

11244

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

6



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
IMSS

**"DETERMINACIÓN DE HOMOCISTEINA SÉRICA EN PACIENTES CON
ARTERITIS DE TAKAYASU"**

TESIS DE POSTGRADO
Para obtener el título de
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

Presenta:
DR. FERNANDO WULFRANO COBOS VILLANUEVA

Asesor de Tesis:
**DR. FRANCISCO MEDINA RODRÍGUEZ
DR. ANTONIO FRAGA M.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. FRANCISCO MEDINA RODRÍGUEZ.
MÉDICO INVESTIGADOR. REUMATÓLOGO.
ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI IMSS
ASESOR DE TESIS.

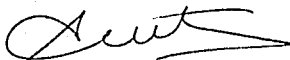
DR. ANTONIO FRAGA MOURET.
JEFE DE SERVICIO REUMATOLOGÍA.
HOSPITAL ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI IMSS
CO-ASESOR DE TESIS.

DR. JOSÉ HALABE CHEREM.
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA.
HOSPITAL ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI IMSS.

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIZACIONES
ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM

DELEGACION 3 GUADALAJARA
C.M.N. SIGLO XXI
HOSP. DE ESPECIALIDADES
13 DIC 2001
DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

COAUTOR.



**DR. JORGE FUENTES DE LA MATA.
MÉDICO REUMATÓLOGO.
HOSPITAL ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
IMSS**

INDICE.	PÁGINA.
RESUMEN	5
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
OBJETIVO	11
PACIENTES Y MÉTODO	12
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	19
RECURSOS PARA EL ESTUDIO	20
CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIÓN	27
BIBLIOGRAFÍA	28
TABLAS	30

RESUMEN.

Objetivo: Determinar la presencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con Arteritis de Takayasu (AT), como un posible marcador de daño endotelial.

Método: Con un diseño descriptivo se estudiaron 15 pacientes con diagnóstico clínico y angiográfico de AT. Se seleccionaron a pacientes sanas con edades y sexo similares al grupo de estudio, como controles. Se les tomó a los dos grupos muestra de sangre en ayuno a las 8:00 AM para determinación de homocisteína. La hiperhomocisteinemia se consideró $>10\mu\text{mol/L}$. A todos los pacientes se les realizó evaluación física y clínica completa por dos reumatólogos de manera independiente.

Resultados: Todos los pacientes fueron del sexo femenino, edad promedio 43.5 ± 11 años. La duración de la enfermedad desde su diagnóstico fue 19 ± 13.2 años, seis /15 casos tuvieron tratamiento con prednisona (10-30mg/d) y dos de ellas estaban activas. La angiografía clasificó a 10 pacientes con el tipo III de AT (Ishikawa), 2 casos con tipo II y 3 casos con el tipo I. Angiodinia y soplos se detectaron en 8/15 casos, claudicación en 4/15 casos, mareo en 5/15 pacientes, cefalea y angina abdominal en 2/15 casos. Ninguna paciente presentó evidencia clínica para infarto cerebral o cardiopatía isquémica. La hiperhomocisteinemia se detectó en 4/15 pacientes (29%), dos de ellas estaban activas clínicamente, media $18.2 \mu\text{mol/L}$ ($13-26 \mu\text{mol/L}$) comparado con 1/15 casos del grupo control (7%: $11\mu\text{mol/L}$). El SPECT cerebral previo de las 4 pacientes reportó en 2 casos evidencia de infarto cerebral.

Conclusión: Consideramos que esta es la primera demostración de hiperhomocisteinemia en pacientes con AT y con evidencia de infarto cerebral subclínico documentado por SPECT. Se requiere de un estudio prospectivo con análisis de regresión variable y un mayor número de pacientes para considerar la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo para daño vascular en Arteritis de Takayasu.

Palabras clave: Hiperhomocisteinemia, Arteritis de Takayasu.

ANTECEDENTES.

La arteritis de Takayasu es una enfermedad inflamatoria crónica inespecífica que afecta la aorta y sus principales ramas. Esta inflamación vascular puede causar estenosis, oclusión, dilatación o aneurismas. Su etiología es desconocida¹. La enfermedad tiene una clara predilección por los países orientales (Tailandia, Japón, Corea, China, India), Medio Oriente (Israel, Turquía) e Hispanos (México, Perú)¹. Se ha estimado una tasa de incidencia de 2.6 casos por millón de personas/año². El cuadro clásico incluye ausencia de pulsos en las extremidades, hipertensión arterial, cambios oculares, carotidinia y soplos^{2,3}. La arteritis de Takayasu tiene un patrón trifásico de evolución: 1) Enfermedad sistémica temprana, generalmente asociada con síntomas constitucionales y fiebre. 2) Fase vascular inflamatoria. 3) Fase inactiva con fibrosis vascular, soplos, isquemia¹⁻³. La evidencia acumulada involucra mecanismos de inmunidad celular y humoral en su etiopatogenia; la enfermedad se caracteriza histopatológicamente, por una intensa actividad inflamatoria de células mononucleares en la adventicia de los vasos⁴. Con frecuencia los infiltrados pueden ser observados en la capa media arterial, produciendo necrosis y hemorragia subadventicia. Existe igualmente engrosamiento por proliferación de la túnica media de células musculares lisas, esto contribuye a una disminución de la elasticidad del vaso⁴. En estudios realizados previamente se reportan igualmente proliferación y lesión de la capa íntima. Estos cambios pueden ocluir el lumen de los vasos, con la subsecuente isquemia a los tejidos distales.

Se ha reportado también una asociación importante entre los procesos inflamatorios en la íntima y túnica media con lesiones por aterosclerosis⁴. Así también se ha determinado una asociación fuerte entre el grado de inflamación de la adventicia y el grado de enfermedad aterosclerosa en todas las capas del vaso afectado. La proporción de células inflamatorias encontradas en asociación con aterosclerosis es: Linfocitos B 55%, linfocitos T 35%, macrófagos 10%⁴.

Actualmente se sugiere que la alteración de la capa media por la proliferación de células musculares lisas así como desarrollo de ateroma desde la íntima produce proceso inflamatorio generalizado, involucrando a la adventicia vascular^{4,5}. Estudios realizados por Wilcox y Scott en modelos de inflamación de la adventicia vascular, confirmaron que las células inflamatorias: Monocitos, linfocitos T, B, Células NK, entre las principales, penetran las paredes de los vasos desde su lumen, acción favorecida y modulada por citocinas: IL-6, IL-1 β , RANTES; así como moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), y moléculas de adhesión vascular (VCAM-1)^{4,5}. Existen otros mecanismos fisiopatológicos en la aterogénesis y lesión vascular en general. Uno de ellos y con interés creciente en los últimos 10 años es el que involucra a la homocisteína.

La homocisteína es un aminoácido sulfurado que se origina como consecuencia del metabolismo de la metionina. A las concentraciones de homocisteína que se encuentran elevadas en sangre se le conoce como Hiperhomocisteinemia⁶⁻⁹. Los mecanismos por los que produce daño endotelial y vascular son los siguientes:

- 1) Descamación de células endoteliales por liberación de radicales superóxido y H_2O_2 al oxidarse la homocisteína en metabolitos sulfurados mixtos y tiolactona, con esto se expone a las células musculares lisas de la túnica media ⁶⁻⁸.
- 2) Altera el fenotipo antitrombótico del endotelio al activar la acción del factor VII y factor II de la coagulación y deprimir la acción de la proteína C, haciendo de esto un estado procoagulante en endotelio ⁶⁻⁸.
- 3) Deteriora la respuesta endotelial a la acción del óxido nítrico ⁶.
- 4) Actúa como un potente estimulador de la actividad mitótica de las células musculares lisas, así como también promueve a la aterogénesis ^{6,7}.
- 5) Favorece la oxidación de colesterol LDL, junto con la acción de la tiolactona, forman agregados que son captados por macrófagos de la íntima, lo que llaman las "células espumosas", dentro de la placa ateromatosa ⁷.

Una gran cantidad de estudios demuestran consistentemente que la hiperhomocisteinemia ($> 10\mu\text{mol/L}$) es un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad vascular ⁸⁻¹⁰. En pacientes con aterosclerosis prematura se relacionó a la hiperhomocisteinemia con un 30% de casos estudiados. En enfermedad vascular cerebral se observó una asociación del 42% con hiperhomocisteinemia. En enfermedad vascular coronaria dicha relación se encontró en un 30% y en pacientes con enfermedad vascular periférica se relacionó en 28% de los casos con hiperhomocisteinemia ⁷⁻¹¹.

Los errores congénitos del metabolismo de la homocisteína son las principales causas de su aumento. Se han propuesto otros factores que incrementan los niveles de homocisteína sérica: Edad >60 años, sexo masculino, presencia de creatinina sérica elevada, deficiencias vitamínicas de ácido fólico y complejo B, psoriasis severa, cáncer de páncreas, ovario, mama y leucemia linfoblástica; fármacos como metotrexato, fenitoina, óxido nítrico y carbamacepina ¹¹⁻¹⁵.

A la fecha actual no existen estudios en los que relacionen niveles elevados de homocisteína (hiperhomocisteinemia) en la arteritis de Takayasu, y menos aún si existe participación alguna de este aminoácido en su etiopatogenia.

Con estos antecedentes realizamos el siguiente trabajo cuyo objetivo fue determinar niveles séricos de homocisteína en pacientes con arteritis de Takayasu, como un reporte preliminar, vistos en el servicio de Reumatología de Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Existen niveles séricos elevados de homocisteína, como agente de lesión vascular, en pacientes con Arteritis de Takayasu ?

OBJETIVO.

Determinar niveles séricos de homocisteína en pacientes con arteritis de Takayasu, como un posible marcador de daño vascular, atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

PACIENTES Y MÉTODO.

DISEÑO:

Estudio descriptivo y transversal.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

- * Variable Independiente: Arteritis de Takayasu.
- * Variable dependiente: Homocisteína sérica.
- * Variables de confusión:
 - Lupus eritematoso sistémico.
 - Poliarteritis nodosa.
 - Arteritis de células gigantes.
 - Coartación de la aorta.
 - Hipertensión arterial.
 - Angina de pecho.
 - Infarto del miocardio.

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE VARIABLES.

VARIABLE INDEPENDIENTE.

* Arteritis de Takayasu:

Enfermedad inflamatoria crónica inespecífica de la aorta y sus principales ramas. La clasificamos como ACTIVA- INACTIVA.

Activa: Con síntomas y signos persistentes relacionados a estenosis vascular, incluye angiodinia, oclusiones vasculares, oclusión vascular de novo, eritema nodoso, eritema indurado, fiebre, artralgias, artritis, pérdida ponderal. Variable cualitativa con escala de medición nominal SI / NO.

Inactiva: Paciente asintomático y sin criterios de actividad. Variable cualitativa con escala de medición nominal SI / NO.

VARIABLE DEPENDIENTE.

* Homocisteína sérica:

Variable cuantitativa continua con escala de medición: POSITIVO- NEGATIVO.

Positivo: Mayor al rango superior considerado como normal 5-10 $\mu\text{mol/L}$.

Negativo: Detección de rangos normales de homocisteína sérica.

VARIABLES DE CONFUSIÓN.

Consideradas como variables cualitativas con escala de medición nominal SI / NO.

** Lupus eritematoso sistémico:

Enfermedad inflamatoria multisistémica de etiología desconocida con alteración inmunológica que incrementa la producción de autoanticuerpos.

** Poliarteritis nodosa:

Vasculitis de medianos vasos en el que se involucra piel, riñón, nervios periféricos, intestinos o músculos con presencia de síntomas constitucionales.

**** Arteritis de células gigantes:**

Llamada también arteritis temporal, se caracteriza por síntomas constitucionales, dolor en articulación temporomaxilar, claudicación temporal, cefalea de nuevo inicio.

**** Hipertensión arterial:**

Cifras de tensión arterial sistólica o diastólica mayor ó iguales 140/90 respectivamente y que permanecen constantes y sin respuesta adecuada a tratamiento.

**** Coartación aórtica:**

Anomalia congénita del arco aórtico por estrechamiento vascular proximal o distal al tronco braquiocefálico. Común en el paciente joven con hipertensión arterial.

**** Infarto de miocardio:**

Necrosis del miocardio por interrupción del flujo sanguíneo al área afectada.

**** Angina:**

Dentro del ámbito de la Cardiopatía isquémica, es el desequilibrio entre el aporte de oxígeno celular por el flujo sanguíneo al quedar interrumpido y la demanda de la célula miocárdica para el oxígeno aportado. Se manifiesta por dolor torácico en relación al esfuerzo o al reposo.

SELECCIÓN DE PACIENTES.

Criterios de Selección empleados.

INCLUSIÓN:

- Edades > a 16 años.
- Ambos géneros.
- Diagnóstico de arteritis de Takayasu ¹⁶.
- Serología VIH, VHB, VHC negativos.
- Con expediente clínico completo.

NO INCLUSIÓN:

- Tratamiento con Metotrexato.
- Embarazo.
- Enfermedad reumatológica previa al diagnóstico de arteritis Takayasu.

EXCLUSIÓN:

- Solicitud del paciente de ser excluido del estudio.
- Pacientes con irregularidad en su consulta de Reumatología.

PROCEDIMIENTOS.

Realizamos la selección de pacientes vistos en la consulta externa de Reumatología, de acuerdo con los criterios de inclusión ya referidos. Los pacientes dieron consentimiento por escrito para su participación en el protocolo de investigación, de acuerdo a las consideraciones éticas establecidas y a las normas de procedimientos en el área de investigación emitidas por la Ley General de Salud vigentes.

Una vez realizada la inclusión de pacientes, elaboramos una historia clínica completa que incluyó los parámetros considerados como criterios de actividad clínica para arteritis de Takayasu; se incluyeron datos topográficos, estudios de gabinete en sus antecedentes y que se encontraban registrados en sus respectivos expedientes clínicos.

A todos los pacientes se les tomó una muestra de sangre en ayunas, 6 ml para determinación de homocisteína sérica. Dicha muestra se colocó en hielo para su transporte y se separó el plasma en las primeras dos horas de tomada la muestra. La técnica de determinación fue por ELISA de micropartículas. Realizamos el llenado de hoja de datos y analizamos los resultados. A la par esta determinación, se realizaron determinaciones de VSG, PCR como medida indirecta de actividad de la enfermedad, así como determinación de folatos séricos, para valorar estado de aporte y evitar sesgos. Todas las pacientes contaban con estudios de TC cráneo, SPECT cerebral, Doppler cervical, transcraneal, gammagrafía cardíaca con Talio, Resonancia Magnética Cerebral.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Realizamos con todos los datos recopilados estadística descriptiva para variables cuantitativas, cálculo de media y desviación estándar. Para variables cualitativas con escala nominal se calcularon proporciones. Para correlacionar valores obtenidos empleamos X^2 por tablas cruzadas, considerando valor $p < 0.05$ como significativo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

- a) Diseño de protocolo y aprobación tomó un tiempo de mes y medio.
- b) Captación de pacientes, recolección de datos y toma de muestras llevó un tiempo de tres meses a partir de la fecha de su aprobación.
- c) Análisis estadístico de los resultados, llevó un tiempo de dos meses finalizada la fase b.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

- **Humanos:** Médicos adscritos y un residente del departamento de Reumatología.
- **Materiales:** Consultorios, reactivos para análisis clínicos, jeringas, tubos ensayo, agujas, material de curación, papelería y equipo de computación.
- **Financieros:** Se emplearon los recursos propios para la atención médica del Departamento de Reumatología Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, IMSS. Los reactivos se manejaron en el Laboratorio de Investigación de Enfermedades Autoinmunes, dependientes de la Coordinación de Investigación Médica del IMSS.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Se obtuvo el consentimiento del paciente o tutor legal, lo que fue debidamente documentado por escrito sobre el conocimiento y participación en el protocolo de investigación de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki 1975, enmendada en 1983 así como a las normas de Buena Práctica Clínica (EC Good Clinical Practices).

RESULTADOS.

Evaluamos un total de 15 pacientes, todas del sexo femenino, con edad promedio 38.8 ± 10.2 años (XDE). La duración de la enfermedad, desde su diagnóstico fue 12.07 ± 7.85 años. En seis de 15 pacientes tuvieron tratamiento con prednisona (10-30mg/d), sin embargo todas las pacientes tenían dosis acumulada de prednisona 38.92 ± 28.8 g. La angiografía (Clasificación Ishikawa-Nasu) clasificó a las pacientes como: Tipo III, 10 pacientes (66.7%), tipo I: 3 pacientes (20%), tipo II: 2 pacientes (13.3%). Ninguna de las pacientes tuvo factores de riesgo para enfermedad vascular cerebral ni cardiopatía isquémica, igualmente no tenían enfermedad reumatológica previa al diagnóstico de arteritis de Takayasu. Tabla I.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en las pacientes fueron: Angiodinia y soplos en 8 pacientes (53.3%), claudicación en miembros torácicos o pélvicos en 4 pacientes (26.7%), mareo en 5 pacientes (33%), mialgias en un paciente (6.7%). En cinco pacientes se detectó hipertensión arterial (33%). Tabla II.

La evaluación final reportó vasculitis activa en 2 pacientes (13.3%), el resto de la pacientes se consideraron inactivas (86.7%). Tabla I.

VALORES DE HOMOCISTEINA SÉRICA.

Se detectó hiperhomocisteinemia en cuatro pacientes (29%), en dos de ellas se les consideró clínicamente activas; con una media de 18.2 $\mu\text{mol/L}$ con rango entre 13-26 $\mu\text{mol/L}$. En el grupo control se detectó una sola paciente (7%) con nivel de 11 $\mu\text{mol/L}$. La homocisteina sérica se determinó en el grupo estudiado con media 9.6 \pm 6 $\mu\text{mol/L}$, en el grupo control 5.6 \pm 3.2 $\mu\text{mol/L}$. Tabla III.

VALORES DE LABORATORIO Y GABINETE.

La VSG se determinó con una media 24.33 \pm 10.9 mm/hr; la proteína C reactiva tuvo una media de 0.62 \pm 0.57 mg; para el nivel de folatos séricos determinada, la media fue 2.84 \pm 2 ng/dl.

Los estudios de gabinete que mostraron alteraciones fueron los siguientes: Doppler cervical reportó alteraciones en 86.7% de casos. El SPECT cerebral las reportó en 66.7% de las pacientes. La Resonancia magnética reportó alteraciones en 46.7% de los casos. El resto de los estudios realizados no documentaron alteraciones.

Se confrontaron los resultados de hiperhomocisteinemia y actividad clínica con los resultados de laboratorio y gabinete:

La hiperhomocisteinemia confrontada con la actividad clínica mostró una $p= 0.12$. Igualmente la hiperhomocisteinemia confrontada con el valor de folatos séricos tuvieron una $p= 0.029$. Con la VSG, al confrontarla con la actividad clínica obtuvimos una $p=0.002$, no así con la proteína C reactiva ya que no obtuvimos diferencias significativas ($p=0.63$).

Tabla V.

Al confrontar los valores de homocisteina y la actividad clínica con los valores del SPECT, Doppler cervical y Resonancia magnética no obtuvimos significancia estadística, sin embargo al confrontar el reporte de SPECT con Resonancia magnética obtuvimos una $p=0.010$ significativa. Tabla V.

Cuatro pacientes con hiperhomocisteinemia tuvieron alteración en el reporte del SPECT cerebral: Dos pacientes inactivas con hiperhomocisteinemia documentaron isquemia cerebral. Las dos pacientes activas documentaron infarto cerebral corroborado con Resonancia magnética. Tabla IV, V.

DISCUSIÓN.

Ha sido creciente el interés de estudiar la participación del metabolismo alterado de la metionina en la aterosclerosis y lesión vascular en los últimos diez años.

La homocisteína es el aminoácido sulfurado involucrado en estos mecanismos de lesión vascular, más específicamente, cuando los niveles sanguíneos exceden los 10 $\mu\text{mol/L}$.

Sorprende el conocer que existían desde la década de los 60's estudios de aterosclerosis e inflamación, sin embargo no es sino hasta 1987 por trabajos de Wilcox, Scott y colaboradores que se retoma este tema⁴, y ya en el ámbito de la arteritis de Takayasu, Numano recientemente propone que la inflamación crónica tienen una participación fundamental en el desarrollo de aterosclerosis y lesión vascular, esto es: Se desencadena la cascada inflamatoria, modulada por citocinas (IL-1 β , IL-6, TNF α), quimiocinas y moléculas de adhesión (MCP-1, RANTES, ICAM-1, VCAM-1), que favorecen la activación, migración y reclutamiento de macrófagos y linfocitos (CD4 principalmente) lesionando la adventicia y comprometiendo la túnica media, la cual responderá con proliferación de células musculares lisas, fibrosis, infiltración de mononucleares transformados y componentes de ateroma, de ahí que se haya encontrado una asociación fuerte entre el grado de afección de la adventicia con lesiones de ateroma^{17,18}. En dichos estudios no se mencionó nada sobre la influencia de hiperhomocisteinemia en este tipo de lesión vascular.

Nuestro trabajo demostró hiperhomocisteinemia en pacientes con arteritis de Takayasu, en una proporción muy similar a lo reportado por Selhub, Bostom y Welch al asociar hiperhomocisteinemia con enfermedad vascular periférica y aterosclerosis⁷⁻¹⁵.

Reconocemos que nuestra muestra fue pequeña e incluso pudiera considerarse en el momento poco representativa, sin embargo tiene datos interesantes. Ninguna de nuestras pacientes tuvo factores de riesgo para cardiopatía isquémica o enfermedad vascular cerebral para asociarlos con los reportes de SPECT y RM que fueron evidentes para lesión cerebral. Otro punto interesante es que en todas las pacientes la media de colesterol sérico (Componente importante en la formación de placa de ateroma y lesión vascular mediada por hiperhomocisteinemia) lo obtuvimos en valores normales, situación que pone en controversia la influencia del corticoesteroide (dosis acumulada de prednisona en nuestras pacientes, media 38.9g) en la alteración del perfil de lípidos.

Aún en las pacientes inactivas detectamos hiperhomocisteinemia, con niveles de folatos muy bajos, independientemente del estado de aporte nutricional de nuestras pacientes. Quizá no solamente una deficiencia vitamínica estuviera relacionada con esas pacientes (Hasta un 10% de casos con hiperhomocisteinemia están asociados a deficiencias de enzimas).

En nuestro entendimiento, consideramos que este es el primer reporte de hiperhomocisteinemia en pacientes con arteritis de Takayasu. No podemos concluir hasta el momento que la hiperhomocisteinemia sea un factor de daño endotelial y vascular. Será necesario un diseño de estudio prospectivo empleando un análisis de regresión variable y un mayor número de pacientes.

Así también comentamos que no fue el propósito de este trabajo quitarle lugar al tratamiento con esteroides e inmunosupresores en la arteritis de Takayasu, pero de concretarse en el futuro el estudio propuesto e investigar si tiene impacto el tratamiento con antioxidantes (Vitamina C, E, ácido fólico) en la reducción de riesgo de lesión vascular, como ya se ha reportado en estudios de Inducción de hiperhomocisteinemia^{11,15}, a la par de la terapia con esteroides e inmunosupresores podremos lograr dos puntos básicos: Disminuir la progresión de daño vascular, y subsecuentemente el pronóstico de la enfermedad y segundo, conocer más a fondo un mecanismo patogénico en esta compleja y rara enfermedad.

CONCLUSIÓN.

Demostramos hiperhomocisteinemia en un 29% de nuestras pacientes con arteritis de Takayasu, y con evidencia de isquemia e infarto cerebral subclínicos documentados por SPECT y RM cerebrales.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Hoffman G. Takayasu arteritis: Lessons from the American National Institutes of Health experience. *Int J Cardiol* 1996;54 (Suppl): S 99-102.
2. Kerr G, Hallahan CW, Giordano J, Leavit R, Fauci A, Rotten M. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29.
3. Sharma BK, Sagar JS. Systemic manifestations of Takayasu arteritis: The expanding spectrum. *Int J Cardiol* 1996;54 (Suppl): S 149-54.
4. Wilcox JN, Scott NA. Potential role of the adventitia in arteritis and atherosclerosis. *Int J Cardiol* 1996;54 (Suppl): S 21-35.
5. Klippel JH. *Rheumatology*. Ed 2nd. 1998;7.25:1-4.
6. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:517-27.
7. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
8. Bostom AG, Selhub J. Homocysteine and arteriosclerosis. Subclinical and clinical disease associations. *Circulation* 1999;99:2361-63.
9. Kuller LH, Evans RW. Homocysteine, vitamins and cardiovascular disease. *Circulation* 1998;98:196-99.
10. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease: *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.

11. Nappo F, De Rosa N, Marfella R, De Lucia D, Ingrosso D, Perna AF, Farzati B. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. *JAMA* 1999;281:2113-18.
12. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn G, Motulsky A. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk for vascular disease. *JAMA* 1995;274:1049-57.
13. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg Y. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-98.
14. Selhub J, Jacques PF, Bostom A, D'Agostino RB, Wilson PW, Nelanger A, O'Leary D et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 1995;332:286-91.
15. Kanani P, Sinkey Ch, Browning RL, Allaman M, Knapp H, Haynes W. Role of oxidants stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocist(e)inemia in humans. *Circulation* 1999;100:1161-68.
16. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996;54 (Suppl): S 141-47.
17. Numano F, Kishi Y, Tanaka A, Ohkawara M, Kakuta T, Kobayashi Y. Inflammation and atherosclerosis: Atherosclerotic lesions in Takayasu arteritis. *Ann NY Acad Sciences* 2000;902:65-76.
18. Numano F. Vasculitis and atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2000;75(Suppl 1):S1-S8.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

TABLA I
Características clínicas de las pacientes

Sexo femenino (%)	15 (100%)
Edad, años (XDE)	38.8 ± 10.2
Duración de la enfermedad	12.07 ± 7.85
Tratamiento con PDN N (%)	6 (40)
Dosis Acumulada de PDN (gr)	38.92 ± 28.8
Clasificación Angiográfica	(%)
Tipo III	66.7
Tipo I	20
Tipo II	13.3
Actividad Clínica	N (%)
Activas	2 (13.3)
Inactivas	13 (86.7)

La tabla muestra todas las características clínicas mostradas por las pacientes en el estudio. Se confrontaron con pacientes sanas de edad igual. La clasificación angiográfica está basada a la propuesta por Ishikawa-Nasu.

TABLA II**Manifestaciones clínicas reportadas con más frecuencia**

MANIFESTACIONES CLINICAS	N (%)
Carotidinia	8 (53.3)
Soplos	8 (53.3)
Mareo	5 (33)
Claudicación	4 (29)
Angina postprandial	1 (6.7)

La tabla muestra la frecuencia más importante de los síntomas detectados, otros como mialgias, artralgias, cefalea fueron considerados en la evaluación como inespecíficos en la actividad clínica.

TABLA III

Hiperhomocisteinemia en las pacientes estudiadas

Homocisteína Sérica	Mayor a 10 μ mol/L N (%)	Nivel (μ mol/L)
Pacientes N= 15	4 (29)	13 – 26
Controles N= 15	1 (7)	11

Esta tabla muestra en general los valores detectados de homocisteína sérica tanto en pacientes como controles. Dos de las pacientes con hiperhomocisteinemia estaban activas.

TABLA IV

Pacientes con hiperhomocisteinemia

N #	Edad (años)	Nivel Hcy* (μ mol/L)	SPECT Cerebral
3	39	18.2	Isquemia frontal izquierda y núcleos basales
7	33	14	Isquemia fronto-temporal derecha y occipital bilateral
8**	42	16	Infarto fronto-temporal derecho
15**	40	26	Enfermedad multiinfarto

La tabla muestra en detalle los resultados de las pacientes con hiperhomocisteinemia y los hallazgos del SPECT cerebral. () Homocisteinemia. (**) Pacientes clínicamente activas. Las lesiones se corroboraron con Resonancia magnética.*

TABLA V

Correlación entre valores alterados en el estudio

	Hcy Normal (%)	Hcy Alta (%)	p	VSG elevada (%)	p	PCR elevada (%)	p
Actividad	-	15.5	0.012	20	0.002	13	0.063
Inactiva	71	13.5	-	-	-	-	-
Folatos bajos	-	29	0.029	-	-	-	-
SPECT anormal*	40	29	0.099	20	0.171	33	0.264

La tabla muestra los valores alterados más destacados en el estudio, confrontados por tablas cruzadas, empleando χ^2 con $p < 0.05$ considerada significativa. Se muestran los porcentajes de los pacientes. () Al correlacionarlo con Resonancia magnética se obtuvo $p=0.010$ y con el doppler cervical la $p=0.171$.*

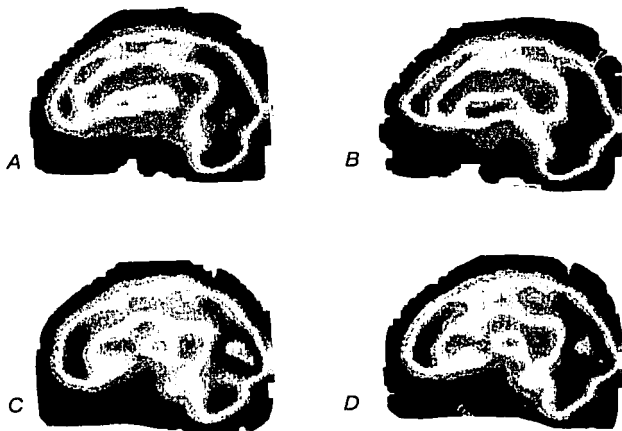


Figura 1. Estas imágenes muestran el rastreo del SPECT cerebral en las cuatro pacientes con hiperhomocisteinemia. Se observa en el panel superior (A, B) las zonas de isquemia frontal (exclusión del color rojo). En el panel inferior (C, D) además de las zonas de isquemia se observa zonas de infarto (zonas blancas). Cortes sagitales con ángulo de rotación 360°.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN