedades reumáticas/autoinmunes.
- d) Pacientes con ausencia de datos recientes en el expediente médico electrónico.

### Consideraciones éticas

El presente proyecto de investigación está basado en los tres principios universales que fundamentan la investigación realizada en seres humanos, descritos en el Informe de Belmont de 1979: 1) respeto por las personas; 2) beneficencia y 3) justicia. También respeta las normas básicas del Código de Nuremberg de 1948 y la Declaración de Helsinki revisada en 2013. Se fundamenta también en los principios de buenas prácticas clínicas según la OMS y la International Conference on Harmonisation (ICH), exceptuando el punto 7 y el punto 13, relacionados con consentimiento informado y la manufactura.

Cumple también la normativa nacional que rige la investigación en seres humanos, que es el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, con su última reforma del 2014.

Al ser un subestudio del protocolo de investigación “Relación de nuevos parámetros ecocardiográficos con la actividad de la arteritis de Takayasu”, aprobado previamente por el comité de ética en investigación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con folio: INCAR-DG-DI-CEI-152-2022 (*Anexo 2*), se optó por utilizar la Carta de Consentimiento Informado previamente autorizada para el protocolo de origen (*Anexo 3*). Para este subanálisis se tomó en consideración la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la realización de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, en su fracción 11.3 y que cita que “las investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será un requisito” aunque ya se tenía disponible para el protocolo de origen. También, se procedió según lo establecido en la Ley General de Salud en el artículo 17, fracción I.

El respeto a los sujetos de investigación se mantuvo al garantizar la confidencialidad para la información personal con fundamento en el artículo 21, fracción VIII de la Ley General de Salud. Como medida de confidencialidad, los sujetos estudiados fueron catalogados con un código alfanumérico único para su identificación en la base de datos, la cual quedó al resguardo de los investigadores. Esta base de datos no especifica nombres o datos de identificación personal y se encuentra disponible

solamente para los investigadores y para los fines propuestos para este proyecto. Se prohíbe la divulgación de los datos clínicos, bioquímicos o antecedentes médicos de los individuos involucrados.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se analizaron a través de media  $\pm$  desviación estándar (DE) si su distribución era normal; en caso de distribución fuera de la normalidad, se describieron en mediana y rango intercuartil (RIC, percentil 25 – percentil 75).

Se describieron las variables categóricas se reportaron a través de frecuencias y proporciones.

Se evaluó el análisis de normalidad con prueba de Kolmogorov-Smirnov. De acuerdo a estos resultados de normalidad, se realizaron las comparaciones por prueba T-student o prueba de Mann-Whitney, según se requirió.

Se realizó un análisis con Chi cuadrada para variables categóricas o prueba de Fisher si no se contaban con los criterios necesarios para la realización de Chi cuadrada.

Para evaluar las relaciones entre los parámetros ecocardiográficos y las escalas de actividad, se utilizaron la correlación de Pearson o Rho de Spearman, según se requirió.

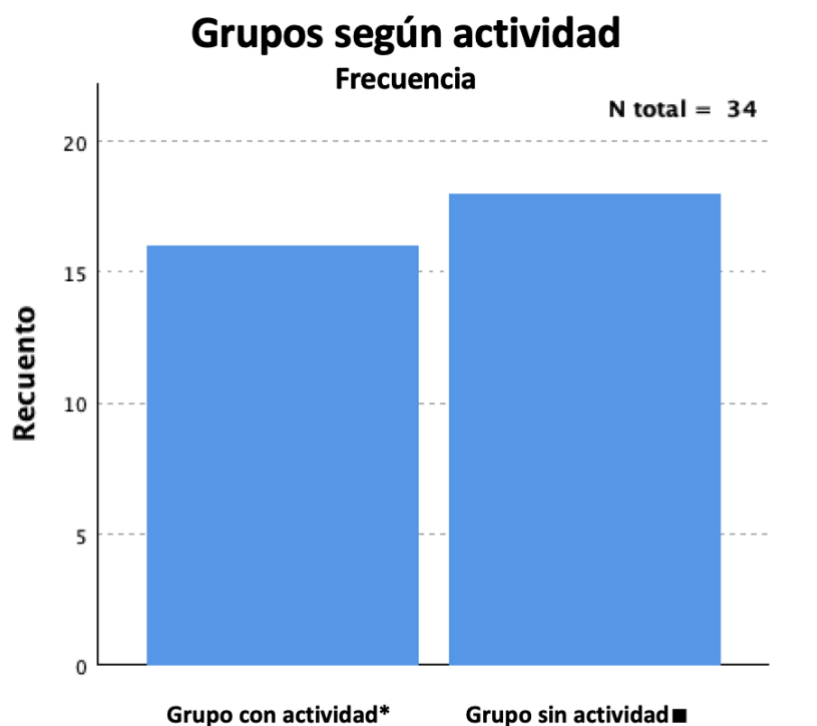
Se empleó el software SPSS en su versión 26 para el análisis de datos.

Se definió significancia estadística con una  $p < 0.05$ .

### Resultados

Se reclutaron 34 pacientes que cumplieron los criterios de clasificación de Arteritis de Takayasu de ACR/EULAR 2022 y que además satisficieron los criterios de inclusión descritos previamente. Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo al grado de actividad clínica de la enfermedad. Los pacientes del grupo con actividad cumplían alguno de los siguientes criterios: puntuación Dabague-Reyes  $\geq 5$  puntos o criterios de National Institute of Health  $\geq 2$  o Indian Takayasu Arteritis Activity Score 2010  $\geq 2$  puntos o Indian Takayasu Arteritis Activity Score A  $\geq 5$ . Por

su parte, aquellos pacientes en el grupo sin actividad tuvieron una puntuación Dabague-Reyes < 5 puntos, criterios de National Institute of Health <2, Indian Takayasu Arteritis Activity Score 2010 <2 puntos e Indian Takayasu Arteritis Activity Score A < 5. Se analizaron un total de 16 pacientes en el grupo con actividad y 18 del grupo sin actividad (*Figura 1*).



**Figura 1.** \*Grupo con actividad: puntuación Dabague-Reyes  $\geq 5$  puntos, criterios de National Institute of Health  $\geq 2$ , Indian Takayasu Arteritis Activity Score 2010  $\geq 2$  puntos e Indian Takayasu Arteritis Activity Score A  $\geq 5$ . ■ Grupo sin actividad: puntuación Dabague-Reyes < 5 puntos, criterios de National Institute of Health <2, Indian Takayasu Arteritis Activity Score 2010 < 2 puntos e Indian Takayasu Arteritis Activity Score A < 5.

Del grupo general (34 individuos), la media de edad fue  $37.8 \pm 16.8$  años; el 91% (31 pacientes) fueron del género femenino. El 76% (26 individuos) de los pacientes reportaron una clasificación funcional por NYHA de I. Respecto a las comorbilidades, la hipertensión arterial sistémica se encontró en 52.9% (18 individuos) de los casos; seguida por dislipidemia en 14.7% (5 individuos) y diabetes mellitus en 11.8% (4 pacientes). Dentro de otros factores de riesgo cardiovascular, se encontró obesidad en 8.8% (3 individuos), el antecedente de cardiopatía isquémica en 6% (2 individuos) e hiperuricemia en 3% (1 individuo). Respecto a la clasificación anatómica del grupo total, el 82.4% (28 pacientes) eran Numano V; el

32.4% (11 individuos) reportaban compromiso pulmonar y 6% (2 individuos) compromiso cardiaco (*Tabla 1*).

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de 34 pacientes con Arteritis de Takayasu.

	Arteritis de Takayasu n=34 (%)	Grupo con actividad <sup>†</sup> n=16 (%)	Grupo sin actividad <sup>‡</sup> n=18 (%)	Valor de p
Edad	37.8 ± 16.8	37.6 ± 19	38.11 ± 15.25	0.62
Sexo - mujer	31 (91.2%)	14 (87.5%)	17 (94.4%)	0.45
Peso (kg)	64.37 ± 15.24	67.17 ± 20.2	61.89 ± 8.65	0.65
Talla (cm)	158.5 ± 8.25	160 ± 10.09	157.17 ± 6.20	0.35
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.15 [RIQ 22.9 – 28.84]	25.29 [RIQ 21.9 – 29.3]	24.12 [RIQ 23.24 – 27.29]	0.85
PAS (mmHg)	114.2 ± 13.6	114 ± 12.6	115 ± 14.8	0.87
Clasificación funcional por NYHA				0.74
I	26 (76.5%)	13 (81.2%)	13 (72.2%)	
II	6 (17.6%)	2 (12.5%)	4 (22.2%)	
III	1 (3%)	1 (6.25%)	0 (0%)	
IV	1 (3%)	0 (0%)	1 (5.5%)	
Hipertensión arterial sistémica	18 (52.9%)	6 (37.5%)	12 (66.7%)	0.87
Evolución (años)	10.63 ± 9.56	8 ± 8.5	12 ± 10.1	0.58
Diabetes mellitus	4 (11.8%)	1 (6.3%)	3 (16.7%)	0.34
Evolución (años)	9 ± 8.4	3 ± 3	15 ± 15	1.00
Dislipidemia	5 (14.7%)	1 (6.3%)	4 (22.2%)	0.20
Evolución (años)	2.75 ± 1.25	3 ± 3	2.67 ± 1.53	1.00
Hiperuricemia	1 (3%)	1 (6.3%)	0	0.47
Obesidad	3 (8.8%)	2 (12.5%)	1 (5.6%)	0.45
Antecedente de cardiopatía isquémica	2 (6%)	1 (6.3%)	1 (5.6%)	0.72
Numano				0.16
I	1 (2.9%)	0 (0%)	1 (5.6%)	
Ila	1 (2.9%)	0 (0%)	1 (5.6%)	
Ilb	3 (9%)	3 (19%)	0 (0%)	
III	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
IV	1 (2.9%)	1 (6.3%)	0 (0%)	
V	28 (82.4%)	12 (75%)	16 (89%)	
Compromiso Pulmonar	11 (32.4%)	6 (37.5%)	5 (27.8%)	0.81
Cardíaco	2 (6%)	1 (6.3%)	1 (5.6%)	
Proteína C reactiva (mg/dL)	0.34 ± 0.27	0.39 ± 0.33	0.30 ± 0.21	0.69
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	10 [RIQ 7 – 20]	14 [RIQ 9 – 26]	9 [RIQ 6 – 14]	0.10

IMC: índice de masa corporal. PAS: presión arterial sistólica. NYHA: New York Heart Association.

<sup>†</sup>Puntuación Dabague-Reyes ≥ 5 puntos, criterios de National Institute of Health ≥2, Indian Takayasu Arteritis Activity Score 2010 ≥2 puntos e Indian Takayasu Arteritis Activity Score A ≥ 5.

<sup>‡</sup>Puntuación Dabague-Reyes < 5 puntos, criterios de National Institute of Health <2, Indian Takayasu Arteritis Activity Score 2010 < 2 puntos e Indian Takayasu Arteritis Activity Score A < 5.

En el grupo con actividad, el 87.5% (14 pacientes) fueron mujeres y la edad media fue de 37.6 ± 19 años. El índice de masa corporal tuvo una mediana de 25.29 [RIQ 21.9 – 29.3] kg/m<sup>2</sup>. La clase funcional mayormente reportada fue I por escala de NYHA en el 81.2% (13 pacientes). La hipertensión arterial sistémico se reportó en un 37.5% (6 individuos), seguida por obesidad en un 12.5% (2 pacientes). Por clasificación anatómica, Numano V se encontró en 75% (12 pacientes) de los casos,

seguida por Numano IIb en el 19% (3 individuos), con compromiso pulmonar en el 37.5% (6 pacientes).

En el grupo sin actividad, el 94.4% (17 individuos) fueron mujeres con una edad media de  $38.11 \pm 15.25$  años. El índice de masa corporal reportó una mediana de 24.12 [RIQ 23.24 – 27.29] kg/m<sup>2</sup>. El 72.2% (13 pacientes) refirió una clase funcional I por NYHA; al igual que el resto de los grupos, la comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial sistémica en un 66.7% (12 pacientes), seguida de dislipidemia en el 22.2% (4 individuos) y diabetes mellitus en un 16.7% (3 pacientes). La clasificación anatómica fue Numano V en un 89% (16 individuos) con compromiso pulmonar en un 27.8% (5 pacientes). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características demográficas y clínicas entre ambos grupos.

En cuanto a los hallazgos por ecocardiografía transtorácica, la aorta tuvo una dimensión de  $29.64 \pm 4.46$  mm en el grupo total de pacientes; semejantes en los grupos con y sin actividad, entre los cuales, no se encontró diferencia estadísticamente significativa. La dimensión interna diastólica en el grupo total correspondió a  $46.10 \pm 5.16$  mm y la sistólica a  $28.16 \pm 5.96$  mm; semejante al resto de los grupos. La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, reportada por método tridimensional, tuvo una mediana de 60.42 [RIQ 57.13 – 63.99] %, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin actividad. Por método tridimensional, también se encontró un volumen telediastólico de 95.94 [RIC 75.93 – 125.87] ml en el grupo general; 117.74 [RIC 73.07 – 127.25] ml y 94.01 [RIC 77.88 – 125.50] ml, en los grupos con y sin actividad, respectivamente (p 0.551). Por su parte, el volumen telediastólico por método 3D tuvo una media de  $42.73 \pm 19.22$  ml en el grupo general;  $44.24 \pm 21.62$  ml y  $41.41 \pm 17.36$  ml en el grupo con y sin actividad, respectivamente. Respecto al strain longitudinal global, la media fue de  $-20.85 \pm 3.77$  % en el grupo total,  $-20.54 \pm 4.12$  % en el grupo con actividad y  $-21.14 \pm 3.54$  % en el grupo sin actividad (p 0.986). El strain aórtico fue de  $23.71 \pm 11.06$ ,  $24.53 \pm 13.07$  y  $22.98 \pm 9.25$ , en el grupo total, con y sin actividad,

respectivamente. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las características ecocardiográficas entre los grupos con y sin actividad (Tabla 2).

Tabla 2. Características ecocardiográficas del ventrículo izquierdo de 34 pacientes con Arteritis de Takayasu.

	Arteritis de Takayasu (n=34)	Grupo con actividad <sup>*</sup> (n=16)	Grupo sin actividad <sup>■</sup> (n=18)	Valor de p
Aorta (mm)	29.68 ± 4.46	29.87 ± 3.98	29.53 ± 4.96	0.506
Diámetro diastólico del VI (mm)	46.10 ± 5.16	47.49 ± 6.48	44.87 ± 3.34	0.109
Diámetro sistólico del VI (mm)	28.16 ± 5.96	29.16 ± 7.55	27.27 ± 3.34	0.403
Septo interventricular (cm)	1.03 [0.84-1.18]	1.03 [0.84-1.17]	1.07 [0.84-1.27]	0.443
Grosor de pared posterior (cm)	0.96 ± 0.24	0.96 ± 0.23	0.98 ± 0.27	0.986
Masa indexada (g/m <sup>2</sup> )	95.23 [73.39-114.57]	90.57 [76.5-119.0]	98.18 [70.70-114.57]	0.959
Grosor parietal relativo	0.42 [0.35-0.46]	0.40 [0.33-0.44]	0.42 [0.38-0.49]	0.313
Índice de esfericidad	0.58 ± 0.08	0.59 ± 0.07	0.58 ± 0.09	0.670
E/A	1.23 ± 0.43	1.23 ± 0.39	1.24 ± 0.48	0.772
Tiempo de desaceleración de la onda E (mseg)	196.50 [169-215]	197.5 [173-239]	188 [169-203]	0.403
E/e'	10.76 [8.51-14.88]	10.25 [8.18-13.02]	12.6 [9.14-18.30]	0.297
FEVI 3D (%)	60.42 [57.13-63.99]	59.77 [57.89-66.70]	58.64 [50.19-63.24]	0.403
Volumen telediastólico 3D (ml)	95.94 [75.93-125.87]	117.73 [73.07-127.25]	94.01 [77.88-125.50]	0.551
Volumen telesistólico 3D (ml)	42.73 ± 19.22	44.23 ± 21.62	41.41 ± 17.36	0.772
Índice de asincronía	2.85 [1.50-4.80]	2.2 [1.20-4.75]	3.10 [2.20-5.40]	0.224
FEVI 2D (%)	58.70 [55.90-62.00]	58.45 [56.35-60.70]	59.55 [54.90-62.00]	0.646
Volumen telediastólico 2D (ml)	94.00 ± 25.71	99.93 ± 32.74	88.74 ± 16.59	0.251
Volumen telesistólico 2D (ml)	38.55 [28.80-48.90]	41.8 [28.85-48.90]	35.90 [28.40-47.3]	0.489
Strain longitudinal global (%)	-20.85 ± 3.77	-20.54 ± 4.12	-21.14 ± 3.54	0.986
Strain aórtico	23.71 ± 11.06	24.53 ± 13.07	22.98 ± 9.25	0.932
Grosor íntima-media carotídea (cm)	0.16 [0.12-0.18]	0.14 [0.11-0.17]	0.16 [0.13-0.18]	0.251

VI: ventrículo izquierdo. FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. 2D: bidimensional, 3D: tridimensional.

<sup>\*</sup>Puntuación Dabague-Reyes ≥ 5 puntos, criterios de National Institute of Health ≥2, Indian Takayasu Arteritis Activity Score 2010 ≥2 puntos e Indian Takayasu Arteritis Activity Score A ≥ 5.

<sup>■</sup>Puntuación Dabague-Reyes < 5 puntos, criterios de National Institute of Health <2, Indian Takayasu Arteritis Activity Score 2010 < puntos o Indian Takayasu Arteritis Activity Score A < 5.



Empleando la técnica bidimensional, la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se encontró normal en el 87.5% (14 pacientes) en el grupo con actividad y 77.8% (14 individuos) en el grupo sin actividad; en el grupo con actividad 2 pacientes (12.5%) tuvieron disminución en la FEVI 2D en rangos moderadamente bajos y 4 pacientes (22.2%) en rangos bajos levemente (p 0.052). El volumen telediastólico por método bidimensional, se encontró normal en el 61.1% (11 pacientes) y alto 38.9% (7 individuos) en el grupo sin actividad; por su parte el 18.8% (3 individuos) tuvo un volumen telediastólico normal y 68.8% (11 individuos) fue alto en el grupo con actividad, con una p 0.025. Respecto al strain longitudinal global, se encontró anormal en el 62.5% (10 pacientes) en el grupo con actividad y en el 44.4% (8 individuos) en el grupo sin actividad; sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (*Tabla 3*).

**Tabla 3.** Características ecocardiográficas por grupos de actividad.

	Grupo con actividad* n=16 (%)	Grupo sin actividad■ n=18 (%)	Valor de p
<b>FEVI 2D</b>			0.052
Normal <sup>¶</sup>	14 (87.5%)	14 (77.8%)	
Bajo leve <sup>£</sup>	0 (0%)	4 (22.2%)	
Bajo moderado <sup>¥</sup>	2 (12.5%)	0 (0%)	
<b>Volumen telediastólico 2D (ml)</b>			0.025
Bajo	2 (12.5%)	0 (0%)	
Normal <sup>¶</sup>	3 (18.8%)	11 (61.1%)	
Alto	11 (68.8%)	7 (38.9%)	
<b>Strain longitudinal global (%)</b>			0.240
Anormal (<-20)	10 (62.5%)	8 (44.4%)	
Normal (≥-20)	6 (37.5%)	10 (55.6%)	

FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. 2D: bidimensional, 3D: tridimensional.

¶ 52-72. £ 41-51. ¥ 30-40.

¥ H: 106 ± 22, M: 76 ± 15.

Dado que existe controversia en la medición de la actividad de la enfermedad en los pacientes con arteritis de Takayasu, se exploró en varios subanálisis cada herramienta medida en este estudio.

Solo un paciente cumplió los criterios de actividad según Dabague-Reyes (actividad ≥ 5 puntos y sin actividad < 5 puntos), contra 33 pacientes en el grupo sin actividad, por lo que, los datos reportados en la *tabla 4*, deben de ser analizados con reserva.

Por los criterios NIH, el grupo con actividad incluyó a 13 pacientes y el grupo sin actividad a 21; se encontró una tendencia para un mayor volumen telediastólico en el grupo con actividad contra el grupo sin actividad [61.5% (8) contra 47.6% (10),  $p$  0.074]. Curiosamente, el índice de asincronía se encontró normal en ambos grupos, con una tendencia hacia su anormalidad en el grupo sin actividad [0% (0) contra 23.8% (5),  $p$  0.073] (*Tabla 5*).

**Tabla 4.** Características ecocardiográficas según actividad por puntuación Dabague-Reyes.

	Grupo con actividad* n=1 (%)	Grupo sin actividad <sup>■</sup> n=33 (%)	Valor de <i>p</i>
<b>Volumen telediastólico 3D (ml)</b>			0.090
<b>Bajo</b>	1 (100%)	5 (15.2%)	
<b>Normal<sup>¶</sup></b>	0 (0%)	27 (81.8%)	
<b>Alto</b>	0 (0%)	1 (3.0%)	
<b>Volumen telesistólico 3D (ml)</b>			0.005
<b>Bajo</b>	1 (100%)	2 (6.1%)	
<b>Normal<sup>¶¶</sup></b>	0 (0%)	27 (81.8%)	
<b>Alto</b>	0 (0%)	4 (12.1%)	

2D: bidimensional, 3D: tridimensional.

¶ H: 90-182, M: 68-140.

¶¶ H35 – 83, M:21 -61.

\*Puntuación Dabague-Reyes  $\geq$  5 puntos.

■Puntuación Dabague-Reyes < 5 puntos.

**Tabla 5.** Características ecocardiográficas según actividad por criterios de National Institute of Health.

	Grupo con actividad* n=13 (%)	Grupo sin actividad <sup>■</sup> n=21 (%)	Valor de <i>p</i>
<b>Índice de asincronía</b>			0.073
<b>Anormal (&lt;6)</b>	0 (0%)	5 (23.8%)	
<b>Normal (<math>\geq</math>6)</b>	13 (100%)	16 (76.2%)	
<b>Volumen telediastólico 2D (ml)</b>			0.074
<b>Bajo</b>	2 (15.4%)	0 (0%)	
<b>Normal<sup>¶</sup></b>	3 (23.1%)	11 (52.4%)	
<b>Alto</b>	8 (61.5%)	10 (47.6%)	

2D: bidimensional, 3D: tridimensional.

¶ H: 106  $\pm$  22, M: 76  $\pm$  15.

¶¶ H35 – 83, M:21 -61.

\*Criterios de National Institute of Health  $\geq$ 2.

■Criterios de National Institute of Health <2.

Por la escala de actividad ITAS2010, el grupo con actividad englobó a 10 pacientes y el grupo sin actividad a 24. Las puntuaciones por ITAS2010 se describen en la *figura 2*. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros ecocardiográficos entre ambos grupos; sin embargo, se observó una tendencia hacia un diámetro distólico del ventrículo izquierdo más alto en el grupo con actividad, frente al grupo sin actividad [40% (4) contra 12.5% (3),  $p$  0.078]. Inusitadamente, el 62.5% (15) tuvo un diámetro diastólico del ventrículo izquierdo normal en el grupo sin actividad, frente al 60% (6 pacientes), en el grupo activo.

Respecto a los criterios ITAS-A, solo se encontraron 4 pacientes en el grupo con actividad, frente a 30 pacientes inactivos, por lo que los resultados deberán interpretarse con cautela (*Tabla 6*).

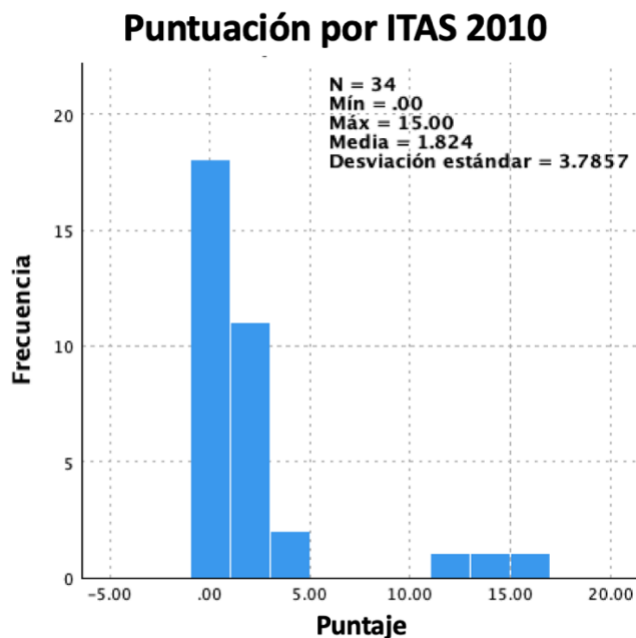


Figura 2. Frecuencias de las puntuaciones por ITAS 2010.

Tabla 6. Características ecocardiográficas según actividad por ITAS2010 e ITAS A.

ITAS 2010	Grupo con actividad <sup>†</sup> n=10 (%)	Grupo sin actividad <sup>■</sup> n=24 (%)	Valor de p
Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (mm)			0.078
Bajo	0 (0%)	6 (25.0%)	
Normal <sup>‡</sup>	6 (60.0%)	15 (62.5%)	
Alto	4 (40.0%)	3 (12.5%)	
ITAS-A	Grupo con actividad <sup>√</sup> n=4 (%)	Grupo sin actividad <sup>∗</sup> n=30 (%)	Valor de p
Volumen telediastólico 3D (ml)			0.017
Bajo	1 (25.0%)	5 (16.7%)	
Normal <sup>‡</sup>	2 (50.0%)	25 (83.3%)	
Alto	1 (25.0%)	0 (0%)	

FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. 2D: bidimensional, 3D: tridimensional. ITAS: Indian Takayasu Arteritis Activity Score.

<sup>†</sup>Puntuación por Indian Takayasu Arteritis Activity Score 2010  $\geq 2$  puntos.

<sup>■</sup>Puntuación por Indian Takayasu Arteritis Activity Score 2010  $< 2$  puntos.

<sup>√</sup> Puntuación por Indian Takayasu Arteritis Activity Score A  $\geq 5$ .

<sup>∗</sup> Puntuación por Indian Takayasu Arteritis Activity Score A  $< 5$ .

<sup>‡</sup> H:  $50.2 \pm 4.1$ , M:  $45 \pm 3.6$ .

<sup>∗</sup> H: 90-182, M: 68-140.

En esta cohorte, se analizaron correlaciones mediante el método de Pearson y método de Spearman para calcular el valor de Rho correspondiente a las

correlaciones entre algunos parámetros ecocardiográficos y las cuatro diferentes escalas de actividad, además de los niveles de proteína C reactiva reportados al inicio del estudio. Se encontró una correlación moderada entre el volumen telediastólico y el valor numérico de ITAS-2010. Evidentemente, se observó una regular correlación entre la actividad reportada por el médico mediante la escala visual análoga y las cuatro escalas de actividad (*Tabla 7*).

**Tabla 7.** Correlaciones de Pearson.

	Puntuación Dabagüe-Reyes	Criterios por NIH	ITAS-2010	ITAS-A	PCR (mg/dL)
Volumen telediastólico 3D (ml)	-0.015	0.044	0.403*	0.270	-0.021
Actividad por valoración del médico (EVA)	0.524**	0.686**	0.652**	0.659**	0.117

NIH: National Institute of Health. ITAS: Indian Takayasu Arteritis Activity Score. PCR: proteína C reactiva. 3D: tridimensional. EVA: escala visual análoga de 0-10.

\*\* La correlación es significativa en nivel 0.01 (bilateral).

\*La correlación es significativa en el nivel 0.05 (bilateral).

Las correlaciones mediante el coeficiente de correlación de Spearman mostraron correlaciones positivas entre el volumen telediastólico 3D y la actividad por ITAS-2010, así como correlaciones entre las diferentes escalas de actividad. El tiempo de desaceleración de la onda E correlacionó con el nivel de PCR sérico (*Tabla 8*).

**Tabla 8.** Correlaciones por Rho de Spearman.

	Puntuación Dabagüe-Reyes	Criterios por NIH	ITAS-2010	ITAS-A	PCR (mg/dL)
Tiempo de desaceleración de la onda E (mseg)	-0.060	0.000	-0.042	-0.022	-0.379*
Volumen telediastólico 3D (ml)	0.157	0.054	0.346*	0.211	-0.013
Actividad por valoración del médico (EVA)	0.573**	0.703**	0.686**	0.668**	0.141

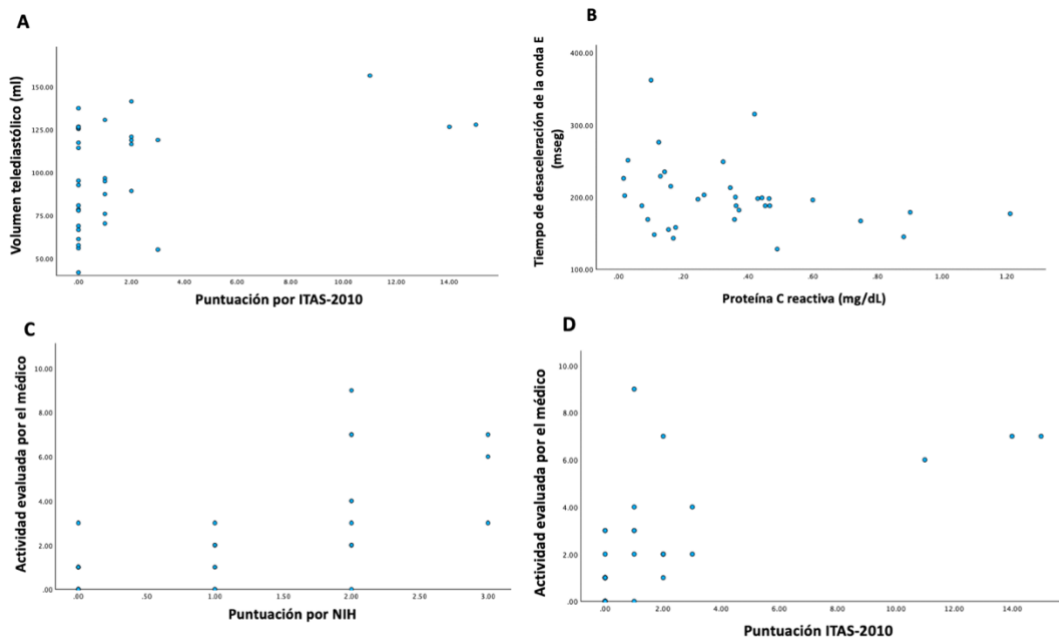
NIH: National Institute of Health. ITAS: Indian Takayasu Arteritis Activity Score. PCR: proteína C reactiva. 3D: tridimensional. EVA: escala visual análoga de 0-10.

\*\* La correlación es significativa en nivel 0.01 (bilateral).

\*La correlación es significativa en el nivel 0.05 (bilateral).

Al realizar los diagramas de dispersión, se observó que algunas de las correlaciones pudieran estar afectadas por un efecto de grupo ya que hay 3 pacientes sumamente activos en las escalas ITAS-2010 e ITAS-A. La mejor distribución de los datos para considerar las correlaciones como significativas corresponden al tiempo de

desaceleración de la onda E y la proteína C reactiva (*Figura 3-B*) y a la actividad evaluada por el médico y puntuación por NIH (*Figura 3-C*):



**Figura 3.** Diagramas de dispersión: A) volumen telediastólico 3D y puntuación ITAS-2010. B) Tiempo de desaceleración de onda E y proteína C reactiva. C) Actividad evaluada por el médico a través de una escala visual análoga y puntuación NIH. D) Actividad evaluada por el médico a través de una escala visual análoga y puntuación ITAS-2010.

## Discusión

Las enfermedades autoinmunes se han caracterizado por gran involucramiento cardiovascular y la arteritis de Takayasu, al ser una vasculitis de grandes vasos, no es la excepción (17, 60). Desde su presentación, los síntomas incluyen mayoritariamente la afectación de las ramas principales de la aorta y también pueden encontrarse complicaciones como la aterosclerosis acelerada, isquemia cardíaca, insuficiencia aórtica, miocarditis, insuficiencia cardíaca o infarto agudo al miocardio (13, 92-94).

La correlación entre las manifestaciones cardiovasculares y la actividad de la AT se ha estudiado pobremente y existen escasos reportes en la literatura, por lo que el objetivo de este estudio se centró en describir las características ecocardiográficas en pacientes con AT y su asociación con la actividad de la enfermedad. Esta cohorte de pacientes se dividió en dos grupos según las puntuaciones de actividad por Dabague-Reyes, NIH, ITAS-2010 e ITAS-A (grupo actividad con alguna de las

siguientes puntuaciones positivas: puntuación Dabague-Reyes  $\geq 5$  puntos, criterios de National Institute of Health  $\geq 2$ , Indian Takayasu Arteritis Activity Score 2010  $\geq 2$  puntos e Indian Takayasu Arteritis Activity Score A  $\geq 5$ ; inactividad con puntuaciones menores a las descritas), encontrando así dos grupos homogéneos en sus características demográficas, como edad, sexo (predominantemente femenino), índice de masa corporal) y comorbilidades.

La hipertensión arterial sistémica se encontró en el 52.9% (18 pacientes) de la población total de pacientes, sin hallar diferencia estadísticamente significativa entre los grupos según actividad [37.5% (6 pacientes) en el grupo con actividad y 66.7% (12 pacientes) en el grupo sin actividad;  $p$  0.87]. Esta frecuencia es semejante con la publicada en otros estudios, como en el estudio publicado por Jiang y colaboradores en 2022, el cual tuvo el objetivo de describir las diferencias en las características de la enfermedad y sus resultados en pacientes con AT con diferentes orígenes raciales; en este estudio, se encontró que el 48.7% del total de pacientes padecía hipertensión arterial sistémica, sin diferencia en porcentaje de frecuencia en el grupo de raza blanca frente al grupo no-raza blanca, siendo ésta comorbilidad la más frecuente (92). El porcentaje de pacientes con diabetes mellitus fue de 11.8% (4 pacientes) en el grupo total, siendo éste un porcentaje bajo y que concuerda con otros reportes en la literatura (92), este hallazgo puede ser resultado del predominio de la enfermedad en pacientes jóvenes, como es el caso de los individuos de esta cohorte con una edad media de  $37.8 \pm 16.8$  años.

Respecto a la clasificación anatómica por angiografía por tomografía o por resonancia magnética, el 82.4% (28 pacientes) de los pacientes en esta cohorte correspondieron a Numano V; un hallazgo que se comparte por lo publicado por Soto y colaboradores en 2008, en cuyo ensayo se incluyeron 110 mexicanos-mestizos con AT y se reportó una mayor prevalencia de enfermedad tipo V (69% de los pacientes de esa cohorte) y una mortalidad por causas cardiovasculares en un 26% (25).

La ecografía es una herramienta no invasiva que ha permitido la evaluación de la estructura cardíaca y a su vez, posibilita la valoración de los grandes vasos

proximales a través de diferentes ventanas y planos de imágenes (19), por lo que su uso en enfermedades como la AT, ha ido en aumento.

En el 2020, Svensson y colaboradores propusieron un índice de actividad de AT por ultrasonido, basándose en la medición del grosor de la íntima-media en las arterias carótidas y su engrosamiento se asoció con inflamación arterial activa; en este estudio, el GIM fue de 2.3 mm para pacientes clínicamente activos y 1.2mm para pacientes estables ( $p < 0.001$ ) (78). A diferencia de éstos hallazgos, en los resultados de esta cohorte de 34 pacientes, se encontró un GIM de 1.6 mm en el grupo total de pacientes, 1.4 mm en el grupo con actividad y 1.6 mm en el grupo sin actividad ( $p 0.251$  entre éstos últimos grupos).

El SLG se ha evaluado en una amplia gama de enfermedades cardíacas o sistémicas con afectación cardíaca, como para la evaluación de la disfunción temprana del VI, diferenciar el infarto al miocardio transmural del no transmural o para determinar la reserva contráctil del VI en valvulopatías regurgitantes (106). Es por esto que aunque se ha evaluado escasamente en pacientes con AT, existen dos estudios hasta el momento que lo incluyen dentro de las características ecocardiográficas. En esta cohorte de pacientes, se encontró anormalidad en el porcentaje de SLG ( $< -20\%$ ) en el 62.5% de pacientes con actividad y 44.4% de los pacientes sin actividad, aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa; esto difiere de lo divulgado en este año, por Guo X y colaboradores. En ese estudio, se evaluó el SLG por resonancia magnética cardíaca en 51 pacientes con AT y 30 controles sanos, encontraron que SLG fue menor en pacientes con AT frente a los controles normales: esta disminución se correlacionó con coexistencia de hipertensión pulmonar, género masculino, mayor duración e la enfermedad y VSG elevada (113), aunque en este estudio no hubo un análisis clinimétrico específico. Probablemente la ausencia de diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de SLG en los pacientes de esta cohorte se deba a la población baja y al escaso porcentaje de pacientes con actividad. Será de interés, en estudios próximos evaluar el papel que juegan las comorbilidades, como la hipertensión arterial pulmonar en este porcentaje ecocardiográfico y así documentar

el compromiso concomitante de las cavidades derechas y compromiso de la arteria pulmonar en pacientes con AT.

Otro de los ensayos publicados recientemente, corresponde a un estudio piloto por Mor y colaboradores (2022), en el cual se evaluó la función ventricular izquierda en pacientes con AT posterior a una intervención aórtica y renal; en este estudio, por sus características, el 40% tenía una FEVI reducida al inicio del estudio y el 60% un porcentaje de SLG reducido a pesar de una FEVI normal(128); esto a su vez, difiere en lo encontrado en el análisis de esta cohorte de pacientes, en el que la FEVI, evaluada tanto por método bidimensional, como tridimensional, se encontró dentro de rangos normales para edad y sexo y el porcentaje de SLG fue normal en su mayoría.

Desafortunadamente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores ecocardiográficos entre los pacientes con y sin actividad de la enfermedad, esto corresponde con un artículo publicado en 2012. Este ensayo a cargo de Lee GY y colaboradores, tuvo como objetivo evaluar la relación entre las manifestaciones de la AT y la actividad de la enfermedad (114); para definir actividad, a diferencia del presente reporte, en el realizado por Lee no se aplicaron escalas de actividades, sino parámetros bioquímicos como elevación de proteínas de fase aguda y hallazgos compatibles con actividad por resonancia magnética. En tal ensayo, que integró a 204 pacientes, se encontró disfunción valvular en el 23.1% de los pacientes, predominando la insuficiencia aórtica. Además, en este estudio también se midieron tanto la dimensión de VI al final de la diástole/sístole, el grosor de la pared VI y fracción de expulsión; sin embargo, no tuvieron diferencias estadísticamente significativas. Por su parte, el grupo activo tuvo mayor prevalencia de hipertensión pulmonar, con mayor gradiente de regurgitación tricuspídea máxima mediana 27 mmHg en el grupo activo, frente a 22 mmHg en el grupo inactivo,  $p=0.016$ ). Será importante describir las características valvulares en los pacientes del presente estudio, puesto que no se tomaron en cuenta para el análisis actual y juegan un papel importante en los parámetros hemodinámicos.



En el análisis estadístico, como se mencionó previamente, no se encontraron diferencias significativas entre la mayoría de los parámetros ecocardiográficos basales; sin embargo, el volumen telediastólico medido por técnica bidimensional y agrupado según los rangos de normalidad para el sexo (normal, alto y bajo), fue catalogado como alto ( $>106 \pm 22$ , M:  $76 \pm 15$  ml) en el 68.6% de pacientes con actividad frente a 38.9% en el grupo sin actividad ( $p 0.025$ ), aunque curiosamente fue normal en un mayor porcentaje del grupo sin actividad. El volumen telediastólico es una medida sustituta de la precarga cardíaca (129), por lo que este hallazgo debe analizarse con cautela, debido que existen otros factores dinámicos que pueden afectar este volumen, por lo tanto, sería interesante y necesario evaluar este parámetro a través del tiempo para que tenga significancia respecto al remodelado ventricular, tal como lo descrito por López-Haldón y colaboradores en 2010, en donde una elevación de la tasa  $E/e' \geq 14$  predijo el remodelado ventricular izquierdo (aumento del volumen ventricular izquierdo) en pacientes con antecedente de infarto agudo al miocardio (130). Además, en un artículo publicado en 2020 por Kato M y colaboradores, en el cual se realizó un análisis univariado, se demostró que la edad, el nivel de BNP y los volúmenes telediastólicos / telesistólicos indexados se asociaron a eventos adversos en pacientes sometidos a cateterismo cardíaco (131), por lo que, será importante destacar su papel como predictor en ensayos futuros.

Se realizó también un análisis por subgrupos según las diferentes escalas de actividad, en un intento de encontrar diferencias significativas; sin embargo, en el grupo con actividad según los criterios por Dabague-Reyes solamente se incluyó a un paciente, frente a 33 pacientes en el grupo inactivo, por lo que, los resultados, deberán tomarse con reserva [volumen telesistólico 3D bajo en el 100% (1 paciente) del grupo activo, frente a 6.1% (2 pacientes) en el grupo sin actividad,  $p 0.005$ ]; lo cual también se repitió en el grupo de actividad según ITAS-A.

En el subgrupo de actividad según la puntuación NIH, se encontró una tendencia para el volumen telediastólico por técnica bidimensional y la actividad, se reportó dentro de rangos normales en un mayor porcentaje de pacientes sin actividad y más alta en los pacientes con actividad; sin embargo, de igual forma, la cantidad de

pacientes en el grupo de actividad fue escasa, lo que limita la fiabilidad de los resultados.

Las limitaciones del presente estudio son varias. El tamaño de la muestra y la presencia escasa de pacientes con actividad de acuerdo a las escalas individuales de actividad, es una de ellas. Es de interés evaluar, a futuro, a una mayor cantidad de pacientes y probablemente, fuera del contexto de la consulta externa, en la cual los individuos tienden hacia la estabilidad de la enfermedad e indagar en los hallazgos ecocardiográficos durante episodios cardiovasculares que ameriten hospitalización. Otra de las limitantes en este estudio es que no se analizaron otros parámetros bioquímicos hallados durante actividad, como fibrinógeno, además de otros específicos para evaluar alteraciones cardiacas, como troponina I y NT-pro-BNP.

Dentro de las fortalezas de este análisis se encuentra la escasa información que existe al respecto de las características ecocardiográficas y la actividad de la enfermedad; además de la imperiosa necesidad de encontrar escalas de actividad más objetivas para la arteritis de Takayasu, puesto que las escalas clínicas actuales carecen de validación en la mayoría de las poblaciones. Cabe señalar que todos los estudios ecocardiográficos fueron realizados por el mismo operador ecocardiografista con más de 20 años de experiencia y cegado al estado de actividad de los pacientes.

### Conclusiones

El volumen telediastólico medido por técnica bidimensional y agrupado según los rangos de normalidad para el sexo (normal, alto y bajo), fue catalogado como alto ( $>106 \pm 22$ , M:  $76 \pm 15$  ml) en el 68.6% de pacientes con actividad frente a 38.9% en el grupo sin actividad. Este hallazgo fue estadísticamente significativo considerando la actividad de la enfermedad; sin embargo, en este estudio no se encontraron otras diferencias estadísticamente significativas entre los hallazgos ecocardiográficos basales del ventrículo izquierdo y las mediciones clinimétricas de pacientes con AT.

Por lo tanto, este estudio proporciona datos sobre los hallazgos ecocardiográficos en pacientes con AT y su relación con actividad, a pesar de la controversia en la medición de la misma. Esta información podrá emplearse a futuro para desarrollar métodos no invasivos, que permitan evaluar la actividad de la enfermedad de forma objetiva.

### Financiamiento

Los costos económicos y de infraestructura fueron cubiertos por el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. No se requirió financiamiento externo.

### Conflicto de intereses

Los investigadores declaran no mostrar conflicto de interés; tampoco existe relación alguna con la industria farmacéutica.

### Referencias bibliográficas

1. Pugh D, Karabayas M, Basu N, Cid MC, Goel R, Goodyear CS, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primer*. 6 de enero de 2022;7(1):1-23.
2. Zaldivar Villon MLF, de la Rocha JAL, Espinoza LR. Takayasu Arteritis: Recent Developments. *Curr Rheumatol Rep*. 18 de julio de 2019;21(9):45.
3. Watts RA, Hatemi G, Burns JC, Mohammad AJ. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. enero de 2022;18(1):22-34.
4. Tombetti E, Mason JC. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 de febrero de 2019;58(2):206-19.
5. Sugiyama K, Ijiri S, Tagawa S, Shimizu K. Takayasu disease on the centenary of its discovery. *Jpn J Ophthalmol*. marzo de 2009;53(2):81-91.
6. Numano F, Okawara M, Inomata H, Kobayashi Y. Takayasu's arteritis. *The Lancet*. 16 de septiembre de 2000;356(9234):1023-5.
7. Esatoglu SN, Hatemi G. Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. enero de 2022;34(1):18-24.
8. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart Br Card Soc*. abril de 2018;104(7):558-65.
9. Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, Tezuka D, Kamiishi T, Ishihara T, et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade--comprehensive analysis of 106 patients. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2012;76(4):1004-11.

10. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* agosto de 1996;54 Suppl:S155-163.
11. Park SJ, Kim HJ, Park H, Hann HJ, Kim KH, Han S, et al. Incidence, prevalence, mortality and causes of death in Takayasu Arteritis in Korea - A nationwide, population-based study. *Int J Cardiol.* 15 de mayo de 2017;235:100-4.
12. 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.* enero de 2019;96:35-9.
13. Goel R, Chandan JS, Thayakaran R, Adderley NJ, Nirantharakumar K, Harper L. Cardiovascular and Renal Morbidity in Takayasu Arteritis: A Population-Based Retrospective Cohort Study From the United Kingdom. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(3):504-11.
14. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kroner PT. Inpatient prevalence, burden and comorbidity of Takayasu's arteritis: Nationwide inpatient sample 2013-2014. *Semin Arthritis Rheum.* agosto de 2019;49(1):136-9.
15. Yang L, Zhang H, Jiang X, Zou Y, Qin F, Song L, et al. Clinical manifestations and longterm outcome for patients with Takayasu arteritis in China. *J Rheumatol.* diciembre de 2014;41(12):2439-46.
16. Yilmaz N, Can M, Oner FA, Kalfa M, Emmungil H, Karadag O, et al. Impaired quality of life, disability and mental health in Takayasu's arteritis. *Rheumatol Oxf Engl.* octubre de 2013;52(10):1898-904.
17. Ali AM, Yakupoglu HY, Fuchs TA, Larsen TH, Aukrust P, Gunnarsson R, et al. Cardiac Involvement in Systemic and Local Vasculitides: The Value of Noninvasive Multimodality Imaging. *Curr Probl Cardiol.* 1 de agosto de 2023;48(8):101718.
18. Barra L, Kanji T, Malette J, Pagnoux C, CanVasc. Imaging modalities for the diagnosis and disease activity assessment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* febrero de 2018;17(2):175-87.
19. Patel A, Velamakanni SM, Parikh RM, Pandya S, Patel T. The Role of Echocardiography in Evaluation of Takayasu's Arteritis: A Report of Two Cases. *Cureus.* 28 de mayo de 2021;13(5):e15286.
20. Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels Suppl.* 1992;7:48-54.
21. Rutter M, Bowley J, Lanyon PC, Grainge MJ, Pearce FA. A systematic review and meta-analysis of the incidence rate of Takayasu arteritis. *Rheumatology.* 3 de noviembre de 2021;60(11):4982-90.

22. 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.* febrero de 2017;69(2):278-85.
23. Birlik M, Kücükayas Y, Aksu K, Solmaz D, Can G, Taylan A, et al. Epidemiology of Takayasu's arteritis in Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3 Suppl 97):S33-39.
24. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatol Oxf Engl.* agosto de 2009;48(8):1008-11.
25. 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.
26. Arnaud L, Haroche J, Limal N, Toledano D, Gambotti L, Chalumeau NC, et al. Takayasu arteritis in France: a single-center retrospective study of 82 cases comparing white, North African, and black patients. *Medicine (Baltimore).* enero de 2010;89(1):1-17.
27. Russo RAG, Katsicas MM. Takayasu Arteritis. *Front Pediatr [Internet].* 2018 [citado 22 de mayo de 2023];6. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00265>
28. Zhang Z, Wang W, Zhou M, Lu PYJ, Li Y, Chen Y. An Observational Study of Sex Differences in Takayasu Arteritis in China: Implications for Worldwide Regional Differences. *Ann Vasc Surg.* julio de 2020;66:309-17.
29. Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current Clinical Features of New Patients With Takayasu Arteritis Observed From Cross-Country Research in Japan: Age and Sex Specificity. *Circulation.* 3 de noviembre de 2015;132(18):1701-9.
30. Aeschlimann FA, Barra L, Alsolaimani R, Benseler SM, Hebert D, Khalidi N, et al. Presentation and Disease Course of Childhood-Onset Versus Adult-Onset Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* febrero de 2019;71(2):315-23.
31. Quinn KA, Gribbons KB, Carette S, Cuthbertson D, Khalidi NA, Koenig CL, et al. Patterns of clinical presentation in Takayasu's arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* agosto de 2020;50(4):576-81.
32. Tomelleri A, Campochiaro C, Sartorelli S, Cavalli G, De Luca G, Baldissera E, et al. Gender differences in clinical presentation and vascular pattern in patients with Takayasu arteritis. *Scand J Rheumatol.* noviembre de 2019;48(6):482-90.

33. Sanchez-Alvarez C, Crowson CS, Koster MJ, Warrington KJ. Prevalence of Takayasu Arteritis: A Population-based Study. *J Rheumatol.* junio de 2021;48(6):952.
34. Gloor AD, Chollet L, Christ LA, Cullmann JL, Bonel HM, Villiger PM. Takayasu arteritis: Prevalence and clinical presentation in Switzerland. *PloS One.* 2021;16(6):e0250025.
35. Muratore F, Boiardi L, Mancuso P, Restuccia G, Galli E, Marvisi C, et al. Incidence and prevalence of large vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) in northern Italy: A population-based study. *Semin Arthritis Rheum.* agosto de 2021;51(4):786-92.
36. Sun Y, Yin M meng, Ma L li, Dai X min, Lv L jing, Chen X xiang, et al. Epidemiology of Takayasu arteritis in Shanghai: A hospital-based study and systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(10):1247-56.
37. Saritas F, Donmez S, Direskeneli H, Pamuk ON. The epidemiology of Takayasu arteritis: a hospital-based study from northwestern part of Turkey. *Rheumatol Int.* julio de 2016;36(7):911-6.
38. Vieira M, Ochtrop MLG, Sztajnbok F, Souto Oliveira Elias C, Verztman JF, Bica BERG, et al. The Epidemiology of Takayasu Arteritis in Rio de Janeiro, Brazil: A Large Population-Based Study. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 17 de abril de 2023;
39. R W, Gj B, Dh L, Jj G, Cm W. Pathogenesis of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis-Similarities and Differences. *Curr Rheumatol Rep [Internet].* 26 de agosto de 2020 [citado 15 de junio de 2023];22(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845392/>
40. Carmona FD, Coit P, Saruhan-Direskeneli G, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Solans R, et al. Analysis of the common genetic component of large-vessel vasculitides through a meta-ImmunoChip strategy. *Sci Rep.* 9 de marzo de 2017;7:43953.
41. Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2017;46(7-8 2):e179-87.
42. Joseph G, Goel R, Thomson VS, Joseph E, Danda D. Takayasu Arteritis: JACC Focus Seminar 3/4. *J Am Coll Cardiol.* 13 de diciembre de 2022;S0735-1097(22)07305-3.
43. Clement M, Galy A, Bruneval P, Morvan M, Hyafil F, Benali K, et al. Tertiary Lymphoid Organs in Takayasu Arteritis. *Front Immunol.* 2016;7:158.

44. Kadian-Dodov D, Seo P, Robson PM, Fayad ZA, Olin JW. Inflammatory Diseases of the Aorta: JACC Focus Seminar, Part 2. *J Am Coll Cardiol*. 23 de agosto de 2022;80(8):832-44.
45. Deng J, Ma-Krupa W, Gewirtz AT, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Toll-like receptors 4 and 5 induce distinct types of vasculitis. *Circ Res*. 27 de febrero de 2009;104(4):488-95.
46. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochov G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev*. noviembre de 2011;11(1):61-7.
47. Gribbons KB, Ponte C, Carette S, Craven A, Cuthbertson D, Hoffman GS, et al. Patterns of Arterial Disease in Takayasu Arteritis and Giant Cell Arteritis. *Arthritis Care Res*. 2020;72(11):1615-24.
48. 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*. enero de 1977;93(1):94-103.
49. Lupi E, Sánchez G, Horwitz S, Gutierrez E. Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. *Chest*. enero de 1975;67(1):69-74.
50. Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, et al. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome — Digest Version —. *Circ J*. 2020;84(2):299-359.
51. Goel R, Gribbons KB, Carette S, Cuthbertson D, Hoffman GS, Joseph G, et al. Derivation of an angiographically based classification system in Takayasu's arteritis: an observational study from India and North America. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 de mayo de 2020;59(5):1118-27.
52. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu Arteritis. *Ann Intern Med*. junio de 1994;120(11):919-29.
53. Misra DP, Singh K, Rathore U, Kavadichanda CG, Ora M, Jain N, et al. Management of Takayasu arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 26 de mayo de 2023;101826.
54. 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*. 1 de octubre de 2013;52(10):1795-801.
55. Somashekar A, Leung YT. Updates in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Postgrad Med*. 2 de enero de 2023;135(sup1):14-21.

56. 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.
57. Damage and Predictors of Damage in Takayasu's Arteritis [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [citado 5 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/damage-and-predictors-of-damage-in-takayasus-arteritis/>
58. Dabague J, Reyes PA. Takayasu arteritis in Mexico: A 38-year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol*. 1 de agosto de 1996;54:S103-9.
59. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, Boysson H de, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 1 de enero de 2020;79(1):19-30.
60. Firouzi A, Khalilipur E, Khajali Z, Pouraliakbar H, Baay M, Abdi A, et al. The Treatment Dilemma of Arteriopathy in Takayasu Arteritis- A State-of-the-Art Approach. *Curr Probl Cardiol*. 1 de enero de 2023;48(1):101359.
61. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis*. diciembre de 2022;81(12):1654-60.
62. Kwon OC, Lee SW, Park YB, Oh JS, Lee SH, Hong S, et al. Extravascular manifestations of Takayasu arteritis: focusing on the features shared with spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 11 de julio de 2018;20(1):142.
63. Saadoun D, Vautier M, Cacoub P. Medium- and Large-Vessel Vasculitis. *Circulation*. 19 de enero de 2021;143(3):267-82.
64. Ishikawa K. Patterns of symptoms and prognosis in occlusive thromboarthritis (Takayasu's disease). *J Am Coll Cardiol*. 1 de noviembre de 1986;8(5):1041-6.
65. Comarmond C, Biard L, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, Kahn JE, et al. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Complications in Takayasu Arteritis: A Multicenter Study of 318 Patients. *Circulation*. 19 de septiembre de 2017;136(12):1114-22.
66. Misra DP, Jain N, Ora M, Singh K, Agarwal V, Sharma A. Outcome Measures and Biomarkers for Disease Assessment in Takayasu Arteritis. *Diagnostics*. octubre de 2022;12(10):2565.
67. Tian Y, Li J, Tian X, Zeng X. Using the co-expression network of T cell-activation-related genes to assess the disease activity in Takayasu's arteritis patients. *Arthritis Res Ther*. 16 de diciembre de 2021;23(1):303.



68. 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* [Internet]. 2021 [citado 5 de agosto de 2023];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.646516>
69. Dogan S, Piskin O, Solmaz D, Akar S, Gulcu A, Yuksel F, et al. Markers of endothelial damage and repair in Takayasu arteritis: are they associated with disease activity? *Rheumatol Int.* agosto de 2014;34(8):1129-38.
70. 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-32-35.
71. Arraes AED, de Souza AWS, Mariz HA, Silva NP, Torres ICG, Pinto PNV, et al. (18)F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and serum cytokines and matrix metalloproteinases in the assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. *Rev Bras Reumatol.* 2016;56(4):299-308.
72. Ishibashi T, Nakaoka Y. Biomarkers for Takayasu arteritis: Which is the most promising? *Int J Cardiol.* enero de 2023;371:418-9.
73. Wen D, Feng L, Du X, Dong JZ, Ma CS. Biomarkers in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 15 de enero de 2023;371:413-7.
74. Ma LY, Wu B, Jin XJ, Sun Y, Kong XF, Ji ZF, et al. A novel model to assess disease activity in Takayasu arteritis based on 18F-FDG-PET/CT: a Chinese cohort study. *Rheumatology.* 18 de abril de 2022;61(SI):SI14-22.
75. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* agosto de 1996;54 Suppl:S141-147.
76. Sharma BK, Siveski-Iliskovic N, Singal PK. Takayasu arteritis may be underdiagnosed in North America. *Can J Cardiol.* abril de 1995;11(4):311-6.
77. de Souza AWS, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:79-83.
78. Svensson C, Eriksson P, Zachrisson H. Vascular ultrasound for monitoring of inflammatory activity in Takayasu arteritis. *Clin Physiol Funct Imaging.* enero de 2020;40(1):37-45.
79. Nishigami K. Role of cardiovascular echo in patients with Takayasu arteritis. *J Echocardiogr.* diciembre de 2014;12(4):138-41.
80. Wang Y, Wang YH, Tian XP, Wang HY, Li J, Ge ZT, et al. Contrast-enhanced ultrasound for evaluating arteritis activity in Takayasu arteritis patients. *Clin Rheumatol.* abril de 2020;39(4):1229-35.

81. Ito S, Tahara N, Hirakata S, Kaieda S, Tahara A, Maeda-Ogata S, et al. Signal intensity of superb micro-vascular imaging associates with the activity of vascular inflammation in Takayasu arteritis. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. junio de 2020;27(3):1063-5.
82. Sato W, Suto Y, Yamanaka T, Watanabe H. An advanced ultrasound application used to assess peripheral vascular diseases: superb microvascular imaging. *J Echocardiogr*. septiembre de 2021;19(3):150-7.
83. Yang H, Lv P, Zhang R, Fu C, Lin J. Detection of mural inflammation with low b-value diffusion-weighted imaging in patients with active Takayasu Arteritis. *Eur Radiol*. septiembre de 2021;31(9):6666-75.
84. 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*. 8 de marzo de 2012;155(2):262-7.
85. 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*. 1 de mayo de 2018;77(5):636-43.
86. 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 Care Res*. 2021;73(8):1071-87.
87. Wall C, Huang Y, Le EPV, Ćorović A, Uy CP, Gopalan D, et al. Pericoronary and periaortic adipose tissue density are associated with inflammatory disease activity in Takayasu arteritis and atherosclerosis. *Eur Heart J Open*. 1 de septiembre de 2021;1(2):oeab019.
88. Ćorović A, Wall C, Nus M, Gopalan D, Huang Y, Imaz M, et al. Somatostatin Receptor PET/MR Imaging of Inflammation in Patients With Large Vessel Vasculitis and Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 31 de enero de 2023;81(4):336-54.
89. Hicks RJ, Roselt PJ, Kallur KG, Tothill RW, Mileskin L. FAPI PET/CT: Will It End the Hegemony of 18F-FDG in Oncology? *J Nucl Med*. 1 de marzo de 2021;62(3):296-302.
90. Development of the Takayasu's Arteritis Integrated Disease Activity Index [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [citado 5 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/development-of-the-takayasus-arteritis-integrated-disease-activity-index/>
91. Crowson CS, Liao KP, Davis JM, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J*. octubre de 2013;166(4):622-628.e1.

92. Jiang Z, Lefebvre F, Ross C, Dehghan N, Fifi-Mah A, Khalidi N, et al. Variations in Takayasu arteritis characteristics in a cohort of patients with different racial backgrounds. *Semin Arthritis Rheum.* abril de 2022;53:151971.
93. Miyata T, Sato O, Koyama H, Shigematsu H, Tada Y. Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation.* 23 de septiembre de 2003;108(12):1474-80.
94. Soulaïdopoulos S, Madenidou AV, Daoussis D, Melissaropoulos K, Mavrogeni S, Kitas G, et al. Cardiovascular Disease in the Systemic Vasculitides. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(5):463-72.
95. Clifford AH. Cardiovascular Disease in Large Vessel Vasculitis: Risks, Controversies, and Management Strategies. *Rheum Dis Clin North Am.* febrero de 2023;49(1):81-96.
96. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum.* marzo de 2007;56(3):1000-9.
97. Godil SA, Saqi B, Godil K, Sabzwari SRA, Rajeswaran Y. Catastrophic Cardiac Complications of Takayasu's Arteritis. *Cureus.* 11 de julio de 2020;12(7):e9142.
98. Matsubara O, Kuwata T, Nemoto T, Kasuga T, Numano F. Coronary artery lesions in Takayasu arteritis: pathological considerations. *Heart Vessels Suppl.* 1992;7:26-31.
99. Podgorska D, Podgorski R, Aebischer D, Dabrowski P. Takayasu arteritis - epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Appl Biomed.* marzo de 2019;17(1):20.
100. Fukumoto Y. Takayasu arteritis-associated pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 7 de noviembre de 2021;42(42):4306-8.
101. Yang T, Li X, Luo Q, Zhao Q, Zeng Q, Zhang Y, et al. Angiographic classification of pulmonary vascular lesion in Takayasu arteritis: A cohort study. *Respir Med.* 3 de julio de 2023;107337.
102. Yazici A, Kaymaz-Tahra S, Ozdemir Isik O, Kara M, Alpay-Kanitez N, Gerçik O, et al. The prevalence of non-vascular pulmonary manifestations in Takayasu's Arteritis patients: A Retrospective multi-centred Turkish cohort study. *Scand J Rheumatol.* 4 de julio de 2022;51(4):304-8.
103. Chen Z, Li J, Yang Y, Li H, Zhao J, Sun F, et al. The renal artery is involved in Chinese Takayasu's arteritis patients. *Kidney Int.* 1 de enero de 2018;93(1):245-51.

104. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 28 de febrero de 2017;69(8):1043-56.
105. Cañón-Montañez W, Santos ÁBS, Foppa M. Strain longitudinal global: un parámetro útil para evaluar disfunción ventricular izquierda subclínica en el síndrome metabólico. *Rev Colomb Cardiol*. 1 de marzo de 2016;23(2):112-9.
106. Leung DY, Ng ACT. Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ*. marzo de 2010;19(3):161-74.
107. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. enero de 2015;28(1):1-39.e14.
108. Guendouz S, Rappeneau S, Nahum J, Dubois-Randé JL, Gueret P, Monin JL, et al. Prognostic significance and normal values of 2D strain to assess right ventricular systolic function in chronic heart failure. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2012;76(1):127-36.
109. Asch FM, Banchs J, Price R, Rigolin V, Thomas JD, Weissman NJ, et al. Need for a Global Definition of Normative Echo Values—Rationale and Design of the World Alliance of Societies of Echocardiography Normal Values Study (WASE). *J Am Soc Echocardiogr*. 1 de enero de 2019;32(1):157-162.e2.
110. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. febrero de 2013;26(2):185-91.
111. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. enero de 2017;30(1):59-70.e8.
112. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. agosto de 2014;67(8):651-8.
113. Guo X, Liu M, Gong J, Yang Y, Liu M, Li W, et al. Left ventricular strain in patients with Takayasu arteritis with preserved ejection fraction: an analysis using cardiac magnetic resonance imaging feature tracking. *Quant Imaging Med Surg*. 1 de enero de 2023;13(1):17184-17184.
114. Lee GY, Jang SY, Ko SM, Kim EK, Lee SH, Han H, et al. Cardiovascular manifestations of Takayasu arteritis and their relationship to the disease activity:


- Analysis of 204 Korean patients at a single center. *Int J Cardiol.* 9 de agosto de 2012;159(1):14-20.
115. Tromp J, Seekings PJ, Hung CL, Iversen MB, Frost MJ, Ouwerkerk W, et al. Automated interpretation of systolic and diastolic function on the echocardiogram: a multicohort study. *Lancet Digit Health.* 1 de enero de 2022;4(1):e46-54.
116. Fletcher AJ, Lapidaire W, Leeson P. Machine Learning Augmented Echocardiography for Diastolic Function Assessment. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021 [citado 6 de agosto de 2023];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.711611>
117. Bhave NM, Lang RM. Evaluation of left ventricular structure and function by three-dimensional echocardiography. *Curr Opin Crit Care.* octubre de 2013;19(5):387-96.
118. Doherty JU, Kort S, Mehran R, Schoenhagen P, Soman P, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2019 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging in the Assessment of Cardiac Structure and Function in Nonvalvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 5 de febrero de 2019;73(4):488-516.
119. Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. Population-Based Reference Values for 3D Echocardiographic LV Volumes and Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 1 de diciembre de 2012;5(12):1191-7.
120. Choi E, Mathews LM, Paik J, Corretti MC, Wu KC, Michos ED, et al. Multimodality Evaluation of Aortic Insufficiency and Aortitis in Rheumatologic Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:874242.
121. Meng Q, Chen Y, Wang D, Tao J, Wang H. Accuracy of aortic annulus measurements by three-dimensional transesophageal echocardiography and predictive value for thoracic aorta aneurysm in patients with aortic regurgitation. *Quant Imaging Med Surg.* 1 de febrero de 2023;13(2):560-71.
122. Sabia L, Avenatti E, Cesareo M, Leone D, Tosello F, Veglio F, et al. Evaluation of aortic stiffness by a new simplified 2D speckle tracking analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 1 de noviembre de 2018;34(11):1753-60.
123. Yang Y, Wang Z, Yuan LJ, Cao TS, Liu J, Ren R, et al. Aortic stiffness evaluated by echocardiography in female patients with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 103(1):134-8.
124. Marzlin N, Hays AG, Peters M, Kaminski A, Roemer S, O'Leary P, et al. Myocardial Work in Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* febrero de 2023;16(2):e014419.

125. Delgado V, Sitges M, Vidal B, Silva E, Azqueta M, Tolosana JM, et al. Estudio de la asincronía ventricular izquierda con ecocardiografía tridimensional en tiempo real. *Rev Esp Cardiol.* 1 de agosto de 2008;61(8):825-34.
126. Gómez Doblas JJ, de Teresa E, Lamas GA. Geometría ventricular e insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 1 de enero de 1999;52(1):47-52.
127. Dor V. Remodelado ventricular postinfarto de miocardio. Interés de la resonancia magnética cardíaca para destacar su fisiopatología y la eficacia de la reconstrucción ventricular. *Cir Cardiovasc.* 1 de marzo de 2015;22(2):82-91.
128. Mor S, Tyagi S, Kunal S, Bansal A, Girish MP, Batra V, et al. Left ventricular function assessment after aortic and renal intervention in Takayasu arteritis by speckle tracking echocardiography: A pilot study. *Indian Heart J.* 2022;74(2):139-43.
129. Scheuren K, Wente MN, Hainer C, Scheffler M, Lichtenstern C, Martin E, et al. Left ventricular end-diastolic area is a measure of cardiac preload in patients with early septic shock. *Eur J Anaesthesiol.* septiembre de 2009;26(9):759-65.
130. López Haldón J, Fernández Quero M, Mancha F, Urbano JA, Guisado A, Villa M, et al. Value of NT-ProBNP level and echocardiographic parameters in ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: relationships between these variables and their usefulness as predictors of ventricular remodeling. *Rev Esp Cardiol.* septiembre de 2010;63(9):1019-27.
131. Kato M, Kitada S, Kawada Y, Nakasuka K, Kikuchi S, Seo Y, et al. Left Ventricular End-Systolic Volume Is a Reliable Predictor of New-Onset Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Cardiol Res Pract.* 29 de junio de 2020;2020:e3106012.

## Anexos

### Cronograma de actividades

<b>Actividad</b>	<b>Dic 2022</b>	<b>Ene 2023</b>	<b>Feb 2023</b>	<b>Mar 2023</b>	<b>Abril 2023</b>	<b>May 2023</b>	<b>Jun 2023</b>	<b>Jul 2023</b>	<b>Ago 2023</b>
Revisión de la literatura	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Identificar el problema a estudiar	⊕								
Elaboración del protocolo	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕				
Revisión del protocolo y presentación ante el Comité de Ética e Investigación en Salud				⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	
Revisión de expedientes y realización de ecocardiogramas			⊕	⊕	⊕	⊕	⊕		
Recolección de datos			⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	
Análisis de la información						⊕	⊕	⊕	⊕
Presentación final									⊕
Publicación de resultados									⊕

		<b>Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez</b> <i>Renacimiento de la excelencia</i>
		<b>DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN</b>

**Datos del Protocolo**

Referencia.	<b>INCAR-DG-DI-CEI-152-2022</b>
No. de protocolo	<b>22-1321</b>
Fecha de recepción	23-Mayo-2022
Fecha de aprobación	26-Mayo-2022
Reunión / Sesión	Ordinaria
Miembros que asistieron	M en Enf. Julio César Cadena Estrada, Dr. Rodrigo Gopar Nieto, Dra. Yazmín Guillen Dolores, MAOS, Norma Elia González Flores y M en T.S. Irma Segura López
Patrocinador: (Si aplica)	Instituto Nacional de Cardiología
Razón Social y la dirección del Centro de Investigación donde se llevará a cabo el Protocolo de Investigación	Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano No. 1 Col. Sección XVI Alcaldía. Tlalpan 14080 México D.F.

Título del Protocolo:

**Relación de nuevos parámetros ecocardiográficos con la actividad de la arteritis de Takayasu..**

Investigador principal (responsable del protocolo):

**Dra. Nilda Gladys Espinola Zavaleta.**

Descripción de los documentos revisados y aprobados, que incluye descripción detallada de la versión y fecha.	Incluye documentos en	
	Español	Inglés
Propuesta de Proyecto de Investigación	✓	
Consentimiento Informado para participar en el estudio.	✓	

RESOLUCIÓN		Observaciones
Aprobado	✓	Se aprueba, por unanimidad, vigencia por un año.
Condicionado		
Rechazado		

Cubre los principios bioéticos fundamentales: autonomía beneficencia, no maleficencia y justicia.

Atentamente.



**M en Enf. Julio César Cadena Estrada**  
Secretario del Comité de Ética en Investigación.

c.c.p. Archivo

PHOF/JCE/mhj.

Juan Badiano No.1, Col. Sección XVI, CP. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.  
Tel: (55) 55732911 [www.cardiologia.org.mx](http://www.cardiologia.org.mx)





Carta de aceptación del protocolo por el comité local de Investigación.



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez  
Renacimiento de la excelencia

INCAR-DG-DI-CI-DICT-032-2022

DICTAMEN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

No. de protocolo en el INCAR:	22-1321
Nombre del estudio:	Relación de nuevos parámetros ecocardiográficos con la actividad de la arteritis de Takayasu.
Número del estudio:	-----
Tipo de reunión:	Ordinaria
Asistentes:	Dr. Gilberto Vargas Alarcón, Dr. Eduardo Julián José Roberto Chuquiure Valenzuela, Dr. Manlio Fabio Márquez Murillo, Dra. Martha Franco Guevara, Dr. Héctor González Pacheco y Dra. Ana Cecilia Zazueta Mendizábal.
Patrocinador Externo (si aplica):	-----
Sitio donde se realizará el estudio:	Departamento de Cardiología Nuclear Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Domicilio del sitio donde se realizará el estudio:	Juan Badiano No. 1, Colonia Sección XVI, C.P. 14080. Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México

Ciudad de México, a 19 de mayo de 2022.

**Dra. Nilda Gladys Espinola Zavaleta**  
Investigadora Responsable del Proyecto  
Departamento de Cardiología Nuclear  
Presente.

Dra. Espinola:

Le informamos que los documentos que se mencionan a continuación han sido revisados y aprobados por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, hoy en su Quinta Sesión Ordinaria.

- 1 Propuesta de Proyecto de Investigación, en español
- 2 Cartas de Consentimiento Informado, en español.

Esta aprobación, tiene vigencia hasta el 19 de mayo de 2023. En caso de requerir una ampliación, deberá enviar al Comité un reporte de progreso, al menos 30 días antes de la fecha de término de su vigencia y así evitar la suspensión de su protocolo.

El Comité de Investigación no sella ningún documento, sólo emite dictamen.

Atentamente,

**Dra. Ana Cecilia Zazueta Mendizábal**  
Presidenta del Comité de Investigación.

ACZM\jgr

Juan Badiano No.1, Col. Sección XVI, CP. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.  
Tel: (55) 55732911 [www.cardiologia.org.mx](http://www.cardiologia.org.mx)



Consentimiento informado.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**  
**"Relación de nuevos parámetros ecocardiográficos con la actividad de la arteritis de Takayasu"**

Investigador principal:  
Dra. Nilda Gladys Espinola Zavaleta, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Lugar y fecha:

**1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:** La deformación ventricular representa una nueva modalidad en el diagnóstico y pronóstico de múltiples patologías, principalmente en las enfermedades relacionadas con cardiopatía isquémica y cardiotoxicidad. Se ha descrito poco de su papel en enfermedades reumatológicas, y en particular en arteritis de Takayasu. La investigación se justifica por ser un abordaje que generará conocimiento nuevo respecto al involucro cardíaco en arteritis de Takayasu y evaluará la implicación pronóstica que ofrecen estos nuevos métodos ecocardiográficos.

**2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted, se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como meta valorar mediante nuevas modalidades ecocardiográficas (strain ventricular, aórtico y carotídeo) el grado de disfunción subclínica en pacientes con arteritis de Takayasu, durante el periodo de actividad o inactividad de la enfermedad definido mediante las escalas clínicas y bioquímicas validadas durante la entrevista.

**3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

Usted no obtendrá ningún beneficio directo por este examen, sin embargo, este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

**4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre su enfermedad. Se le realizará un ecocardiograma transtorácico para obtener las imágenes apicales de 3, 4 y 2 cámaras con las que se determinarán el strain global longitudinal del ventrículo izquierdo, y en los ejes cortos paraesternales a nivel de la válvula mitral y apical, el strain global circunferencial y radial. En las imágenes apicales del eje corto paraesternal izquierdo se determinarán el strain aórtico y la rigidez aórtica. La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se determinará por ecocardiograma tridimensional con software que calcula en forma automática tanto los volúmenes ventriculares en telesístole y telediástole como la fracción de expulsión.

**5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

No existen riesgos mayores asociados a esta investigación. Durante el ecocardiograma puede sentir dolor por presión del transductor hacia el tórax, sin repercusión a largo plazo.

**6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. En caso de no aceptar la invitación, no habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted. No recibirá pago por su participación. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Protocolo 22-1321

Aprobado

Unanimidad

Mayora

Fecha 26 Mayo 2022