

11262



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS
Y ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD
SEDE SUR

¿LA ARTERITIS DE TAKAYASU COMPARTE GENES Y EPITOPES DEL
HLA CLASE I DEL MHC CON LOS PACIENTES CON MICOBACTERIOSIS?
ESTUDIO EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS. ANALISIS
MOLECULAR DEL POLIMORFISMO DE HLA CLASE I DEL MHC



T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS
P R E S E N T A
DRA. MARIA ELENA SOTO LOPEZ



TUTOR: DR. PEDRO A. REYES LOPEZ
DIRECTOR DE INVESTIGACION
COTUTOR: DR. GILBERTO VARGAS
INVESTIGADOR TITULAR "C"



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Esta tesis la dedico a mis hijos Melina y David.

Ambos son la razón de mi vida y motivan mi deseo de alcanzar metas que parecieran no posibles, siempre he querido dejar mi mejor ejemplo, como humanos no somos perfectos, pido una disculpa por lo que no pude hacer bien sin embargo quiero decirles, que aunque nos equivoquemos y todo vaya mal, siempre habrá un tiempo para mejorar si así lo queremos y es nuestro esfuerzo lo que nos permite perfeccionarlo

A mi tutor.

Dr. Pedro A Reyes López

El representa para mí un ejemplo a seguir.
gracias por su paciencia.

A mis maestros.

Dra. Florencia Vargas Vorackova

Dr. Juan Calva Mercado

Ambos siempre dispuestos a ofrecer lo mejor de si mismos y a quienes admiro mucho.

A mi amigo Abraham.

Pocos amigos logra uno conseguir en la vida, cuando uno los tiene vale la pena conservarlos y agradecerles su apoyo, que en el caso de el ha sido incondicional.

A Edith Álvarez y Marilú Hernández Gracias por apoyarme.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Dra. Ma. Elena

Soto Lopez

FECHA: 10-06-04

FIRMA: JML

INDICE

	Página
Introducción	1
Consideraciones Generales	1-3
Antecedentes.....	3-12
Justificación.....	13
Objetivos.....	13
Pregunta de Investigación.....	13
Hipótesis.....	13
Marco referencial.....	14
Diseño.....	14
Modelo conceptual	15
Calendarización	16
Análisis Estadístico	16
Muestra y tamaño de muestra.....	17
Etica	17
Variables Operacionales.....	18-24
Material y Métodos	25-26
Criterios de inclusión.....	25
Criterios de exclusión.....	26
Método	26-27
Mediciones.....	27
Resultados primera parte.....	28-29
Resultados segunda parte.....	29-34
Análisis.....	34-35
Discusión.....	36-39

Tablas	40-60
Figuras	61-69
Bibliografía.....	70-84
Glosario.....	85-86

¿LA ARTERITIS DE TAKAYASU COMPARTE GENES Y EPITOPES DEL HLA CLASE I DEL MHC CON LOS PACIENTES CON MICOBACTERIOSIS? . ESTUDIO EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS.

ANALISIS MOLECULAR DEL POLIMORFISMO DEL HLA CLASE I MHC

INTRODUCCION

Las vasculitis primarias son enfermedades raras, con expresión clínica pleomórfica, de etiología desconocida su manejo actual es tan incompleto que se les ha calificado de intratables.

Algunas vasculitis primarias afectan grandes arterias. En México la arteritis mas común, relativamente, parece ser la arteritis inespecífica llamada de Takayasu.¹

Con frecuencia se opina que la arteritis de Takayasu (AT) "guarda relación con la tuberculosis", opinión sustentada en anécdotas, observaciones aisladas de tuberculosis coincidental con arteritis o del efecto de tratamiento antifímico sobre una arteritis establecida; también se menciona la respuesta de hipersensibilidad tardía a las pruebas cutáneas comunes (Mantoux/PPD) en pacientes con AT, sin que exista un grupo de comparación definido y aceptable o bien se refiere la similitud superficial de las lesiones en una y otra enfermedad, señalando que en ambas hay infiltrado mononuclear dominante y/o granulomas, sin mayor precisión.²⁻⁶

En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez se estudia la AT desde 1956, cuenta con un grupo de pacientes y recibe aproximadamente unos 10 nuevos casos al año. Se han hecho observaciones que muestran que hay características moleculares en las proteínas codificadas por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad, (MHC) compartidas en 9 de cada 10 sujetos con AT. Creemos que existen las condiciones para estudiar si tales biomarcadores se encuentran en las enfermedades causadas por micobacterias mas frecuentes y accesibles.

Este estudio que tal vez podría contribuir a aclarar la pretendida relación entre infección con micobacterias y el desarrollo de esta vasculitis primaria.

ARTERITIS DE TAKAYASU. CONSIDERACIONES GENERALES.

Arteritis de Takayasu (AT) es una enfermedad crónica inflamatoria y progresiva, el principal órgano blanco son las arterias elásticas, la aorta y sus ramas principales en la circulación mayor y la pulmonar y sus ramas en la circulación menor aunque también se han descrito compromiso en arterias medianas y de menor calibre como una consecuencia del compromiso del vaso que les da origen como es el caso de las coronarias, intracraneales y renales⁷⁻¹²

La afección arterial tiene relación con los síntomas y hallazgos clínicos como ausencia de pulsos, alteraciones visuales, cerebrales, muchos síndromes cardiacos tales como regurgitación aórtica, falla cardiaca congestiva y formación de aneurismas.

Su etiología es aun desconocida, hay predominio en mujeres jóvenes, de piel no blanca y la relación F:M en distintas series oscila entre 30:1 y 1.2:1, en México la relación F:M es de 6:1 se sabe actualmente que su distribución es mundial,¹³⁻¹⁵ en el condado de Olmsted, Minnesota se calculó una incidencia de 1.2 casos / millón de habitantes/ año¹⁴ hay datos que sugieren que podría ser más común que otras vasculitis en México.¹

En Occidente los primeros casos tal vez fueron reportados por Morgagni en 1761, Davy en 1839 y Savory en 1856¹⁶. En Japón se publicó en 1830 un libro, el Kituo Idan del médico tradicional Rokushu Yamamoto que señala casos de una enfermedad que puede ser arteritis. En 1908, también en Japón, Mikito Takayasu oftalmólogo, describió una inusual anastomosis peripapilar en una mujer joven¹⁷ sin identificar la enfermedad, pero otros, Onishi y Kagoshima,¹⁸ señalaron que en tales casos había ausencia de pulsos. En 1951, Shimizu y Sano reportaron, en la literatura occidental, la primera serie de casos y le llamaron " enfermedad sin pulsos"¹⁹ mas tarde en 1954 es nombrada "Enfermedad de Takayasu" por Caccamise y Okuda²⁰ y con este nombre es conocida mundialmente.

El curso clínico de la enfermedad es muy variable, con progresión muy lenta y en algunos casos puede haber remisión espontánea.

La enfermedad parece tener dos fases: una temprana que se caracteriza por un proceso inflamatorio y otra fase crónica que es caracterizada por oclusión vascular,²¹⁻²² sin embargo se ha mencionado la sobreposición de ambas fases.

Enfermedad de jóvenes, tal vez se inicia en la infancia o en la adolescencia y no es reconocida oportunamente diagnóstico habitual se establece ante una mujer joven, casi siempre no caucásica, con un cuadro complejo. Puede haber solo manifestaciones por defectos en la circulación periférica o al SNC, pero también puede haber manifestaciones de inflamación y en los síntomas generales como fatiga, pérdida de peso, febrícula, fiebre donde ocurren signos definidos de oclusión vascular como son ausencia de pulsos y diferencia de presión arterial entre los brazos > 10 mm Hg.

A nivel vascular existe ausencia de pulsos carotídeo, axilar braquial, radial, los más comunes. Soplos a nivel de aorta y abdomen y mareo hipertensión arterial sistémica: claudicación y dolor de la arteria afectada(angiodinia) puede haber fenómeno de Raynaud.

En ojos puede haber desde conjuntivitis y lesiones corneales hasta alteraciones en fondo de ojo en la cámara posterior más que en la anterior y los cambios observados son angiorretinopatía hipertensiva más que por hipoxia o isquemia y más raro aún la presencia de anastomosis arteriovenosas.

En cuanto a síntomas cardiovasculares podemos encontrar: disnea, palpitaciones falla cardíaca congestiva, angina, pericarditis; musculoesqueléticos: mialgia artralgia son frecuentes. En la piel puede haber eritema nodoso o paniculitis.Los problemas vasculares oclusivos generalmente correlacionan con el sitio afectado. EL SNC es afectado con frecuencia, hay mareo al mirar hacia arriba, vértigo postural, síncope parestesias.

La evaluación clínica para su clasificación y diagnóstico ha sido propuesta por algunos autores²³⁻²⁵

Los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (Tabla I) señalan que presencia de tres o más criterios tiene una sensibilidad del 90.5% y especificidad de 97.8% .

La clasificación angiográfica para la Arteritis de Takayasu que se ha utilizado para clasificar a nuestros pacientes en este estudio es la de Numano.²⁶ Fig.1

- **Tipo I** Comprende lesiones en las ramas del arco aórtico.
 - **Tipo IIa** Involucra la aorta ascendente, el arco aórtico y sus ramas.
 - **Tipo IIb** Las lesiones de IIa además de la aorta descendente.
 - **Tipo III** Las lesiones se localizan en aorta descendente, la abdominal y/o arterias renales.
 - **Tipo IV** Únicamente vemos lesiones en la aorta abdominal y/o arterias renales.
 - **Tipo V** Las Lesiones son extensas : aorta en su totalidad así como sus ramas
- Además cuando nosotros encontramos alteraciones en las arterias coronarias o en la pulmonar a la clasificación anterior se suma:

C= Involucro de arteria coronaria.

P= Involucro de arteria pulmonar.

La panaortografía es diagnóstica. Los sitios más comunes de involucro arterial son la aorta ascendente y descendente las subclavias, arteria carótida y renal la aorta con oclusión parcial o completa, irregularidad en el trayecto de los vasos y en algunos casos se ha reportado la presencia de aneurismas

Actualmente nuevos métodos de estudio como el doppler cervical y transcraneal, gamagrafía perfusoria cardiopulmonar y renal, resonancia magnética²⁷⁻²⁸ angiorresonancia, tomografía computada²⁹⁻³⁰ y helicoidal están en proceso de evaluación. Pueden apoyar mas al clinico en el diagnóstico algunos de ellos tienen ventajas sobre la angiografía ya que en su mayoría son estudios no invasivos y ofrecen mayor seguridad.

La resonancia magnética ha mostrado utilidad para visualizar trombos murales y engrosamiento de la pared, pero tiene incapacidad para evaluar vasos del arco aórtico y sus ramas, lo cual la hace menos factible para clasificar extensión de la enfermedad. Sin embargo todos estos métodos pueden ser utilizados en el seguimiento de la enfermedad en algunos casos selectos.

El curso de la enfermedad es variable, algunos remiten con tratamiento, hay morbilidad en los pacientes no tratados generalmente por falla renal, accidentes cerebrovasculares, falla cardiaca congestiva o infarto agudo del miocardio estas complicaciones pueden llevar a la muerte.

Algunas características clínicas han sido consideradas predictoras de mortalidad como la hipertensión arterial sistémica severa, insuficiencia valvular aórtica y formación de aneurismas.²¹⁻²²

La terapia principal es con esteroides orales, y aunque no hay estudios controlados se ha encontrado que resuelven los síntomas, reaparece la pulsación arterial y el retardo en progresión de la enfermedad vascular.^{13,14,21,31} En aquellos que no responden a esteroides se ha utilizado la terapia citotóxica con metotrexato, azatioprina o ciclofosfamida y hay observaciones recientes que sugieren que el metotrexato podría modificar de la enfermedad.¹³⁻³²

En pacientes con oclusión vascular irreversible, la angioplastia trasluminal³²⁻³⁵, y el uso de "stent", han mostrado ser útiles³⁶⁻⁴⁰ sin embargo, puede haber aneurismas con falsa anastomosis y la oclusión postangioplastia/Stent de los vasos involucrados puede complicar los procedimientos.

ETIOPATOGENIA

Hay evidencia circunstancial de mecanismos inmunes celulares y humorales involucrados, los hallazgos histológicos apoyan principalmente un proceso mediado por células citotóxicas. Se han demostrado células "natural killer" y células citotóxicas y la presencia de linfocitos con receptor $\gamma\delta$ y la expresión de proteínas de choque térmico de 65 Kda y moléculas MHC I y II en la pared aórtica de pacientes con AT.⁴¹

Se ha encontrado que los linfocitos de sangre periférica en los casos de AT expresan moléculas del antígeno principal de histocompatibilidad de clase II DR y CD45RO que marca células comprometidas y usan con preferencia ciertos segmentos V de las cadenas α y β del receptor T.⁴²

La posibilidad de un mecanismo humoral ha sido sugerida por la presencia de hipergamaglobulinemia, conocida desde hace 40 años en el 75% de los casos activos y en el 30% de los inactivos.

Hallazgos ocasionales de anticuerpos, anti célula endotelial y antiaorta, factor reumatoide y complejos inmunes, se han descrito sin confirmar.⁴³⁻⁴⁴

Sin embargo los anticuerpos no-órgano específicos como es el factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares, anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)⁴⁵ anticardioplipina y anti B₂ glicoproteína-1, y pruebas de VDRL falso positivo son generalmente negativos.

En 1967 se informo la presencia de anticuerpos antiaorta en 5/7 pacientes pero estudios posteriores no confirmaron el hallazgo, y aunque Dinghra en 1998 demostró la presencia de anticuerpos antiaorta y hubo una caída del título de éstos al tratar el antígeno con colagenasas⁴⁶, la observación no fue reproducible mas tarde por otros autores.⁴⁷

En 1996 Eichhorn en 18 de 19 pacientes encontró anticuerpos contra células endoteliales⁴³. Otros autores han encontrado, recientemente que los anticuerpo antiendotelio se relacionan con mecanismos de daño dependientes de complemento y/o citotoxicidad dependiente de

anticuerpo (ADCC)⁴⁸ Se ha especulado que es posible que dichos anticuerpos se generen después de que se estableció el daño arterial y representen un epifenómeno.

También cabe la posibilidad de que el anticuerpo antiendotelio induzca cambios funcionales sin expresión anatómica y favorezca vasculitis. Además, dado que el endotelio no se limita a la íntima en contacto con la luz vascular sino que hay endotelio en los vasos que forman la vasa vasorum, ahí podría localizarse el primer evento patogénico en la AT, que así vista, sería una vasculitis de vasos menores que afecta a las grandes arterias siendo esas el órgano blanco.

También es reciente la identificación de anticuerpo anti-anexina V en sujetos con AT, pero estas observaciones no han sido confirmadas.⁴⁹

PATOLOGIA

La patología de la AT se encuentra localizada en el espesor del vaso en la adventicia y en la media dominan las lesiones con infiltración mononuclear y granulomas mal definidos, la íntima (el endotelio) suele ser normal por mucho tiempo, hasta que la arteriosclerosis modifica esa situación. Es posible que las células inmunoinflamatorias que conforman las lesiones migren a la media y a la adventicia desde la vasa vasorum de la pared en atención a un gradiente establecido entre la luz de la vasa vasorum y el espesor del tejido, atraídas por quimotácticos, tal vez antígenos aun no determinados.⁵⁰

Hasta ahora no se conoce una causa específica de las lesiones en arteritis de Takayasu. No hay una relación conocida con estado socioeconómico, exposición ocupacional ni factores ambientales, la predilección por mujeres jóvenes hizo que se considerara posible la participación de hormonas sexuales pero los estudios a la fecha no son ni siquiera sugestivos y cabe señalar que las enfermas tienen fertilidad normal.

INMUNOGENETICA

La etnicidad, distribución geográfica, agregación familiar y la coincidencia con enfermedades inflamatorias que han mostrado relación con factores hereditarios hicieron suponer que se podría identificar a marcadores genéticamente controlados en enfermos con AT.

Los primeros estudios sobre la distribución del grupo sanguíneo no fueron concluyentes al disponer de métodos serológicos para estudiar el Complejo Principal de Histocompatibilidad (CPH) se informó de una asociación con productos de genes de Clase I, del locus B preferentemente, pero esa asociación mostró variación étnica.

EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD.

El Complejo Mayor principal de Histocompatibilidad (MHC) comprende una serie de genes cercanos relacionados cuyos productos están comprometidos con la regulación de la respuesta inmune

El MHC es polimórfico, esto es el DNA en algunos genes varía en la secuencia de bases y esa secuencia variante representa un alelo. Diferentes alelos pueden ocupar un locus esto explica el polimorfismo, estos genes polimórficos son heredados de manera mendeliana codominante; esto permite que sean usados como marcadores genéticos en el estudio de enfermedades, la caracterización de la estructura genética de poblaciones y en la selección de individuos candidatos como donadores para ciertos trasplantes.

El MHC se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma seis humano, en la porción distal de la banda p21.3. Este sistema se ha dividido en tres grupos o clases basándose en las características estructurales y funcionales de los productos de sus genes. Figura 2

Hacia el telómero, se encuentra la región clase I del MHC, que tiene por lo menos 17 genes relacionados entre sí⁵¹ y que incluye los loci HLA A,B y C.

Hacia el centrómero está la región clase II que se puede dividir en cuatro subregiones (DP, DO/DZ, DQ y DR) cada uno por lo menos con un par de genes α y β .⁵² Dentro de la región Clase II se incluyen los determinantes HLA-Dw, los cuales se determinan por cultivo mixto de linfocitos.⁵³

Entre las regiones clase I y clase II, se encuentra la región Clase III, cuyos genes codifican para los componentes del complemento C2, factor B (fB), C4A y C4B, así como los genes estructurales de la 21-hidroxilasa A y B (21-OHA y 21-OHB)

Dentro del MHC se localizan también otros genes importantes en la respuesta inmune como son los genes del factor de necrosis tumoral α y $-\beta$ (TNF- α y TNF- β) que están entre el HLA-B y la región clase III y los genes para las proteínas de choque térmico HSP70 (HSP70-1, HSP70-2 y HSP70-HOM) situados entre los genes de clase III y del factor de necrosis tumoral α .⁵⁴⁻⁵⁵ Figura 2

DESEQUILIBRIO DE ENLACE Y HAPLOTIPOS EXTENDIDOS.

EL MHC ocupa una región muy pequeña de aproximadamente 3 centimorgans dentro del brazo corto del cromosoma seis. Como resultado de ello, el grado de recombinación entre sus genes es muy pequeño (<3%), por este motivo este grupo de genes se hereda en bloque. La combinación de los alelos de diferentes loci del MHC dentro de un cromosoma es llamada haplotipo, por lo tanto cada individuo posee dos haplotipos, uno heredado del padre y otro de la madre, ese es un genotipo. Los productos de estos genes se expresan de manera mendeliana codominante, por lo que cada individuo posee dos antígenos para cada uno de los genes del HLA y de los genes del complemento.⁵⁶⁻⁵⁸

El elevado polimorfismo de cada uno de los genes del MHC tendría como consecuencia la formación de una gran cantidad de combinaciones entre sus alelos y por lo tanto debería existir una gran cantidad de haplotipos, sin embargo, se ha observado que puede presentarse una distribución no al azar entre los alelos de dos loci diferentes que se encuentran cercanos entre sí, por lo que se presentan combinaciones de alelos con una frecuencia mayor a la esperada, a esto se le conoce como desequilibrio de enlace.

Por ejemplo, la frecuencia del alelo HLA-A1 en caucásicos de Norteamérica es de 0.138 y la del HLA-B8 es 0.090. Si no existe una asociación preferencial entre A1 y B8, la frecuencia del haplotipo A1-B8 sería $0.138 \times 0.090 = 0.0124$. Sin embargo los datos muestran que el valor observado del haplotipo A1-B8 en esta población es de 0.0609. Debido a que existe una diferencia entre el valor observado y esperado, se dice que están en desequilibrio de enlace. Con respecto a los genes del complemento, estos se encuentran dentro de una región muy pequeña, por lo que su fracción de recombinación es muy baja y la distribución de sus alelos no es al azar, debido a esto, los alelos de cada uno de sus genes se encuentran en desequilibrio y pueden ser empleados como un solo marcador genético., el cual ha sido designado como complotipo. Cuando se encuentran todos los alelos de los loci del MHC en desequilibrio se le llama haplotipo extendido y estos haplotipos pueden ser característicos dependiendo de la población que se estudie. El mecanismo por el cual se lleva a cabo este fenómeno se desconoce, sin embargo se piensa que puede ser el resultado de un efecto de fundador o a causa de una disminución en la recombinación dentro del MHC.⁵⁹⁻⁶²

La presencia de haplotipos extendidos puede producir que genes que se encuentran dentro del MHC, ya sean sanos o enfermos se encuentren atrapados dentro de haplotipos específicos y por lo tanto se hereden junto con éstos.

Por ejemplo, la deficiencia de C2 ocurre con una frecuencia elevada en individuos con haplotipo A25, B18 SCQ042 [fB*S, C2*QO (alelo nulo), C4A*4, C4B*2], DR2, y en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita (por deficiencia de 21-OH) se presenta frecuentemente el haplotipo B47, FC91.0, DR7 en caucásicos. Ambos haplotipos son raros en la población normal.^{51,63-66}

HLA Y ENFERMEDAD.

Desde el descubrimiento de que las moléculas HLA sirven como elementos de restricción para el reconocimiento de muchos genes relacionados con procesos patológicos, se pensó que este sistema podría estar relacionado con la predisposición para desarrollar algunas enfermedades. Los avances en el conocimiento de la genética y la biología de las moléculas clase I, II y III han estimulado la investigación en el área de la asociación de enfermedades con alelos de estos genes, especialmente por el papel que tienen en la regulación de la respuesta inmune.

En 1973 se reportó la asociación entre la espondilitis anquilosante y el antígeno HLA-B27, desde entonces se han reportado más de 70 padecimientos asociados con uno o más de los antígenos del MHC ⁶⁶

La correlación con una enfermedad puede ser positiva o negativa; la positiva implica que un alelo predispone a enfermedad, mientras que una negativa sugiere que el alelo HLA puede ser protector, especialmente si tienen un efecto dominante y no se encuentra en individuos afectados en estado heterocigoto con un alelo putativo promotor de enfermedad.

Varias asociaciones entre alelos del MHC y enfermedades cardíológicas han sido reportadas, entre estos tenemos a la Arteritis de Takayasu, Fiebre reumática, Aterosclerosis, Cardiomiopatía hipertrofica e Infarto al miocardio. ⁶⁶⁻⁶⁷ De estas asociaciones, la que más interés ha tenido por el fondo autoinmune del padecimiento y su etiología desconocida es la Arteritis de Takayasu.

HLA Y ARTERITIS DE TAKAYASU

La distribución geográfica de la enfermedad sugiere que existen diferencias étnicas en la susceptibilidad para AT y sus características clínicas ⁶⁸⁻⁶⁹. Varios investigadores han buscado la participación de antígenos de HLA Clase I y II en el desarrollo de la AT. Desde 1978, la asociación entre la AT y genes de HLA ha sido estudiada a nivel serológico. Isoisha y colaboradores fueron los primeros en reportar una asociación positiva entre la presencia de HLA-B52 y AT en pacientes japoneses ¹ la misma asociación se ha reportado en pacientes coreanos y thailandeses. ^{61,69-70}

Estudios posteriores indicaron que la AT en pacientes japoneses está asociada con el haplotipo HLAB52-DR2 (DRB1*1502-DRB5*0102)-DQ6 (DQA1*0103-DQB1*0601)-DP9 (DPA1*02DPB1*0901) ⁷¹ mientras que en los pacientes Thailandeses se asocia con el HLA-31 y HLA-B52. ⁷⁰

En pacientes Hindúes la enfermedad se asocia con la presencia de HLA-B5, ⁷²⁻⁷³ dicho antígeno también se ha encontrado asociado con la AT en pacientes mestizos mexicanos de acuerdo a un estudio de Castro y colaboradores realizado en 1982 ⁷⁴. En pacientes árabes, la enfermedad se asocia con el HLA-A2,-A9, BW35 y DR7 ⁷⁵.

Estudios comparativos de la presencia de los antígenos HLA-B en pacientes orientales incluyendo poblaciones de Japón, Corea e India refieren que en estos países, los pacientes presentan frecuencias aumentadas de HLA-B52 y B5 con respecto a controles sanos, aunque se ha descrito que en pacientes japoneses, la frecuencia de HLA-B52 se haya aumentada con respecto a la frecuencia del mismo antígeno en pacientes coreanos ⁷⁰

Estudios en poblaciones americanas señalan la asociación con el DR4/MB3 (DQw3) ⁷⁶ y en un estudio más reciente se describe que en Norte América, existe asociación negativa con el HLA-DR1 y se ha sugerido que este antígeno podría ser "protector" contra el desarrollo de la enfermedad de dicha población. ⁷⁷

La estructura genética de la población mestiza mexicana posee 56% de genes Amerindios, 40% de genes Caucásicos y 4% de Negroides ⁷⁸. La AT es una enfermedad relativamente común en esta población y estudios preliminares mostraron una asociación con el HLA-DR6 (posiblemente DRB1*1301), así como incremento en la frecuencia de HLA-

B39 ⁷⁹ Datos más recientes establecen la participación directa de alelos HLA-B en la susceptibilidad a la enfermedad.

Estudios en poblaciones asiáticas sugieren una asociación con alelos HLA-B* 5201 y HLA- B* 3902, los cuales compartieron residuos en las posiciones 63 (ácido glutámico) y 67 (serina)⁸⁰. En este estudio se detectó una frecuencia incrementada de alelos HLA-B15 y HLA- B52. El subtipo HLA-B52 reportado posee un ácido glutámico en la posición 63 y serina en la 67 y 27 de 37 subtipos HLA – B15 reportados presentan por lo menos ácido glutámico o serina en estas posiciones, mismas que pertenecen a uno de los “bolsillos” (bolsillo B) que está involucrado en la unión del antígeno con la molécula HLA⁷¹

La secuenciación de alelos HLA B de un grupo pequeño de pacientes mexicanos ha mostrado que un alto porcentaje de alelos presentes en los pacientes comparten uno o dos de los mencionados residuos con los alelos asiáticos asociados con la enfermedad.

Esto sugiere que tales posiciones podrían determinar la susceptibilidad de desarrollo de la AT uniendo y presentando un antígeno desconocido que directamente esté relacionado con el desarrollo de la enfermedad tanto en la población mexicana como en las poblaciones asiáticas.

Por otro lado, se ha planteado la hipótesis de que la investigación de la asociación de manifestaciones clínicas y alelos HLA puede ser útil para identificar el papel que tienen las moléculas HLA en la patogénesis de la enfermedad ya que si las manifestaciones clínicas difieren entre los pacientes con diferentes alelos HLA, se podría sugerir que intervendrían en la patogénesis o en la determinación de manifestaciones clínicas de AT.⁸¹

ESTUDIOS DE FAMILIA.

La posibilidad de la influencia de alelos HLA sobre la susceptibilidad a desarrollar AT se ha sustentado a través de estudios en diferentes poblaciones que incluye el análisis de familias de casos múltiples. En 1978, Numanó reportó un caso de AT en gemelas monocigóticas a la fecha existen otros dos casos de gemelas monocigóticas⁸² reportados. Existe la descripción de un caso de dos hermanas que desarrollaron la enfermedad a pesar de haber crecido en diferentes ambientes.⁸³

Se han reportado 21 casos de agregación familiar en Japón, 3 en Brasil y una en la India hasta 1998 cuatro de estos casos se confirmaron como descendencia de matrimonios consanguíneos.⁸⁴⁻⁸⁵

Un estudio realizado por Makino y colaboradores en dos hermanos con AT señaló que no compartían ninguno de los haplotipos MHC heredados de los padres, sin embargo, el HLA-B52 estuvo presente en ambos casos⁸⁶

Los estudios de segregación familiar en familias de casos múltiples no establecen cual es el gen de susceptibilidad ya que la región que segrega como unidad genética (haplotipo) contiene una gran cantidad de genes, algunos de los cuales tienen función aún desconocida. Dichos estudios indican que la susceptibilidad a la AT podría ser asociada con algún alelo del HLA o que por el contrario, el gen responsable para dicha susceptibilidad podría ser un gen no HLA que segrega junto a esta unidad genética dado que se encuentra en el mismo cromosoma. Tabla 2 y 3

INFECCION

La interacción con microbios induce respuestas mediadas por mecanismos inmunes con o sin desarrollo de enfermedad infecciosa, en ocasiones tras una enfermedad infecciosa ya resuelta hay condiciones patológicas ligadas a esa respuesta inmune por mecanismos diversos entre los que destaca el mimetismo molecular. Hay también enfermedad inducida por mecanismos equivalentes cuando hay daño tisular y probablemente liberación como “neoantígenos” de componentes tisulares no accesibles o modificados por el daño tisular local; finalmente algunos componentes químicos del ambiente o drogas de síntesis pueden

excitar respuestas inmunes que llegan a ser causa de enfermedad. Algunos de estos mecanismos se han invocado en el caso de AT.

La mayoría de las infecciones bacterianas que se asocian a vasculitis, sea experimental o en humanos inducen la enfermedad por el mecanismo de depósito o generación de complejos inmunitarios, sean estos circulantes en el primer caso o formados in situ.⁸⁷

Modelos experimentales que usan *Streptococcus* sp., *Propionibacteria* sp., *Pseudomonas* sp., *Lactobacilli* y *Erysipelothrix rhusopathiae*, gérmenes que son poco virulentos en humanos adultos sanos, se ha podido demostrar una vasculitis por complejos inmunitarios muy distinta a la imagen histológica característica de la AT; y la inyección de un extracto alcalino de *Candida albicans*, cepa MCLS-2 aislada de las heces de pacientes con enfermedad de Kawasaki, fue capaz de generar una arteritis granulomatosa en 90% de los ratones expuestos, sin embargo a la fecha no hay ningún modelo de infección bacteriana equivalente a la AT humana.⁸⁸

Con relación a otras infecciones o inflamación crónica se ha señalado que la colitis ulcerativa crónica inespecífica puede encontrarse con mayor frecuencia en casos de AT esa información no ha sido corroborada.

Es de interés mencionar que en ratones con manipulación genética, que no tienen receptor para interferón γ infectados con virus herpes murino $\gamma 68$ se encontró una arteritis muy similar a la AT, de hecho se considera este un modelo de enfermedad pero no hay extrapolación a la enfermedad humana ante las obvias diferencias que establece la manipulación genética necesaria y las condiciones experimentales.

La tuberculosis es caso aparte, fue propuesta como un factor etiológico de la enfermedad por varios autores debido a que las lesiones observadas en ambas enfermedades muestran similitud, en casos de AT llega a haber lesiones cutáneas similares al eritema nodoso o eritema indurado de Bazin y porque *Micobacteria tuberculosis* induce una respuesta inmune celular dominante. Se ha descrito el caso de una adolescente con el diagnóstico angiográfico de Takayasu en la que el tratamiento antifímico se relacionó con la remisión total de su sintomatología e incluso con reaparición de los pulsos antes ausentes.⁸⁹

Hay informes de autopsias donde se señala la presencia de lesiones fímicas en sujetos que desarrollaron AT⁹⁰ y se conoce que en la tuberculosis pulmonar puede haber lesiones en vasos cercanos a las cavitaciones, de hecho se describió el aneurisma de Rasmussen, una forma de arteritis en la pared de la cavitación que en ocasiones era fuente de hemoptisis.

Desde hace 4 décadas se ha informado la respuesta "hiperérgica" a la intradermorreacción con tuberculina.

Sin embargo, estas observaciones en su mayoría anecdóticas y aislada han mantenido la evidencia como circunstancial y nunca confirmada, por otro lado el eritema indurado de Bazin no ha sido informado por otros autores y la frecuencia del eritema nodoso no es mayor del 10% en series de casos de AT indudable. Y hasta ahora se ha mencionado que no todos los pacientes con AT tienen una intradermorreacción positiva para el derivado proteico purificado (PPD) y su frecuencia no es distinta de la esperada en la población de donde proceden y finalmente el seguimiento a largo plazo en los pacientes con AT muestran que estos pacientes no desarrollan tuberculosis en ninguna de sus formas aún después del tratamiento con glucocorticoides y otros fármacos inmunosupresores.

Hay que mencionar también que, hasta ahora, la búsqueda de anticuerpos contra *M tuberculosis*, la determinación de adenosina aminasa sérica dieron resultados negativos y que los factores reumatoides reactivos con Ig G asialoglucosilada en pacientes con AT no mostraron una respuesta que apoye la existencia de infección fímica.⁹¹

TUBERCULOSIS

Es una infección causada por una bacteria (complejo *Mycobacterium tuberculosis*, > *bovis* > *africanum*) Tal vez es la infección más común en el mundo, se estima que 1/3 de la

población mundial esta infectada. Según cálculos de la Organización Mundial de la Salud y de la Dirección General de Epidemiología /SSA se calcula que en el país hay aproximadamente 40,000 casos de tuberculosis pulmonar actualmente⁹². Los estados con mayor incidencia son Veracruz y Guerrero, con 1250 y 823 nuevos casos por año respectivamente.

Solo una fracción de los infectados, del 5 a 10%, desarrolla enfermedad, en la mayoría hay una infección latente de por vida y solo en circunstancias de deficiencia inmune, se expresa enfermedad y adopta diversas formas. La más común es pulmonar, con entrada al cuerpo por vía aérea a través de la nariz y la boca.⁹³⁻⁹⁴

La enfermedad extrapulmonar puede ocurrir por vía hematogena. Ganglios linfáticos, serosas- pleuras y peritoneo-el cerebro, riñones y hueso son muchas veces afectados. La piel puede infectarse o reaccionar a la infección tuberculosa en otra área como el peritoneo. En el primer caso de compromiso cutáneo hay 2 tipos polares clásicos que incluyen lesiones llamadas chancro tuberculoso, tuberculosis verrucosa y la forma colicualtiva o escrofulodermas por un lado, y el lupus vulgar.

La Tuberculosis cutánea es producida por M tuberculosis variedad hominis o M tuberculosis procedente de bovinos. Al lado de estas formas infecciosas, desde 1896 Darier propuso las tuberculides, lesiones eruptivas con evolución peculiar (aparición) que no son infecciosas sino expresión de una respuesta de hipersensibilidad en un sujeto con infección tuberculosa en un sitio de la economía que no es la piel.

La tuberculosis latente no es infecciosa. La infección latente, de por vida, puede reactivarse cuando el sistema inmune de un individuo se encuentra inmunosuprimido, ya sea por la edad, infección o por otras enfermedades.⁹⁵⁻⁹⁶

La tuberculosis activa es altamente infecciosa y fácilmente diseminada. El perfil genético en un sujeto puede determinar actividad de la enfermedad⁹⁷⁻⁹⁹

La sintomatología de la tuberculosis varía de acuerdo al sitio de infección, e incluye mal estado general, pérdida de peso, fatiga y debilidad. Los síntomas de Tuberculosis pulmonar incluyen fiebre, dolor torácico, sudoración nocturna, tos persistente y expectoración teñida de sangre. El diagnóstico de tuberculosis puede ser difícil y complejo, una selección de pruebas diagnósticas son necesarias para detectar la enfermedades las tuberculides, el estado de hipersensibilidad es traducido por una intradermorreacción (prueba de Mantoux) muy positiva, pero no hay bacterias en las lesiones, salvo en el eritema indurado de Bazin, en el cual puede excepcionalmente demostrarse el bacilo en el tejido.

PATOLOGIA

Dependiendo de la variedad clínica, se puede observar el típico granuloma tuberculoso, con linfocitos, células gigantes, células epiteloideas, bacilos y necrosis caseosa.¹⁰⁰ En tuberculosis cutánea estos granulomas se encuentran en la dermis, en los ganglios linfáticos, y raramente descienden la hipodermis.

En algunas variedades de tuberculides, los fenómenos histológicos traducen vasculitis linfocítica, o leucocitoclástica. Las lesiones crónicas tienden a la fibrosis y en algunos casos, como el lupus vulgar, de muy larga evolución, puede desarrollarse un carcinoma epidermoide.

PATOGENIA

En cuanto a la patogenia en tuberculosis se sabe que el bacilo tuberculoso no elabora endotoxinas ni exotoxinas, en su lugar, la enfermedad en sí y la destrucción de los tejidos son ocasionados por productos que elabora el huésped durante la respuesta inmunitaria a la infección.

Cuando el *Mycobacterium tuberculosis* consigue llegar al alveolo pulmonar se produce una ligera reacción inflamatoria en la que predominan los polimorfonucleares, estas células son rápidamente sustituidas por macrófagos alveolares.

Cuando un macrófago alveolar puro desde el punto de vista inmunitario envuelve a un bacilo tuberculoso, al principio le suministra el ambiente nutricional que necesita dentro de un fagosoma, donde el bacilo sobrevive y se multiplica. La capacidad de estos macrófagos para erradicar por sí solos al bacilo tuberculoso en estas primeras etapas, parece ser muy escasa, quizás porque su función se ve interferida por factores que han sido atribuidos a diversos componentes de la pared celular del *Mycobacterium tuberculosis* que le permite a éste escapar de la destrucción inducida por las defensas del organismo, dentro de los que destacan:¹⁰¹⁻¹⁰³

- El factor cordonal (glucolípidos de superficie) el cual permite que *Mycobacterium tuberculosis* crezca in Vitro en cordones, este factor inhibe la migración de leucocitos e induce a la aparición del granuloma característico.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷
- El lipoarabinomano (LAM)¹⁰⁸ (heteropolisacárido con estructura similar a endotoxina de las bacterias Gram. negativas) inhibe la activación de los macrófagos por el interferón γ además de que hace que los macrófagos secreten el (TNF- α) que causa fiebre, pérdida de peso y lesión tisular,¹⁰⁹⁻¹¹¹ y IL-10 la cual suprime la proliferación de las células T inducidas por las micobacterias.¹¹²
- El complemento activado en la superficie de las micobacterias puede dar lugar a la opsonización del *Mycobacterium* y facilitar su captación por el receptor CR3 del complemento existente en los macrófagos (Integrina Mac-1), así la micobacteria ocupa una posición intracelular en los macrófagos con lo que aumenta la resistencia microbiana y dificulta la quimioterapia^{108,109,113-115}
- Y por último la pared bacteriana presenta una proteína llamada de golpe de calor del *Mycobacterium* que es intensamente inmunogénica y puede desempeñar un papel importante en las reacciones autoinmunitarias inducidas por *Mycobacterium tuberculosis*, esta proteína actúa en los fagosomas, e impide su fusión con lisosomas, así no hay fagolisosoma y se inhibe la acidificación. La inhibición de la acidificación se ha asociado con la ureasa secretada por el *Mycobacterium*. Sin embargo el macrófago infectado libera sustancias que atraen a los linfocitos T, a continuación los macrófagos presentan los antígenos de los bacilos fagocitados a estos linfocitos, con lo que se inicia una serie de reacciones efectoras inmunitarias. A su vez los linfocitos elaboran citocinas que activan a los macrófagos y aumentan su potencial antimicrobiano. De esta manera se establece una lucha complicada entre el huésped y el parásito.

Entre los adultos sanos el huésped triunfa en el 95% de los casos sin embargo es típico que este encuentro inicial se extienda durante semanas o meses y en este tiempo, la población de bacilos prolifera de manera masiva y se disemina.

Después de algunas semanas aparece la inmunidad mediada por células T, demostrable por ser positiva la prueba cutánea con derivado proteico purificado (PPD).

Las células T activadas por micobacterias interactúan con los macrófagos en tres formas:

1°.- Las células T colaboradoras (CD4+) secretan interferón- γ que activa a los macrófagos para producir una destrucción intracelular de las micobacterias a través de intermediarios nitrogenados como NO, NO₂ y HNO₃.¹¹⁶⁻¹¹⁷

2°.- Las células T supresoras (CD8+) destruyen los macrófagos infectados por las micobacterias y así destruyen también las micobacterias.¹¹⁸⁻¹¹⁹

3°.- Las células T doblemente negativas (CD4- y CD8-) lisan los macrófagos sin destruir las micobacterias.

De esta forma las defensas del huésped se vivifican a través de interacciones complejas que incluyen a los fagocitos mononucleares y distintos subgrupos de células T. En consecuencia aparecen macrófagos más competentes que inhiben la multiplicación intracelular de las

bacterias al fragmentarse los macrófagos que facilitan la multiplicación bacilar, engloban a las micobacterias y limitan su crecimiento.

La lisis de los macrófagos da lugar a la formación de granulomas caseificantes (reacción de hipersensibilidad retardada). Estos granulomas están constituidos por macrófagos transformados en células epiteloideas, que tienen una mayor capacidad microbicida, y en células gigantes multinucleadas tipo Langhans, que son macrófagos cuyos núcleos se disponen periféricamente rodeando al antígeno tuberculoso.

Las células epiteloideas segregan una sustancia estimuladora de los fibroblastos que produce colágeno y contribuye a limitar la periferia del granuloma mediante una área de fibrosis.

La toxicidad directa de las micobacterias sobre los macrófagos también puede contribuir a la aparición de los centros necróticos. Las micobacterias que son capaces de crecer en este medio extracelular ácido carente de oxígeno, con lo que la infección queda controlada. El residuo final de la infección primaria es una cicatriz calcificada en el parénquima pulmonar y en el ganglio linfático hiliar, conjunto denominado complejo de Ghon.

ASPECTOS DE DIAGNOSTICO APLICABLES

Se conocen dos formas de infección tuberculosa:

La primaria por la infección inicial por el bacilo, y la secundaria o de reactivación, resultado de la reinfección exógena o de la reactivación de la infección primaria. Esto puede deberse a que la cepa de *Mycobacterium* sea particularmente virulenta o que el huésped sea especialmente susceptible.

En la tuberculosis el diagnóstico se puede establecer sobre la infección latente (prueba de tuberculina) o de la enfermedad (identificación del *M. tuberculosis*) mediante tinciones, cultivos o estudios anatomopatológicos o mediante estudios de imagen.

La tuberculina es un extracto complejo de proteínas no totalmente identificadas y otros componentes del sobrenadante de cultivo de bacilos tuberculosos. Una reacción a la prueba de tuberculina indica que el individuo ha sido infectado en algún momento de su vida por una bacteria del complejo *M. tuberculosis*, (incluyendo el bacilo vacuna de Calmette Guerin, -*M. bovis*).

La reacción tuberculina es utilizada para el diagnóstico de la infección tuberculosa y de la enfermedad, y para detectar la infección reciente en aquellos que convierten la prueba negativa apositiva.

Esta prueba no es absolutamente fiable en el diagnóstico de la tuberculosis, ya que del 10 al 30% de los enfermos demostrados con tuberculosis tienen un resultado negativo.

La prueba se practica por vía intradérmica en el tercio medio del antebrazo izquierdo y se inyecta 0.1 ml del PPD (derivado proteico purificado) estandarizado si la aplicación es correcta se forma una papula pálida con poros dilatados con el aspecto de cáscara de naranja.

La lectura se debe hacer a las 48 hrs. y se lleva a cabo con regla milimetrada la cual se coloca en forma transversal al eje longitudinal del brazo, midiendo dolo la induración no la hiperemia circundante si la hubiese.

La interpretación se hade de la siguiente manera de 0 a 5 mm no reactor, de 6 a 14 mm reactor y mas de 14 o con flictena hiperérgico. En forma general se toma como positivo una reacción mayor a 10 mm

Mientras que el estado reactor puede ser motivado por una vacunación BCG o una infección por micobacteria atípica, la hiperergia, se cree, solo es producida por infección de *M. tuberculosis* y deja ver un pronóstico de mayor daño en el caso de una enfermedad activa.

El diagnostico definitivo habitual es por cultivo y baciloscopias que identifican al parásito.

HLA Y TUBERCULOSIS

Diversos genes se han relacionado con tuberculosis clínicamente activa^{97,98,99,120}. Se desconoce si la susceptibilidad o resistencia a la progresión es un rasgo poligénico donde se

involucran varios genes con un efecto pequeño pero equivalente o bien, un rasgo controlado por uno o dos genes.

Los análisis realizados hasta ahora han mostrado que al menos tres regiones en el genoma determinantes en la susceptibilidad a enfermedad.

- 1) En regiones de clase I y II del MHC localizado en el brazo corto del cromosoma 6.
- 2) La región 2q33-q37 brazo largo del cromosoma 2 en donde se localiza el gen NRAMP-1 (gen que codifica para la proteína 1 de macrófagos asociada a la resistencia natural)^{97,98-121}
- 3) La región 17p11.2-q25 donde se localiza el gen NOS (gen de la enzima óxido nítrico sintetasa) NOS2A así como los genes MCP (proteína quimiotáctica de monocitos MCP1- MCP-2 y MCP-3).

LOS LOCI DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN LA TUBERCULOSIS PULMONAR.

Algunos estudios realizados con metodologías a nivel serológico (ensayo de microinfotoxicidad), han reportado la asociación entre TBP y el alelo HLA-DR2 en grupos étnicos en la India, Indonesia y Rusia¹²²⁻²⁴

Otros estudios realizados en individuos originarios de Camboya, han detectado asociaciones con el HLA-DQB1*0503⁹⁹

En la India se ha observado que el HLA-DR2 se encuentra en el 51% de los pacientes con Tbp en relación con el 36% de individuos sanos, además de que en ese mismo trabajo se encontró que un 82% de estos pacientes no tuvieron respuesta al tratamiento y fueron HLA-DR2 positivos¹²⁵

El papel en la falta de respuesta al tratamiento antituberculoso o en la generación de mutantes resistentes a fármacos no está aun aclarado. En la población mexicana, los estudios moleculares han revelado la asociación entre los alelos HLA-DQA1*0101, DQB1*0501 y DRB1*1501 en relación a tuberculosis pulmonar.¹²⁶, por otro lado los alelos HLA-DQB1*0402, HLA-DR4 y HLA-DR8 parecen estar relacionados con un efecto protector¹²⁶. Mediante estudios basados en la estructura cristalina de las moléculas HLA de clase II, se sabe que los residuos de aminoácidos de los péptidos antigénicos se acomodan en pequeñas cavidades llamadas pockets localizadas en la región captadora del péptido de la molécula HLA¹²⁷ Estos pockets o cavidades son importantes en la especificidad de cada uno de los alelos de las moléculas del HLA. Esta diferenciación en la especificidad de cada uno de los alelos HLA es crucial para la interpretación de las poblaciones entre HLA y enfermedad porque las mutaciones puntuales en el gen que codifica para esta región de las moléculas HLA es determinante en la presentación efectiva de ciertas secuencias de péptido antigénicos provenientes de agentes infecciosos. También recientemente se han descrito variantes polimórficas en la región promotora del gen estructural del (factor de necrosis tumoral alfa) TNF- α Las cuales influyen en el nivel de producción de la citocina. El primer polimorfismo se encuentra en la posición -308.¹²⁸ En realidad hay pocos estudios donde se analice el papel de los polimorfismos del TNF- α en pacientes con relación a individuos sanos

Otros genes polimórficos como los del TNF- α , IFN- γ , proteína quimiotáctica de macrófagos (MCP-1) o del receptor de Vitamina D podrían contribuir de manera importante en la fisiopatología de la Tb, ya que los mediadores inmunológicos generan los mecanismos de respuesta celular en contra de la infección. Los defectos en la expresión de estos genes ocasionan una serie de alteraciones inmunológicas.¹²⁹⁻¹³³

Por esta razón es necesario realizar estudios de genética poblacional para poder analizar la frecuencia de los polimorfismos en diversos genes y establecer su aplicación como marcadores de susceptibilidad o de progresión de la enfermedad.

JUSTIFICACION

La AT es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada en histología por infiltrado mononuclear en la pared arterial. Desde 1933 se postuló relación con tuberculosis. Anécdotas, informes de caso, series de casos, revisión de necropsias y estudios sobre la respuesta a intradermorreacción pobremente controlados apoyan esa opinión. Más reciente es el hallazgo de respuesta humoral o de la proteína de choque térmico de 65 kda, que además se identificó en la pared arterial en algunos casos.

Se dispone también de información sobre el fenotipo de antígenos MHC-Clase I HLA-B en AT y en Tbp

No hay estudio sistemático que explore, en población homogénea en su etnicidad la exposición clínica a M tuberculosis sea por mecanismos naturales o por vacunación BCG, la respuesta inmune celular (intradermorreacción a PPD) y humoral en condiciones estandarizadas y la identificación, a nivel molecular, de células HLA-B en sujetos con AT, con Tb pulmonar o extrapulmonar y en sujetos sanos con respuesta o no a la intradermorreacción con PPD, para decidir si hay relación entre infección tuberculosa, fenotipo HLA-B y la enfermedad de interés, una vasculitis primaria de etiopatogenia oscura.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Establecer, si los pacientes con AT tienen datos de exposición/enfermedad tuberculosa y presentan respuesta inmune contra antígenos de M. tuberculosis y si esta respuesta es equiparable a la que presentan los enfermos tuberculosos ó sujetos sanos infectados
- Tipificación de alelos (Moléculas clase I B) del MHC en los grupos de estudio y establecer frecuencia génica en los pacientes que no tienen arteritis de Takayasu y padecen de micobacteriosis, (tuberculosis pulmonar y con población clínicamente sana. (PPD+ y PPD-) en comparación con pacientes con AT.
- Explorar estos resultados en una población homogénea en su etnicidad y origen geográfico y algunas características biológicas.
- Evaluar posteriormente cuales de los alelos se analizaran por secuenciación para evaluar si comparten un epítipo ácido glutámico 63 y serina 67 entre dichas poblaciones.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Los pacientes con Arteritis de Takayasu comparten residuos en la molécula HLA – B Clase I y respuesta inmune equiparable a la de pacientes con micobacteriosis?

HIPÓTESIS

Los pacientes con AT y los pacientes con micobacteriosis comparten genes del MHC y características moleculares de estos, lo que no ocurre en individuos sin AT ni micobacteriosis.

MARCO REFERENCIAL:

Se captaron pacientes con diagnóstico de Arteritis de Takayasu de la consulta de Reumatología e Inmunología del Instituto nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" que cumplieron con los criterios de inclusión. Controles, sujetos sanos que laboran en el Hospital General de México, expuestos y en contacto con pacientes con tuberculosis.

DISEÑO

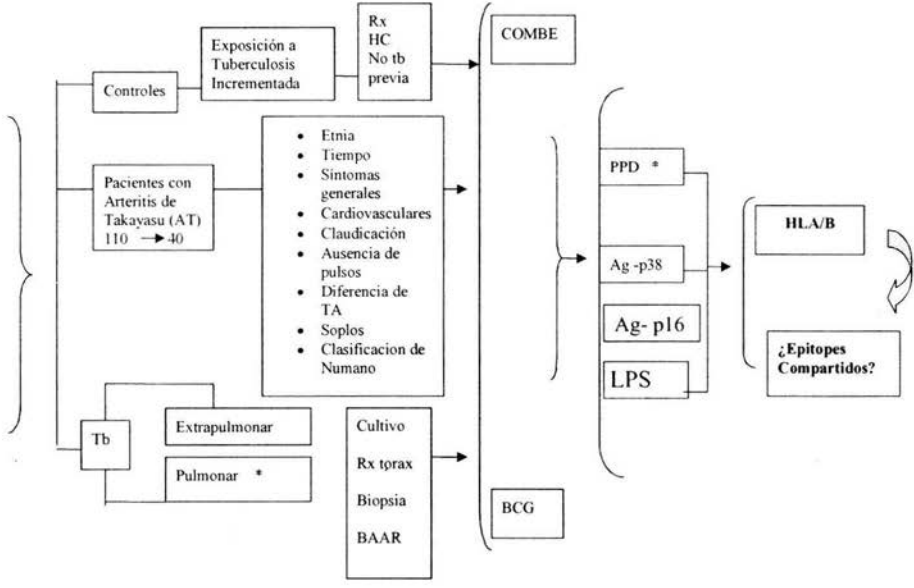
Estudio descriptivo, prospectivo, transversal, de controles sanos, pacientes con arteritis de Takayasu y pacientes con Tb pulmonar y extrapulmonar que cumplieron con los criterios de selección a los cuales se les tomó muestra de sangre y suero y se les aplicó la prueba de tuberculina PPD. Se utilizó el derivado proteínico purificado de Tuberculina (Mantoux) para la prueba intradérmica el cual es elaborado por Aventis Pasteur Limited a partir de un lote primario de Tuberculina Connaught (CT68) el cual ha sido obtenido de una cepa humana de *Mycobacterium tuberculosis* cultivada en un medio sintético libre de proteínas. Se ha recomendado el uso de una preparación estándar derivada de un solo lote (CT68) para evitar cualquier variación de lotes procedentes del mismo fabricante, cada dosis de 0.1 ml contiene Proteína Purificada Derivada de *Mycobacterium Tuberculosis* 5 UT Tween 80 0.0005% Fenol 0.28%, solución salina estéril tamponada con fosfatos cbp 0.1 ml.

Se verificaron los criterios de inclusión los estudios de laboratorio y de gabinete que confirmaron a cada grupo de pacientes a los criterios de inclusión del estudio y la verificación de la pureza del DNA y amplificación y tipificación correcta de cada uno de los grupos.

Las evaluaciones clínicas y de laboratorio se realizaron al inicio de la esta visita. En el caso de tuberculosis se omitió la aplicación del PPD ya que está contraindicado de el caso de personas con Tb activa confirmada o con antecedentes confirmados de tratamiento antituberculoso (activo o pasivo) pero si se les tomó muestra para el estudio de DNA.

La respuesta humoral se midió mediante ensayo inmuno enzimático para buscar anticuerpos circulantes contra antígeno distintos presente en el género *Micobacteria* (*M. tuberculosis*, *M. leprae*) y en el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (especie).

MODELO CONCEPTUAL DEL PROYECTO



LAS MEDICIONES FUERON REALIZADAS CON EL SIGUIENTE PROGRAMA DE CALENDARIZACIÓN. Tabla 4

CALENDARIZACIÓN

De acuerdo a la siguiente calendarización, el estudio se planeó para ser terminado en dos años (Marzo 2001 – Febrero 2003).

- | | |
|-----------------------------------|-----------|
| 1.- Fase de preparación y ajuste: | 5 meses. |
| 2.- Ejecución del proyecto: | 10 meses. |
| 3.- Procesamiento de muestras: | 12 meses. |
| 4.- Estructuración de tesis: | 6 meses. |

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

El estudio fue factible, se contó con el número de pacientes y patología buscada, así como el apoyo económico para la administración de la maniobra y realización de pruebas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico consistió inicialmente en explorar cada una de las variables para conocer su distribución. Si era normal las variables continuas se analizaron usando la prueba de z(o diferencia de medias) y la T de Student; si categóricas se empleó la χ^2 corregida(Yates) ó exacta de Fisher.

Además se obtuvo la prevalencia global de alelos , la prevalencia de estos entre los grupos estudiados.

Las variables cualitativas fueron sintetizadas para cada visita en forma de frecuencias.

Las variables cuantitativas se sintetizaron para cada visita en forma de medias de medianas y rangos.

Se usaron métodos descriptivos e inferenciales. Frecuencias simples y proporciones, medidas de tendencia central.y análisis bivariado. Además se usaron pruebas de t de Student, pruebas no paramétricas X^2 corregida (Yates) exacta de Fisher, U de Mann Whitney y post hoc Kruskall-Wallis ajustada (Dunn), Regresión logística para evaluar probabilidad y riesgo y análisis discriminante multivariado no inferencial (conglomerado "Cluster" jerárquico) que clasifica por grupos que comparten características. También la evaluación de pruebas diagnósticas para una o más pruebas, punto de corte, razón de verosimilitud y curva ROC.

CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Para cálculo de proporciones en muestras independientes.

$$pqoq \left[\frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta} \sqrt{\frac{piqi}{pqoq}}}{(pi - po)_z} \right]^2$$

Takayasu N=11
Controles N=20
Tuberculosis N=34

Poder estadístico 80% $p > 0.05$. Al aumentar n en AT y controles el poder estadístico es mayor aún. Se estudiaron 40 sujetos con AT, 72 controles y 34 tuberculosos.

La tabla 5 muestra las diversas formas de cálculo de muestra.

Z_{α} = la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando es verdadera. Las estimaciones se realizaron con valores de: 0.01, 0.05 y 0.10

Z_{β} = >El poder estadístico de una prueba es la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando es correcta. Las estimaciones se realizaron con valores del 80 y 90%

σ^2 Para una variable de respuesta continua la $\sigma^2 = \text{Var}(Y_{ij})$ y mide la variabilidad no explicada en la respuesta. En este caso se utilizó la de datos publicados en tuberculosis para sujetos normales.

$(1-p)$ = Es el patrón de correlación entre las observaciones repetidas en este caso se hicieron estimaciones con correlaciones de 0.80 y 0.90)

n= Numero de observaciones repetidas por persona,

Es la diferencia significativa mas pequeña para detectar en este caso se llevaron a cabo estimaciones con diferencias del 5 10 y 20%

ETICA

El protocolo fue sometido para aprobación y registro al Comité de Investigación y Bioética del Instituto, con clave asignada .

A cada participante se le informo sobre el estudio y se pidió que firmará una carta de consentimiento. La carta de consentimiento se elaboró de acuerdo a las recomendaciones de Helsinki, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el formato del Comité de Bioética del Instituto.

Los riesgos del estudio son mínimos: venopunción antecubital. Se llevó un estricto control de los participantes durante todo el estudio.

VARIABLES OPERACIONALES

Nombre de la variable	Tipo de campo	Tamaño de campo	Valores válidos	Rango de valores
Número progresivo	Idnum	3	1-500	1-500
Registro	Numérico	6	1 a 999999	1 a 999999
FICHA DE IDENTIFICACION				
Fecha de ingreso al INC	Numérico		Día: 1 a 31 Mes: 1 a 12 Año	
Nombre del paciente	Carácter	45		
Fecha de Nacimiento	Carácter Fecha También Numérica	8 2	Día: 1 a 31 Mes: 1 a 12 Año:	1 a 31 1 a 12 abierto
Lugar de Nacimiento	Carácter Alfanumérica	25		
Edad de la paciente	Numérica	2	1 a 50	1 a 50
Sexo	Numérica	1	1 femenino 2 masculino 9 indiferenciado	1 a 9
DATOS GENERALES				
Fecha de diagnóstico de la enfermedad	Carácter Numérica	8		
Combe	Numérica	1	1 positivo 2 negativo 9 indiferenciado	1 a 9
BCG	Numérica	1	1 positivo 2 negativo 9 indiferenciado	1 a 9
PPD	Numérica	1	1 positivo 2 negativo 9 no se definió	1 a 9
Tamaño de la induración	Numérica	2	1 a 40	1 a 40
Antecedente de Tb	Numérica	1	1 si 2 no 9 OTRO	1 a 9
Otro especifique cual	alfanumerica	25		
Tipo de tuberculosis	Numérica	1	1.- Pulmonar 2.- Extrapulmonar 3.- Otro	1 a 3
SÍNTOMAS GENERALES				
Fiebre	Numérica	1	1.- si 2.- no 9.- no especificado	1 a 9
Anorexia	Numérica	1	1.- si 2.- no	1 a 9

			9.- no especificado	
Pérdida de peso	Numérica	1	1.- si 2.- no 9.- no especificado	1 a 9
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL				
Síncope (dicotómica)	Numéricas	1	1 si 2 no 9 no se definió	1 a 9
Síntomas oculares (dicotómica)	Numéricas	1	1 si 2 no 9 no se definió	1 a 9
Que tipo de lesión ocular	Carácter alfanumérica	25		
Mareo (dicotómica)	Numéricas	1	1 si 2 no 9 no se definió	1 a 9
Convulsiones (dicotómica)	Numéricas	1	1 si 2 no 9 no se definió	1 a 9
Cefalea (dicotómica)	Numéricas	1	1 si 2 no 9 no se definió	1 a 9
Otros (dicotómica)	Numéricas	1	1 si 2 no	1 a 2
Especifique que otro Del SNC	Carácter alfanumérica	25		
CUELLO				
angiodinia	Numéricas	1	1 si 2 no 9 no se definió	1 a 9
CARDIOVASCULAR				
Palpitaciones (dicotómica)	Numéricas	1	1 si 2 no 9 no se definió	1 a 9
Dolor precordial (dicotómica)	Numéricas	1	1 si 2 no 3 no tuvo 9 no se definió	1 a 9
Disnea (dicotómica)	Numéricas	1	1 si 2 no 3 no tuvo 9 no se definió	1 a 9
Que tipo de disnea	Numérica	1	1 Grandes esfuerzos 2 Medianos 3 Pequeños 4 Ortopnea	1 a 9
CLAUDICACIÓN DE EXTREMIDADES				
Superiores	Numéricas	1	1 si	1 a 9

(dicotómica)			2 no 9 no se definió	
Inferiores (dicotómica)	Numéricas	1	1 si 2 no 9 no se definió	1 a 9
EXPLORACIÓN FÍSICA				
Soplo (dicotómica)	Numéricas	1	1 si 2 no 9 no se definió	1 a 9
Soplo en donde	Numérica	1	1 Cuello 2 Tórax 3 Abdomen 4 Lumbar 5 cardíaco	1 a 5
Piel	Numérica	1	1 si 2 no 3 no tuvo 9 no se definió	1 a 9
Tipo de lesión en piel	Carácter Alfa numérica	30		
PRESION ARTERIAL				
Presión arterial Brazo derecho (TA BD)	Numéricas	1	1 si 2 no 9 no se tomó	1 a 9
Cuanto TA BD	Numérica	3 3	Sistólica diastólica	Abierto
Presión arterial Brazo izquierdo (TA BD)	Numérica	1	1 si 2 no 9 no se tomó	1 a 9
Cuanto TA BI	Numérica	3 3	Sistólica diastólica	Abierto
Presión arterial Pierna derecha (TA PD)	Numérica	1	1 si 2 no 9 no se tomó	1 a 9
Cuanto TA PD	Numérica	3 3	Sistólica diastolica	Abierto
Presión arterial Pierna izquierda (TA PI)	Numérica	1	1 si 2 no 9 no se tomó	1 a 9
Cuanto TA PI	Numérica	3 3	Sistólica diastolica	Abierto
PULSOS		1		

CAROTIDEO	Numérica		1 derecho 2 izquierdo	1 a 2
Carotídeo estado del vaso	Numérica	1	1 ausente 2 reducido 3 presente	1 a 3
Radial	Numérica	1	1 ausente 2 reducido 3 presente	1 a 3
Pedio	Numérica	1	1 ausente 2 reducido 3 presente	1 a 3
SINDROMES				
EVC	Numérica	1	1 positivo 2 negativo	1 a 2
IC	Numérica	1	1 positivo 2 negativo	1 a 2
IRC	Numérica	1	1 positivo 2 negativo	1 a 2
LABORATORIO				
Leucocitos totales (Leucocitos)	Numérica	6	Enteros (2) Decimales (3)	Abierto
Plaquetas	Numérica	7	Enteros (3) Decimales (3)	Abierto
Hemoglobina (Hb)	Numérica	5	Enteros (2) Decimales (2)	Abierto
VSG	Numérica	3	1 a 100 999 no se realizo	1 a 999
PCR	Numerica	5	Enteros (2) Decimales 2	Abierto
Fibrinógeno	Numérica	3	Entero (1) Decimal (1)	Abierto
ESTUDIOS HISTOPATOLOGICO				
biopsia	Numerica	1	1 si se hizo 2 no se hizo 9 no se sabe	1 a 9
Sitio de la biopsia	Carácter	30		
Fecha de la biopsia	Carácter ó También numérica	8 2	Día: 1 a 31 Mes: 1 a 12 Año:	1 a 31 1 a 12 abierto
Numero de Biopsia	Carácter	10		
AUTOPSIA	Numérica	1	1 si se hizo 2 no se hizo 9 no se sabe	1 a 9
Fecha de la biopsia	Carácter ó También numérica	8 2	Día: 1 a 31 Mes: 1 a 12 Año:	1 a 31 1 a 12 abierto

Numero de Autopsia	alfanumérica	10	abierto	abierto
HALLAZGOS ANGIOGRAFICOS				
Aorta Ascendente	Numérica	1	1 si 2 no 9 no se realizo	1 a 9
Hallazgo	Numérica	1	1 Estenosis 2 Obstrucción 3 Irregularidad 4 dilatación 5 no se visualizo	1 a 5
Arco aórtico	Numérica	1	1 si 2 no 9 no se realizo	1 a 9
Hallazgo	Numérica	1	1 Estenosis 2 Obstrucción 3 Irregularidad 4 dilatación 5 no se visualizo	1 a 5
Arco braquiocefálico	Numérica	1	1 si 2 no 9 no se realizo	1 a 9
Hallazgo	Numérica	1	1 Estenosis 2 Obstrucción 3 Irregularidad 4 dilatación 5 no se visualizo	1 a 5
Lesión de Arteria subclavia	Numérica	1	1.- derecha 2 izquierda 3 no se observo 9 no se hizo	1 a 9
Hallazgo	Numérica	1	1 Estenosis 2 Obstrucción 3 Irregularidad 4 dilatación 5 no se visualizo	1 a 5
Lesión de Arteria carótida	Numérica	1	1.- derecha 2 izquierda 3 no se observo 9 no se hizo	1 a 9
Hallazgo	Numérica	1	1 Estenosis 2 Obstrucción 3 Irregularidad 4 dilatación 5 no se visualizo	1 a 5
Lesión de arteria Vertebral	Numérica	1	1.- derecha 2 izquierda 3 no se observo 9 no se hizo	1 a 9
Hallazgo	Numérica	1	1 Estenosis 2 Obstrucción 3 Irregularidad	1 a 5

			4 dilatación 5 no se visualizo	
Aorta descendente	Numérica	1	1 si 2 no 9 no se realizo	1 a 9
Hallazgo	Numérica	1	1 Estenosis 2 Obstrucción 3 Irregularidad 4 dilatación 5 no se visualizo	1 a 5
Aorta abdominal	Numérica	1	1 si 2 no 9 no se realizo	1 a 9
Hallazgo	Numérica	1	1 Estenosis 2 Obstrucción 3 Irregularidad 4 dilatación 5 no se visualizo	1 a 5
Mesentérica	Numérica	1	1.- derecha 2 izquierda 3 no se observo 9 no se hizo	1 a 9
Hallazgo	Numérica	1	1 Estenosis 2 Obstrucción 3 Irregularidad 4 dilatación 5 no se visualizo	1 a 5
Renal	Numérica	1	1.- derecha 2 izquierda 3 no se observo 9 no se hizo	1 a 9
Hallazgo	Numérica	1	1 Estenosis 2 Obstrucción 3 Irregularidad 4 dilatación 5 no se visualizo	1 a 5
Iliaca	Numérica	1	1.- derecha 2 izquierda 3 no se observo 9 no se hizo	1 a 9
Hallazgo	Numérica	1	1 Estenosis 2 Obstrucción 3 Irregularidad 4 dilatación 5 no se visualizo	1 a 5
A. coronaria	Numérica	1	1.- derecha 2 izquierda 3 no se observo 9 no se hizo	1 a 9
Hallazgo	Numéricas	1	1 Estenosis 2 Obstrucción 3 Irregularidad 4 dilatación 5 no se visualizo	1 a 5

A. pulmonar	Numérica	1	1.- derecha 2 izquierda 3 no se observo 9 no se hizo	1 a 9
Hallazgo	Numérica	1	1 Estenosis 2 Obstrucción 3 Irregularidad 4 dilatación 5 no se visualizo	1 a 5
OTROS ESTUDIOS				
Doppler	Numérica	1	1 si 2 no 9 no se realizo	1 a 9
De que sitio el doppler	carácter	25		
Coronariografía	Numérica	1	1 si 2 no 9 no se realizo	1 a 9
Resultado anormal Coronariografía	Numérica	1	1 si 2 no	1 a 2
Resonancia magnetica	Numérica	1	1 si 2 no 9 no se realizo	1 a 9
Clasificación Angiografica Numano	Numérica	1	1 I 2 IIa 3 Ib 4 III 5 IV 6 V	1 a 6
Incluye C ó P	Numérica	1	1 coronarias 2 pulmonar 9 no incluye ninguna	1 a 9
Actividad	Numérica	1	1 positiva 2 negativo 9 no se definió	1 a 9
Criterios de clasificación numero	Numérica	1	1 a 6	1 a 6
Ac para Agp38	Numérica	1	1 positivo 2 negativo 9 no se definió	1 a 9
Ac para Agp38 MT	Numérica	1	1 positivo 2 negativo 9 no se definió	1 a 9
Titulo anticuerpo	Numérica	1	1 bajo 2 medio 3 alto	1 a 3
LPS	Numerica1		1 positivo 2 negativo 9 no se definió	
Tipificación MHC	Carácter	2	B2 a B70	B2 a B70
Murió	lógica	1	1 = si 2= no 9 no se sabe	1 a 9

MATERIAL Y METODOS.

Clínico.

El estudio, se compone de dos partes

PRIMERA PARTE:

A partir de una cohorte de pacientes colectados en el Instituto desde 1978 al 2000 ,con diagnóstico establecido de AT, se hizo un estudio descriptivo (serie de casos) y de este grupo se invitó a los participantes que aceptaron colaborar en el estudio actual

SEGUNDA PARTE:

Se conformó un grupo experimental de pacientes con AT y tres grupos de comparación con población lo más homogénea posible en su origen y condición socioeconómica.

Participó el pabellón de Neumología del Hospital General de México (Dr. Raúl Cicero Sabido.) se invitó a pacientes con diagnóstico definitivo de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar así como personal de trabajadores de la Salud.

PRIMERA PARTE. ESTUDIOS CLINICOS.

SERIE DE CASOS:

Estudio retrospectivo, se revisaron en los expedientes clínicos de 110 pacientes con AT (= 4 criterios del Colegio Americano de Reumatología), atendidos entre 1972 y 2002 las variables demográficas, características clínicas y resultados de panaortografía, clasificados utilizando la escala de Numano. Además se hizo revisión ecocardiográfica del daño cardiovascular en estos pacientes. **Análisis estadístico:** La asociación de las variables con mortalidad mediante la prueba de X^2 con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher. El análisis de sobrevida mediante curvas de Kaplan & Meier, y las diferencias se evaluaron mediante la prueba de Log-Rank.

SEGUNDA PARTE. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ESTUDIO COMPARATIVO EN UNA COHORTE MUESTREO.

Consideramos 3 grupos: los enfermos con diagnóstico definitivo de AT, clasificados de acuerdo a criterios del ACR y con panaortografía característica,(Numano et al.¹⁹)

Los grupos de comparación fueron pacientes con diagnóstico establecido de tuberculosis, en un servicio de Neumología, y controles sanos con exposición a tuberculosis, enfermeras y médicos que aceptaron participar en el estudio. Además los participantes cumplieron con los siguientes

CRITERIOS DE INCLUSION

- I) Hombre o mujer.
- II) Edad entre 18 y 50 años,
- III) Que la muestra tomada fuera útil para determinación de DNA y de ELISA y en el caso de aplicar el PPD acudieran a la lectura, en el tiempo indicado, y la medición de induración, se hiciera "ciega" por personal experto, con técnicas estandarizadas.
- IV) En el caso de controles sanos intervalo mayor a 5 años de la aplicación de BCG, no aplicación previa de PPD, exposición a pacientes con tuberculosis en su área laboral, hospital de tercer nivel, departamento de Neumología.
- V) Los pacientes con tuberculosis, se dividieron en pulmonar y extrapulmonar, se verificó el diagnóstico, en los primeros por baciloscopia y cultivo con crecimiento de

colonias de *M tuberculosis* . En los segundos por biopsia con granulomas sugestivos en muestras de ganglios linfáticos o piel, en las que, por regla general el anatomopatólogo practicó tinciones para identificar bacilos ácido-alcohol resistentes y en algunos cultivo positivo. Hubo un caso con diagnóstico clínico de Tb miliar. Dado que el diagnóstico de Tb pulmonar estaba establecido, a este subgrupo, por razones éticas, no se aplicó PPD como parte del presente estudio.

- VI) Pacientes con diagnóstico de arteritis de Takayasu. Criterio de clasificación del American College of Rheumatology de 1990²⁰.
- VII) Que tanto controles como pacientes fueran mestizos mexicanos de acuerdo con el criterio establecido.²¹⁻²².

CRITERIOS DE EXCLUSION

Los pacientes que tengan diagnóstico de coartación aórtica, fibrodisplasia muscular, síndrome de aorta pequeña, fibrosis retroperitoneal (Ormond), síndrome de Williams, pythiasis; otras vasculitis como: arteritis de temporal/polimialgia reumática, Wegener etc, enfermedad arteriosclerótica cardiovascular, anomalías vasculares congénitas como estenosis o insuficiencia aórtica , aortitis sifilítica, ectasia
Los que se negaron a participar o no se obtuvo muestra apropiada.

Se obtuvo sangre por venopunción antecubital, para separar células y suero, y se aplicó una intradermorreacción con PPD.

METODO

RESPUESTA INMUNE A MICOBACTERIAS.

CELULAR.

PRUEBA DE REACCION CUTANEA A LA TUBERCULINA

La prueba fue realizada siguiendo las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y enfermedades pulmonares.

Los pacientes recibieron una inyección intradérmica 0.1 ml de tuberculina 5 U OT (Tubersol, TM Aventis) en la cara palmar del antebrazo palmar, utilizando una jeringa de 1 ml con una aguja de calibre 25 x 16. La presencia de una induración mayor a 10 mm medidos en 2 diferentes diámetros, independientemente del área de eritema 48 hrs. después, utilizando una regla milimétrica flexible fue considerada reacción positiva. Tanto la aplicación como la lectura fueron realizadas por un experto quien fue ciego para la condición clínica de los pacientes.

Se tomó en cuenta en la interpretación: 1) todos los resultados con o sin induración, y 2) aquellos con induración >10 mm, esto es positivo, en cada uno de los grupos.²³

HUMORAL.

ENSAYO INMUNO ENZIMATICO PARA BUSCAR ANTICUERPOS CIRCULANTES al complejo *Mycobacterium tuberculosis* (especie).

PATHOZYME TB COMPLEX PLUS. (p16/38)TM

Es una prueba diagnóstica para la detección de IgG, A, y M humana en respuesta a la infección con el complejo micobacteria *Mycobacterium tuberculosis*, *M bovis* y *M africanum*. Reconoce antígenos, proteínas recombinantes de 16/38 Kda unidas a la superficie de pozos en placas microtitulación. El suero humano diluido 1/50 se incubó y si tiene anticuerpos específicos para el complejo (especie) de *M tuberculosis* se une a los antígenos

fijos en las paredes. Los anticuerpos que no se unieron son lavados. Se añade el segundo anticuerpo, IgG anti-humano (Fc específico) conjugado con peroxidasa El conjugado unido a los anticuerpos humanos, que no se remueve por lavado se expone al sustrato, 3,3, 5 5] (TMB) tetrametil benzidina y se cuantifica la reacción de color que se desarrollará únicamente en aquellas sitios donde hay complejos inmunitarios indicando la presencia de anticuerpo anti M tuberculosis. La reacción enzimática es parada por la adición de ácido sulfúrico y la absorbancia es medida 450 nm. Para resultados cualitativos cualquier muestra con una densidad óptica mayor del nivel de punto de corte es considerada positiva. Los resultados cuantitativos se vacían en una curva estándar es construida por "ploteo" de la densidad óptica de los controles.²⁴⁻²⁶

Para prueba cualitativa.

Serounidades	IgG
Resultado negativo	Menos de 200 U/ml
Resultado positivo bajo	200U/ml a 450 U/ml
Resultado positivo	Mayor de 450 U/ml

ENSAYO INMUNOENZIMÁTICO PARA BUSCAR ANTICUERPOS AL GENERO MICOBACTERIA. PATHOZYME MYCO, (LPS/38)™

La prueba utiliza dos antígenos altamente purificados para máxima sensibilidad y para asegurar buena especificidad. El primer antígeno es un lipopolisacárido purificado de Mycobacterium tuberculosis, es altamente antigénico y presente en todos los miembros del género Mycobacterium. El segundo antígeno es la proteína recombinante p38 que define a M. tuberculosis. Estudios previos usando estos antígenos purificados en un sistema de EIA se ha encontrado un alto grado de especificidad (91%) y sensibilidad del (72%), y se acepta que esta prueba de diagnostico in vitro detecta IgG, IgA e IgM en respuesta a infección con micobacterias, tanto M tuberculosis como M. leprae.²⁷⁻²⁹

Serounidades	Ig
Resultado negativo	Menos de 400 U/ml
Resultado bajo positivo	400 U7ml a 900 U/ml
Resultado positivo	Mayor de 900 u /ml

ESTUDIOS INMUNOGENETICOS DEL MHC, HLA I, LOCUS B EXTRACCIÓN DEL DNA.

Se obtuvo por técnica estándar de extracción, (Salting Out (Maxim Biotech, Inc., Dtract Genomic DNA isolation Kit, San Francisco, CA, USA)(65) DNA genómico. Separación de glóbulos blancos de la sangre total, mediante lisis de eritrocitos con solución hipotónica de Tris al 2 M, Mg CL2, y NaCL.(Solución SLR) Posteriormente el paquete de leucocitos se incuba con 40 ul de SDS al 20%, 160ul de buffer de proteinasa K al 5X, de proteinasa K y 260 ul de agua deionizada a 37°C durante toda la noche para su digestión enzimática.³⁰

La determinación de estos alelos se realizó por medio de reacción en cadena de polimerasa utilizando una serie de mezclas de iniciadores específicos de alelo. (SSO-PCR). Dicho sistema utilizó un total de 45 mezclas distintas que permitieron la detección de los alelos del HLA-B (Peel Freez, Clinical Systems Brown Deer, Wisconsin, USA). Después de amplificar el gen mediante la técnica de PCR, el producto amplificado fue analizado en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio. La interpretación de los resultados se llevó a cabo utilizando un programa de computación diseñado para el propósito (Peel Freez, Clinical Systems Brown Deer, Wisconsin, USA).³¹

PRIMERA PARTE

(SERIE DE CASOS, PACIENTES CON AT)

RESULTADOS:

De los 110 pacientes eran 94 mujeres (85.5%) edad media (\pm DE) 26 ± 9 y 16 hombres (14.5%) de 22 ± 9 años, con seguimiento de 75 ± 83 meses (intervalo: 0-453 meses). Fig 3

Todos cumplieron con > de 4 criterios + estudio de panaortografía Fig 4

De 1984 a la fecha siete pacientes de cada 1000 ingresos institucionales tuvieron diagnóstico final de AT.

Las manifestaciones clínicas comunes fueron: disminución / ausencia de pulsos (95%), cefalea (70%), síntomas oculares (69%), disnea (55%), soplo cardiaco o abdominal (52%), claudicación brazos (69%), piernas (53%), vértigo (55%), palpitaciones (35%), síncope (35%) y malestar general (30%). Tabla 6 y Fig 5

Reacción a PPD, en 61 casos, 58 (95%) induración >10 mm, sólo 4 (4%) con historia verificable de tuberculosis.

En 107 pacientes la panaortografía mostró que la afección ocurrió en: subclavias 72 (65%)-izquierda 68 (62%), derecha 39(36%) afección bilateral 32 (29%), arterias renales 52 (47%) bilateral 33 (30%), carótidas 53 (48%) bilateral 22(20%), aorta abdominal (36%), vertebrales 24 (22%), bilateral 10 (9%) iliacas 24(22%), arteria pulmonar y arterias coronarias (13%).tabla 7 y 8. La clasificación de Numano mostró en orden decreciente: tipos V (63%), Tipo I (18%) Tipo IIb (6%) Tipo III (5%) Tipo IV (5%) Tipo IIa (3%) Fig 6

Las manifestaciones clínicas consistentes, que ocurren en la mayoría de los casos se encuentran en el examen físico: la diferencia en la tensión arterial en las extremidades, a menudo con incapacidad de detección con medios auscultatorios o incluso digitales, y la notable disminución en la amplitud o ausencia de pulsos radiales, cubitales y humerales, con thrill y soplos en vasos cervicales y subclavias. Tabla 9

En estudios previos se ha propuesto un sistema de puntuación para actividad de la enfermedad que incluye datos clínicos y de laboratorio, que según sea su consistencia tienen valores distintos. Así se conceden puntos no sumatorios a datos clínicos como angiodinia, 3 puntos, desaparición de un pulso conocido o eritema nodoso 2, y un punto único a febrícula, ataque al estado general, pérdida de peso, y mioartralgias. Los exámenes de laboratorio que valen cada uno 0.5 puntos se pueden sumar, son: anemia de "inflamación", leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis, eritrosedimentación acelerada, hiperfibrinogenemia y PCR aumentada. Si hay 5 ó más puntos se declara el caso activo.

En esta serie actividad ocurrió de un 20 a 25% de los casos, Tabla 10

Los resultados de laboratorio se muestran en tabla 11

Las causas de mortalidad: tabla 12

MANIFESTACIONES CARDIOLÓGICAS.

De 110 casos consecutivos a partir de 1978, hubo ecocardiografía en 76 que tuvieron estudio en modos M, 2D y Doppler, se revisaron válvulas aórtica, mitral y tricúspide, la aorta ascendente y el arco, el grosor del miocardio parietal, su movilidad y el diámetro de las cavidades cardíacas usando criterios estandarizados.

Demografía .

La edad media en las mujeres fue de 28.54 ± 11.31 (9 a 62) años y en los hombres de 25.38 ± 9.10 (16 a 45) años . Las lesiones arteriales de acuerdo a la clasificación de Numano fueron:

Panaortografía

En estos 76 pacientes, predominó en cuanto a las lesiones arteriales el Tipo V 50 (66%), en los otros tipos se encontró: IIa 12 (16%), tipo III 9 (12%) y IIb en 5 (7%), solo el tipo III tuvo una tendencia de 2 veces más en hombres 2 (25%) vs 7 (10%) en mujeres, sin diferencias significativas.

El tipo V de Numano también predominó en mujeres 45/50 (90%) dentro de las cuales 5 (10%) tuvieron afección pulmonar y afección coronaria en 4 (8%), de ésta última 2 se asociaron con el tipo IIa y una con el tipo IIb. Tabla13

Manifestaciones clínicas.

Se encontró hipertensión arterial sistémica en 56 pacientes (74%), de 68 mujeres en 48 (70%) y en 8/8 hombres (100%). Hipertensión arterial tuvo mayor incidencia en el grupo de edad de 19 a 28 años (37.5%). Tabla 14

La hipertensión arterial se relacionó con estenosis de la arteria renal en 42/56 (75%) de ellos se encontró estenosis bilateral en 28/42 (67%), de la arteria renal derecha en 12 (28%) y en la arteria renal izquierda 2 (5%).

La hipertensión arterial sistémica también tuvo relación con estenosis de la aorta descendente en 7 casos (12.5%).

Otro hallazgo fue aneurismas aórticos 6/76 (8%),

En los pacientes con cardiopatía isquémica, 15 (20%) presentaron infarto agudo del miocardio; el grupo de edad en donde se encontraron con mas frecuencia fue en menores de 40 años en 11/15 (73%): 0 a 9 en 1 (7%), 10 a 19 en 2 (13%), 20-29 en 7 (47%), 30 a 39 en 1 (7%) y más de 40 en 4 (27%). Tabla 14

Al asociar los factores de riesgo cardiovascular con el infarto agudo al miocardio en este grupo de pacientes se encontró que solo un paciente tuvo hipercolesterolemia (>200 mg%), tres hipertrigliceridemia (>150 mg%) y solo uno con historia de tabaquismo.

Hallazgos en ecocardiografía.

El estudio en las válvulas mostró insuficiencia aórtica en 31/76 (41%) de ellos el 29 (94%) correspondieron a mujeres, lesión aórtica en grado ligero 22(71%), moderado 5(16%) y severo en 4 (13%). Se relacionó con la topografía del daño (clasificación de Numano) tipo V 20/31 (64%). En 23 (74%) se asoció con hipertensión arterial sistémica y en 7/15 (47%) con infarto agudo del miocardio. En los pacientes hipertensos, la hipertrofia ventricular concéntrica del ventrículo izquierdo estuvo presente en 28/56 (50%) vs en uno que no tuvo hipertensión arterial sistémica (2%) y hubo diferencia estadísticamente significativa (χ^2 12.346, $p = 0.000$). Además, los pacientes con estenosis de aorta descendente también tuvieron hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo en 6/7 (86%), y en 2/15 (47%) tuvieron infarto agudo del miocardio.

La insuficiencia mitral se encontró en 19/76 (25%), 18 de ellos eran mujeres (95%). Estenosis mitral ligera en 14 (74%), moderada en 3 (16%) y severa en 2 (10%)

En válvula tricúspide: Insuficiencia tricuspídea en 13/76 (17%), 11 de ellas eran mujeres (85%). Se observó insuficiencia ligera en 9 (69%), moderada en 3(23%) y severa en 1 (8%). Hipertensión arterial pulmonar en 10 (13%), 9 de ellos fueron mujeres (90%). En grado ligero en 4 (40%), moderada en 4 (40%) y severa en 2 (20%).Tabla 15

Mortalidad. Causas de mortalidad general.

De los 76 pacientes estudiados, 18 (24%) se perdieron en el seguimiento, de los 58 accesibles, sobreviven 45 (78%), fallecieron 13 (22%) .

Las causas de muerte en general fueron: Insuficiencia renal 2 (3%), complicaciones quirúrgicas en 2 (3%) e infecciones en 1 (2%).

Mortalidad cardiovascular ocurrió en 8 pacientes: Infarto agudo del miocardio en 4 (7%), trombosis en 2 (3%), insuficiencia aórtica severa en uno (2%) y disección aórtica en uno (2%).

La sobrevida sólo se relacionó a la estenosis de la aorta, ($p=0.004$ Kaplan Meier/Breslow) Figura 7

SOBREVIDA A 2, 5 Y 10 AÑOS EN EL GRUPO TOTAL.

En el grupo total la mortalidad global fue 26%. La probabilidad de sobrevida global fue de 0.72 a 2 años y 0.56 a 5 años, y > de 10 años de 0.40.Fig 9-11

De las variables estudiadas en la clínica sólo predice mortalidad Insuficiencia aórtica Fig8

SEGUNDA PARTE

ESTUDIO DE COHORTE EN BUSCA DE ASOCIACIÓN CON TUBERCULOSIS Y CON ALELOS HLA-B.

RESULTADOS

DEMOGRAFIA:

Ciento cuarenta y seis individuos entraron al estudio. Un total de 114 (78%) mujeres y 32 (22%)hombres, 40 tenían diagnóstico de arteritis de Takayasu, (AT) cumplieron con los criterios del American College of Rheumatology y tenían una panaortografía característica para AT, 37 fueron mujeres y 3 hombres. Hubo 34 con tuberculosis, 25 pulmonar, 9 con tuberculosis extrapulmonar y 72 participantes clínicamente sanos que por razón laboral tuvieron exposición a enfermos tuberculosos.

La edad de los pacientes en la muestra total, estuvo comprendida entre 9 y 52 años con una media de 29.7 ± 8.53 años. La edad promedio en las mujeres fue de 30.15 ± 8.36 y en los hombres de 28.13 ± 9.06 .

Entre los pacientes con tuberculosis pulmonar (Tbp) 15 (60%) fueron mujeres y 10 (40%) hombres, M/H 1.5/1, la media de edad en este grupo fue de 35.84 ± 7.44 la mediana de edad es de 36. El 95% de este grupo estuvo comprendido entre 22 y 50 años.

En el grupo de pacientes con tuberculosis extrapulmonar (Tbextp) el 6 (67%) fueron mujeres y 3 (33%) hombres M/H 12..3:1, la media de edad fue de 31.67 ± 9.96 . la mediana fue de 32 y el 95% de este grupo tuvo edades entre 16 y 45.

Entre los controles sanos (CS) 56 son mujeres (78%) y el 16 (22%) hombres M/H3.5:1. La media de edad en este grupo fue 29.31 ± 7.63 años. La mediana de 28 y el intervalo de 12 a 52 años. Al analizar por percentil es el 95% de estos pacientes tuvieron edades entre 12 y 43 años y solo el 5% fueron menores o mayores a esa edad.

Entre los pacientes con AT el 93% fueron mujeres y 7% hombres. La mediana de edad fue de 28 y en este grupo el 95% de los casos estuvo comprendido entre 16 y 45 años.

En relación al promedio de edad, hay diferencias estadísticamente significativas entre grupo de sanos y tuberculosos, pero no entre los controles y pacientes con AT, tampoco hubo diferencias asociadas al género.

La distribución de edad y género en cada grupo se muestra en la Tabla 16

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS CONTACTO CON MICOBACTERIAS.

SIGNO DE COMBE

En el grupo de CS el contacto directo laboral con pacientes tuberculosos fue admitido en 58 (81%) individuos, de los cuales 45 (78%) mujeres y 13 (22%) de hombres, pero todos tenían contacto laboral al menos de 1 año.

Los pacientes con Tbp admitieron contacto en 18 casos, de los cuales 10 (56 %) eran mujeres y 8 hombres, en los pacientes con Tbextp el contacto con tuberculosos fue en 6 las mujeres y 2 hombres. Entre estos tres grupos no se encontraron diferencias, sin embargo, el grupo con AT solo 10 sujetos admitieron Combe positivo, 9 fueron mujeres. Hubo diferencia significativa entre este grupo con los otros tres. Tabla 17.

INMUNIZACIÓN CON BCG

Entre los controles la hubo durante la niñez en 50 casos (69%), con un promedio de tiempo entre la aplicación y la aplicación actual del PPD mayor a 5 años. En 15 (21%) no se lo aplicó nunca y 7 (10%) no recordaron este dato. La proporción de inmunización BCG por sexo fue 4:1 (F/M). La muestra con Tb pulmonar o extrapulmonar recibió BCG en 4 casos de Tbp, 2 en mujeres y 2 en hombres, y en 5 casos con Tbextp, 3 de esos mujeres. En AT sólo 4 (10%) mujeres tenían huella de BCG. Tabla 17

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todos los CS laboraban en hospitales, ninguno tuvo diagnóstico previo de tuberculosis, recordaban exposición a pacientes con tuberculosis pulmonar, además de exposición laboral menor a 2 años, pero mayor a 1 año, no contaban con aplicación reciente de PPD, eran asintomáticos con signos vitales normales, pulsos presentes, y sus radiografías de tórax, evaluadas por experto, fueron normales.

Todos los pacientes con tuberculosis fueron debidamente seleccionados por dos médicos expertos, en un servicio de Neumología y contaban con estudio de baciloscopia y cultivo positivo a M. tuberculosis. Los casos con tuberculosis extrapulmonar tenían diagnóstico confirmado por biopsia y estudio histopatológico.

PACIENTES CON ARTERITIS DE TAKAYASU

Los pacientes cumplieron con los criterios de clasificación del ACR. Todos tenían más de 4 criterios y contaban con panaortografía característica. Figura 12

Sólo 2 pacientes (5%) tenían un diagnóstico previo de tuberculosis, en ambos pulmonar tratada y curada. No hubo pacientes con AT y tuberculosis concomitante.

Además de cumplir con criterios ACR presentaban datos tales como: síntomas generales, síntomas y signos cardiovasculares. Tabla 18

Se incluyeron ausencia de pulsos y diferencias de presión arterial entre extremidades como lo requiere el criterio ACR. Por otro lado, en cuanto al daño cardiovascular se encontró que

estos pacientes tenían Hipertrofia Concéntrica del Ventrículo Izquierdo HCVI 10 (25%), Insuficiencia aórtica (IAo) e Insuficiencia mitral en ecocardiografía (IM) en la misma proporción 6(15%) cada una, e Insuficiencia tricuspídea (IT) 3(8%), cardiopatía isquémica 5(13%)

En el Sistema Nervioso Central (SNC) los síntomas más frecuentes fueron: síncope, mareo, cefalea y convulsiones sin diferencias entre género. Tabla 19

En la piel hubo 13 (33%) con eritema nodoso, 11 fueron mujeres y 2 hombres no se encontraron otras lesiones cutáneas.

La panaortografía, (Numano) mostró lesiones arteriales como sigue: Tipo V 26 (65%) Tipo I en 7 (18%) y con menor frecuencia la Tipo III 4 (10%) y Tipo IIa y IIb en cada una 3 (8%) Esta distribución en relación al sexo prevalece la tipo V en mujeres 24 (65%) y en hombres 2 (67%) y es seguida en frecuencia por la tipo I en 19% y 33% respectivamente Figura 13 Y 14

Ocurrieron dos fallecimientos en sujetos que estaban clasificados con AT tipo V. Los decesos fueron: uno secundario a choque séptico, posterior a cirugía de auto transplante renal, y el otro, extra-hospital, probablemente por infarto agudo del miocardio. Tuvo dolor característico típico y llegó al hospital en paro cardiorrespiratorio.

RESPUESTA INMUNE.

CELULAR: INTRADERMORREACION CON PPD

El grupo de CS con exposición a tuberculosis mostró 21 (29%) sujetos con intradermorreacción positiva.

Los pacientes con Tbxtp: 8 (89%) tenían reacción a PPD y en AT en 37 de 40 (93%) la tenían. Fue notable una reacción de induración de mayor diámetro en promedio que incluso, en 5 casos (12.%) se consideró reacción hiperérgica, tuvieron micro vesículas y febrícula.

El diámetro de la intradermorreacción mostró significado estadístico entre los grupos. Tabla 20

HUMORAL: A ANTIGENOS DE GENERO Micobacteria (tuberculosis, leprae)

Se aceptó el valor de corte declarado por el fabricante para reconocer resultado positivo, >400 U/ml.

EN CONTROLES SANOS

La media del grupo en general fue de 142.14 ± 305.94 y una mediana de 0, distribución no gaussiana, de modo que al valorar por percentiles el 95% del grupo estuvo entre 0 y 160.00 u/ml y solo el 5% tuvieron concentraciones medias mayores o menores a estas cifras. Tabla 21

Al analizar por género en las mujeres la media fue de 144.07 ± 326.27 U/ml la mediana de 0 el 95% de los resultados estuvieron comprendidos entre 0 y 139.25 U/ml y solo menos del 5% tuvieron valores fuera de estos límites En los hombres, incluyendo todos los valores, la media de 135.38 ± 229.47 , mediana 0 y el 95% de los resultados se encontraron entre 0 y 310.50 U /ml. Solo en 8 (11%), de los cuales fueron 7 mujeres tuvieron valores > 400U/ml(, positivos). Tabla 22

PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR

La media del grupo en general fue de 1276.12 ± 1031.23 y una mediana de 1063.00 de unidades /ml ,al valorar por percentiles el 95% del grupo estuvieron entre 285.50 y 2111.00 u/ml. Tabla 21

Al analizar por género, en las mujeres la media fue de 1198.07 ± 842.12 U/ml la mediana de 1032.00 el 95% de los resultados estuvieron comprendidos entre 435.00 y 1903.00 U/ml . En los hombres la media de 1393.20 ± 1306.63 mediana 1321.00 y el 95% de los resultados se encontraron entre 0 y 2489.25 U /ml.

Los anticuerpos anti LPS/p38 en el grupo fueron positivos ($>400U$) en 18 casos (72%), de ellos 12 eran mujeres Tabla 22

PACIENTES CON TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

La media del grupo en general de unidades /ml fue de 356.56 ± 555.70 y una mediana de 55 al valorar por percentiles el 95% del grupo estuvieron entre 0 y 781.50 u/ml . Tabla 21 Al analizar por género en las mujeres la media fue de $311.50 \pm 525.01U/ml$ la mediana de 118 el 95% de los resultados estuvieron comprendidos entre 0 y 547.25 U/ml. En los hombres la media de 446.67 ± 726.54 ,mediana 55 y el 95% de los resultados se encontraron entre 0 y 1285.00 U /ml.

El resultado de la detección de anticuerpos en suero fue positivo en 2, un hombre y una mujer Tabla 22

PACIENTES CON ARTERITIS DE TAKAYASU

La media del grupo fue de 122.43 ± 257.88 y una mediana de 0 unidades /ml ,al valorar por percentiles el 95% del grupo estuvieron entre 0 y 148.25 u/ml. Tabla 21.

Al analizar por género, solo las mujeres tuvieron anticuerpo 6/37 (16%). la media fue de $132.35 \pm 265.89U/ml$ la mediana de 0 el 95% de los resultados estuvieron comprendidos entre 0 y 236.00 U/ml. Tabla 22

HUMORAL: A ANTIGENOS DE ESPECIE (Complejo M.tuberculosis, bovis,africanum) Anti p16/38

Se tomó el nivel de corte señalado por el fabricante para declarar resultados positivos en el ensayo inmunoenzimático en un valor igual o mayor a 200 U/ml.

El análisis por género incluyó valores negativos.

EN CONTROLES SANOS

La detección de anticuerpos para el complejo Mycobacterium en suero la media fue de 152.26 ± 135.09 y la mediana de 121.60 U/ml, al valorar por percentiles el 95% del grupo estuvo entre 76.57 y 194.00 u/ml y solo el 5% tuvieron concentraciones mayores o menores a estas cifras. Tabla 23 . En las mujeres la media fue de 148.68 ± 101.63 U/ml la mediana de 121.60 el 95% de los resultados estuvieron comprendidos entre 76.57 y 201.80 U/ml. En los hombres la media de 164.79 ± 219.76 ,mediana 119.05 y el 95% de los resultados se encontraron entre 72.79 y 170.95 U /ml. . Hubo 16 sujetos (22%) con valores >200 U/ml (positivos),14 fueron mujeres y 2 fueron hombres.Tabla 24

EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR

Entre los tuberculosos hubo diferencias según la localización pulmonar o no de la enfermedad. En los primeros, la media del grupo en unidades /ml fue de 739.78 ± 625.83 y una mediana de 631.70 al valorar por percentiles el 95% del grupo estuvieron entre 180.35 y 1208.00 U/ml. Tabla 23

Al analizar por género 12 fueron mujeres y 7 fueron hombres. En las mujeres la media fue de 713.27 ± 514.28 U/ml la mediana de 688.30 el 95% de los resultados estuvieron comprendidos entre 220.00 y 1208.00 U/ml. En los hombres la media de 779.55 ± 219.76 , mediana 793.78 y el 95% de los resultados se encontraron entre 74.35 y 1562.25 U/ml esto puede verse en la tabla 24.

El resultado de la detección de anticuerpos para el complejo Mycobacterium en suero fue positiva en 19 (76%).

LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR mostraron que la media del grupo fue 350 ± 440.07 y una mediana de 177.00 al valorar por percentiles el 95% del grupo estuvieron entre 108.85 y 465.85 u/ml. Tabla 23

Al analizar por género hubo igual proporción entre hombres y mujeres. En las mujeres la media fue de 349.50 ± 525.86 U/ml la mediana de 148.35 el 95% de los resultados estuvieron comprendidos entre 83.50 y 540.24 U/ml. En los hombres la media de 352.13 ± 288.68 , mediana 254.80 y el 95% de los resultados se encontraron entre 124.70 y 676.90 U/ml esto puede apreciarse en la tabla 24

Tuvieron anticuerpos para el complejo Mycobacterium 4 de 9 casos(44%)

EN LOS PACIENTES CON AT la detección de anticuerpos IgG para el complejo Mycobacterium la media del grupo /ml fue de 153.39 ± 133.16 y una mediana de 114.55 al valorar por percentiles el 95% del grupo estuvieron entre 58.47 y 237.50 u/ml Tabla 23

Hubo 13 (32%) sujetos positivos, todas eran mujeres,

Al analizar por género incluyendo valores negativos obtenidos en 3 hombres; en las mujeres la media fue de 159.02 ± 136.75 U/ml la mediana de 119.10 el 95% de los resultados estuvieron comprendidos entre 58.95 y 245.90 U/ml. y menos del 5% tuvo valores mas altos que estos. En los hombres la media de 83.98 ± 36.72 ,mediana 74.70 y el 95% de los resultados se encontraron entre 52.80 y 74.20.

Los datos en general de la respuesta contra antígenos especie de Mycobacterium tuberculosis (p16/38) se muestran en la tabla Tabla 24

VALORACIÓN DE LA PRUEBA DE ANTICUERPOS PUNTOS DE CORTE

El análisis de pruebas diagnósticas en nuestro grupo de estudio, mostró que en el anticuerpo p16/38 el mejor punto de corte se mantuvo en >300 U/ml. Lo cual es similar a lo propuesto por el fabricante. Figura 15

En relación al anticuerpo anti LPS/38 se encontró también que el punto de corte es de >800 y las unidades de 400 a 799 consideradas como bajo positivo, tienen un comportamiento cercano al punto de corte de $>$ de 800 con muy poca diferencia en la sensibilidad, razón por la cual creemos que fue considerada esta opción al momento de su interpretación y permite captar un mayor número de pacientes. Figura 16

DETERMINACIÓN DE MHC CLASE I HLA B. FRECUENCIA SIMPLE Y FRECUENCIA GENICA DE ALELOS

La frecuencia simple de los alelos de HLA-B mostró que HLA-B39 caracteriza a la población mestiza mexicana, se encontró incrementada en forma similar en controles sanos, en pacientes con tuberculosis y en AT. Otros alelos frecuentes se encuentran en la Tabla 25 Llamó la atención que el grupo de AT presentó 2 alelos idénticos en mayor proporción que los otros grupos, es decir, hubo homocigocia en los HLA B 39, 35, 40 y 44. Tabla 26

En el análisis de frecuencia génica, los pacientes con Tbp tenían frecuencia aumentada, estadísticamente significativa, en HLA-B15 ($p < 0.02$), $pC < 0.04$) y RM = 2.94 y HLA-B 35($p > 0.01$) ($pC < 0.019$)y OR =2.56 comparados contra controles sanos, Tbxtp y AT. Sin

embargo, la diferencia más marcada ocurrió entre los pacientes Tbp y controles sanos con exposición laboral a tuberculosis. Tabla 27

En el grupo de Tbexpt las frecuencias génicas incrementadas fueron el HLA-B39 ($p < 0.03$) (prueba exacta de Fisher < 0.02 y OR 3.1 , y en HLA-B40 ($p < 0.02$) (exacta de Fisher < 0.04) y RM de 3.4. Tabla 28

Al comparar pacientes con arteritis de Takayasu y estos mismos controles las frecuencias génicas incrementadas fueron HLA-B 39, B44 y B52:

HLA-B39 ($p < 0.002$) (prueba exacta de Fisher 0.004) y RM 2.56

HLA-B44 ($p < 0.009$) (prueba exacta de Fisher 0.019) y RM 3.70

HLA-B52 ($p < 0.007$) (prueba exacta de Fisher 0.01) y RM de 6.66 tabla 29

La tabla 30 muestra que el grupo de Tb pulmonar extrapulmonar y AT

tabla 31 se describe el comportamiento de las frecuencia génica entre grupos, mostrando de mayor a menor el incremento en cada grupo, el HLA-B39 se encuentra presente en todos los grupos, varía únicamente la frecuencia génica en cada uno de ellos y en algunos con diferencia estadística significativa.

Aunque HLA-B35 prevalece en todos los grupos se encuentra incrementado en pacientes con tuberculosis, y su frecuencia todavía es mayor que HLA-B39, en segundo lugar en los pacientes sanos y con menor frecuencia en tuberculosis extrapulmonar y arteritis de Takayasu

Llama la atención que HLA-B52 ocurre en el mismo orden de frecuencia en pacientes con tuberculosis extrapulmonar y en AT.

En esta última, los alelos que tienen frecuencia génica después de HLA-B39 son HLA-B44, HLA-B15, HLA-B35 y HLA-B52,

En el análisis de regresión logística para evaluar los efectos de las variables independientes en relación a presencia de enfermedad o no, se realizaron las pruebas de normalidad para su evaluación y se encontraron los riesgos mostrados en la tabla 32.

ANÁLISIS MULTIVARIADO (CLUSTER ANÁLISIS)

El análisis "cluster" es la denominación de un grupo de técnicas multivariantes cuyo principal propósito es agrupar sujetos basándose en las características que poseen. El análisis cluster clasifica (objetos , sujetos, productos, entidades) de tal forma que cada objeto, sujeto etc es muy parecido a los que hay en el conglomerado con respecto a algún criterio de selección predeterminado.

Los conglomerados de sujetos resultantes deberían mostrar un alto grado de homogeneidad interna (dentro del conglomerado) y un alto grado de heterogeneidad externa (entre conglomerados) Por lo tanto si la clasificación es acertada, los sujetos dentro del conglomerado estarán muy próximos cuando se presenten gráficamente y los diferentes grupos estarán muy alejados

En el comportamiento por cluster en similitudes de variables, podemos observar lo siguiente:

El grupo de sanos quedó comprendido en el cluster 1 y 3 70 (49 y 43 %) y con menor porcentaje en los clusters dos (22 %)

Todos los tuberculosos se distribuyeron con mayor frecuencia en los clusters 1 y 3 con porcentaje de 47 y 43%)

Arteritis de Takayasu alcanzó un porcentaje mayor en el cluster 2 y 3 con porcentajes de 35 y 54%)

En el análisis de conglomerados por casos realizados clasificó a la población en tres grupos. En relación a los alelos cada grupo tenía un total de : (sanos $72 \times 2 = 144$) (Tbp $25 \times 2 = 50$) (Tbexpt $9 \times 2 = 18$) (AT $40 \times 2 = 80$)

El análisis discriminante realizado posteriormente obtuvo el 100% de clasificación correcta de los casos tabla 33

El cluster 1 contiene 111 sujetos (38%) de la población total. De este grupo se encontraron sanos 70/144 (49%) Tbp 31/50 (62%) Tbexpt 1/18 (6%) y con AT

El cluster 2 comprende 66 sujetos el (23%) y de este grupo sanos 31/144 (22%) Tbp3/50 (6%) Tbexpt 4/18 (22%) y AT 28/80 (35%)

El cluster 3 tuvo un total de 115 sujetos (39%) y de éstos correspondieron a sanos 43/144 (30%), Tbp 16/50 (32%) Tbextp 13/18 (72%) y AT 43/80 (54%) Tabla 34

En relación al análisis por porcentaje total en cada grupo: se resume como sigue.

Cuando analizamos el total de sujetos comprendidos en el Cluster 1 que comprende un total de 111, obtuvimos que 70 son sanos (63%) Tbp31 (28%) Tbextp (0.9%) y AT (8%)

En el Cluster 2 el total fue de 66, de los cuales fueron sanos 31 (47%), Tbp 3 (5%) Tbextp 4 (6%) y AT 28 (42%)

En el cluster 3 con un total de 115 los sanos fueron: 43/115 (37%) Tbp 16 (14%), Tbextp 13 (11%) y AT 43 (66%).

Por lo que podemos decir que el mayor porcentaje de sanos estuvo comprendido en el cluster 1 y 2, los Tbp en el cluster 1, los pacientes con Tbextp pudieron observarse solo en cluster 1 y 3, y AT es claramente definido en los clusters 2 y 3 con predominio en éste último.

Una vez que analizamos variables como PPD cuya respuesta fue encontrada con mas frecuencia entre arteritis de Takayasu y tuberculosos extrapulmonares, corroboramos que las medidas fueron mayores en los cluster 2 y 3 y esta diferencia está dada por el género ya que en el grupo de hombres mantienen respuestas similares. Tabla 35

En relación a las frecuencias génicas este análisis estadístico permitió corroborar hallazgos previos en el análisis de regresión logística.

El alelo B14 es observado con mayor frecuencia en el cluster 1, en donde predomina la población de sanos, y esto da diferencias estadísticas significativas cuando se compara con los clusters 2 y 3 Tabla 36; B35 observado en pacientes con tuberculosis pulmonar se agrupa en el cluster 1 y 3, HLA-B39 se observa en toda la población y se aprecian los predomios en los cluster 2 y 3 lo cual agrupa a tuberculosos extrapulmonares y AT. También mostramos la distribución de alelos por grupos Tabla 37

Este estudio permite jerarquizar la frecuencia y las similitudes de las variables entre los grupos y en el caso de las frecuencias génicas ha sido evaluado de diversas maneras encontrando hallazgos similares independiente el método de análisis.

DISCUSION .

Este trabajo confirma y expande conocimientos sobre la relación entre la AT, una enfermedad infecciosa, tuberculosis y el principal marcador inmunogenético reconocido en diferentes poblaciones. Describe e incluye grupos de comparación y suficientes pacientes para alcanzar un poder estadístico que evita el efecto del azar, tomó cuidado sobre sesgos confusores y con observaciones clínicas, genera nuevas preguntas que deberán estudiarse con métodos de investigación básica.

No hay, como era de esperar, una coincidencia de tuberculosis enfermedad y AT, sólo 5% de nuestros casos tuvieron antecedente confiable de diagnóstico previo de tuberculosis pulmonar tratada hasta curación, antes de que aparecieran datos clínicos de vasculitis.

Los pacientes con AT no tuvieron exposición a enfermos tuberculosos a juzgar por la baja frecuencia del signo de Combe, sin embargo, este es un dato "blando" e influenciado por condiciones no controladas como escolaridad e información, como lo sugiere la respuesta en los grupos de comparación. La exposición a una cepa atenuada de M.bovis, en la vacunación con BCG, que se ha generalizado en el país, no fue confirmada por examen físico en 90% de los pacientes con AT.

A pesar de eso, en 9 de cada 10 pacientes con AT hubo respuesta inmune a Micobacterias en la intradermorreacción a PPD que se llevó a cabo usando un lote invariable del producto biológico obtenido de un fabricante prestigiado, recomendado por expertos y bajo prácticas estandarizadas por agencias regulatorias nacionales e internacionales. Además, los sujetos sanos con exposición laboral respondieron a PPD en la proporción esperada, y lo mismo ocurrió en los sujetos con tuberculosis extrapulmonar, en su mayoría ganglionar, donde 90%

tuvieron respuesta positiva. Por razones éticas no se probó al grupo con tuberculosis pulmonar.

En AT la intradermorreacción fue importante, hiperérgica 12.5% de los casos.

No se contó con una intradermorreacción solo con el vehículo libre de PPD ni se consideró el uso de otros agentes biológicos que se empleados en la valoración clínica de hipersensibilidad tardía por intradermorreacción porque esos productos no están estandarizados. También razones éticas evitaron tomar biopsia de la zona de reacción cutánea. De todos modos dado el diseño que asegura poder estadístico y control de sesgos, en AT la intradermorreacción PPD en condiciones estandarizadas para uso clínico, define una característica biológica de esta vasculitis.

Es práctica común que una intradermorreacción a PPD con diámetro mayor a 15 mm se considere indicación de profilaxis con isoniacida si se descarta tuberculosis enfermedad. No se procedió así en nuestros pacientes con AT por que la maniobra no tenía intención asistencial, no había datos de enfermedad y porque ya ha habido experiencias limitadas de tratamiento corto que no modifican la vasculitis. Además hay un solo informe en contra, que refiere un caso coincidencia de Tb y AT y curación de la vasculitis al tratar la infección. En relación a la asociación entre AT y Tb la literatura observaciones muy variadas. En un estudio hindú con 10 casos de autopsia en pacientes con AT, que en 4 hubo hallazgos de tuberculosis "curada o activa", incluye un caso con lesiones múltiples que tuvo diagnóstico de Tb miliar y 3 con lesiones ganglionares o renales curadas, sin mayor precisión. Hay otros estudios previos en nuestro hospital, que mencionan, con ambigüedad, antecedente de Tb en familiares, signo de Combe o diagnóstico previo de Tb ganglionar u ósea en < 10% de los casos con AT, y consideran importante, sin mayor precisión un antecedente de enfermedad supurada cervical, siempre con datos "blandos" no verificables¹¹. Otra observación no sistemática menciona al eritema indurado de Bazin y al eritema nodoso en relación a AT, pero la frecuencia de intradermorreacción a tuberculina en esas condiciones no supera 15%, en tanto los pacientes con AT responden en 80% de los casos; en otra observación retrospectiva, se llama la atención sobre "focos tuberculosos" en ganglios linfáticos, focos de Ghon o nódulos pleurales comparando la frecuencia simple en autopsias rutinarias, situación que, con la misma imprecisión se repite en la literatura desde el informe de Shimizu y Sano en 1948.

El informe actual define, sin lugar a duda, que la población con AT tiene una respuesta celular a la mezcla de antígenos presente en el PPD, y es consistente con observaciones de otros, pero descarta una relación definida con la tuberculosis enfermedad.

El M. tuberculosis tiene un complejo mosaico de antígenos con muchos epitopes, hay antígenos en la pared celular, otros en componentes citoplásmicos y algunos son secretados, esa complejidad antigénica explica que el diagnóstico inmunoserológico de infección tuberculosa ha sido infructuoso por años, pero la identificación de antígenos no proteicos y proteicos de 16 y 38 kDa, permitió el desarrollo de pruebas diagnóstica ya en uso comercial que aplican un método inmunoenzimático de alta sensibilidad.

Este estudio probó que, bien usando criterios de desempeño recomendados por el fabricante o haciendo una valoración ROC es posible reconocer el circulante, anticuerpo específico contra antígenos de género o de especie de Micobacterias, y que en la Tbp hay una respuesta humoral que, en sujetos sanos, a pesar de que respondan a PPD no existe. Los anticuerpos circulantes contra proteínas y lipopolisacárido de Micobacterias se encontraron en un subgrupo pequeño, esto ocurre también en el caso de tuberculosis extrapulmonar e incluso en AT, en contraste con la respuesta humoral de los sujetos con tuberculosis pulmonar. Es cierto que el número de enfermos con tuberculosis extrapulmonar(ganglionar) no fue suficiente para tener poder estadístico, pero al menos hay tendencia, y en el caso de AT, donde contamos con casos numerosos, no hubo una respuesta humoral comparable a la observada en enfermos con Tbp.

La disociación en la RI contra Micobacterium tuberculosis y una polarización por la RI celular en los infectados o aún enfermos si tienen una enfermedad pulmonar, sugiere una respuesta

TH1 dominante en los grupos sanos, Tbextp y en AT. Esta observación, que no es explicable con los datos limitados de este trabajo, indica la necesidad de estudiar la naturaleza del mosaico antigénico de M tuberculosis, pues es posible que componentes no proteicos, tal vez glicolípidos como el factor cordonal expuesto en la superficie del microbio, heteropolisacáridos similares en estructura a la endotoxina de Gram negativos entre otros, exciten una población de células inmunocompetentes diferente a la que participa en la respuesta a antígeno proteicos. Los mecanismos de activación del proceso patológico, aunque no bien establecidos, toman en consideración que el antígeno sea presentado por células especializadas, como las dendríticas, a diversas subpoblaciones de linfocitos T, donde puede haber subgrupos funcionales que responden a antígenos diferentes en su estructura. Esto ocurre en varios procesos patológicos incluyendo enfermedades autoinmunes, alérgicas y tumorales .

Una vez más, nuestro estudio, clínico, no puede ofrecer respuesta. . En ese sentido cabe señalar que Seko et al observaron in situ en lesiones arteriales de pacientes con AT y con arteriosclerosis por dislipidemia, diferencias importantes. Si bien en ambos casos hay infiltrado mononuclear, en AT hay una expresión relativa mayor de linfocitos T $\gamma\delta$, células dendríticas.

Es necesario un estudio inmunohistoquímico en arterias obtenidas en autopsia de pacientes con AT, convenientemente controlado, para corroborar las observaciones de Seko en un mayor número de casos, mostrando que , en efecto, hay una mayor representación de células dendríticas presentadoras de antígeno y linfocitos capaces de reconocer moléculas no proteicas como antígeno. También será necesario diseñar estudios de otra índole que aborden aspectos biológicos fundamentales involucrados en la respuesta inmune polarizada que parece característica de la AT, de formas no pulmonares de enfermedad tuberculosa y de la infección latente.

El estudio de alelos del locus B de HLA en grupos que tiene un origen étnico común, confirma que la frecuencia alta de B39 y B52 es característica de la AT en población mestiza mexicana. El HLA B52 esta asociado con AT en Japón, Corea, Tailandia e India y los subtipos HLA B*5201 y HLA*B3902 que comparten residuos de ácido glutámico en posición 63 y serina en posición 67 han sido descritos en poblaciones orientales. Un estudio previo en México mostró que esa característica molecular existe en nuestros pacientes con AT, que comparten uno o los dos residuos de esos aminoácidos en HLA B, sea B15, B52 , B39 u otro. Las observaciones actuales señalan que además de B39 y B52, al población mestiza mexicana con AT tiene asociación con HLA B44 y con HLAB35 y HLAB15, estos últimos son frecuentes en sujetos con tuberculosis enfermedad.

Este estudio descriptivo corroboró que en AT hay homocigocia en los alelos HLA clase I B asociados a la enfermedad, como son HLA B39, 35, y 44, la hubo también con HLA B40, común en México, pero con HLA B15. Esa observación novedosa debe estudiarse más.

Los estudios de frecuencia génica, con mayor precisión señalan la asociación fuerte entre alelos HLA B y la vasculitis de interés, y la regresión logística muestra los alelos característicos de los grupos de comparación, así, los sanos tienen HLA B14, los pacientes con Tbp HLA B 35, los que tienen Tbextp HLAB39 y 40 y en AT hay HLAB39,44,52.

En este trabajo se uso en el análisis, además de estadística inferencial, una prueba no inferencial que permite el examen de "conglomerados" resultado de la selección, por parte del investigador, de criterios observados con frecuencia por el mismo o por otros investigadores.

Esta fue el análisis discriminante o "cluster análisis" que incluye solo las variables utilizadas para comparar sujetos y determina el "carácter" de los sujetos. Este análisis es la única técnica multivariante que no estima el valor teórico empíricamente sino que utiliza el valor teórico especificado por el investigador.

Es método útil cuando el investigador desea desarrollar las hipótesis concernientes a la naturaleza de los datos o para examinar hipótesis previamente establecidas. No es una técnica de inferencia estadística en la que se analizan los parámetros de una muestra en la medida en que puedan ser representativos de una población. Por el contrario, el análisis

cluster es una metodología objetiva de cuantificación de las características estructurales de un conjunto de observaciones, como tal tiene fuertes propiedades matemáticas. Las exigencias de normalidad, linealidad y homocedasticidad que son tan importantes en otras técnicas tienen poco peso en este análisis. En este caso uno debe centrarse en: la representatividad de la muestra y la multicolinealidad.

El análisis discriminante implica obtener un valor teórico, es decir una combinación lineal de dos (o más) variables independientes que discrimine mejor entre los grupos definidos a priori. La discriminación se lleva a cabo estableciendo las ponderaciones del valor teórico para cada variable de tal forma que maximice la varianza entre grupos frente a la varianza intra-grupos tomando las variables involucradas en este estudio, normalizadas y jerarquizadas por conglomerados ("cluster") que relacionan la proporción de variables entre sí, según su frecuencia. Esta técnica corroboró los hallazgos del análisis inferencial bivariado.

En suma, presentamos datos de una asociación entre la AT y la infección con M.tuberculosis que se expresa en una respuesta inmune polarizada a la hipersensibilidad tardía y sin respuesta de anticuerpos contra antígenos lipopolisacáridos o proteína recombinantes características de la bacteria. Por otra parte se confirma que la asociación entre AT y HLA-B esta dada por los alelos B39, B44 y B52 en población mestiza mexicana donde la enfermedad parece ser relativamente común, que incluso algunos de esos alelos presentan homocigocia y que los alelos HLA B35 y B15, presentes en tuberculosos de la misma extracción étnica, también tienen presencia en AT.

De modo que es necesario estudiar tanto el fenotipo de la población de células infiltrantes en las lesiones arteriales para definir si, en efecto, hay un "exceso" de células dendríticas y linfocitos con capacidad de manejar antígeno no proteicos; como subtipificar y secuenciar los alelos HLA B39,44,52,15 y 35 de los enfermos con AT y grupos de comparación para corroborar los subtipos identificados en muestras pequeñas así como si la presencia de los residuos de ácido glutámico y serina en las posiciones 63 y 67 se mantiene, como marcadores biológicos de la vasculitis. Estos estudio se han iniciado ya.

CONCLUSIONES

- Se confirma asociación entre AT e infección con *Micobacterium tuberculosis*. A pesar de no haber historia clínica de exposición/enfermedad existe una respuesta inmune celular contra *M.tuberculosis*.
- La respuesta inmune humoral contra antígenos proteicos del microorganismo se comporta en forma similar a la de los sujetos con Tb extrapulmonar y controles sanos. Hay una dicotomía en la respuesta inmune, con predominio celular (Hipersensibilidad tardía vs. PPD) sin respuesta humoral concomitante, lo que sugiere un manejo especial del estímulo en los sujetos con arteritis de Takayasu. Es necesario estudiar antígenos no proteicos y células que reconocen estos.
- Se confirma también, en una población étnica homogénea la asociación de AT con alelos HLA B. Son marcadores HLA Clase I el HLA-B52, identificado en poblaciones asiáticas. Otros alelos importantes son HLA-B39 y HLA-B44 y los compartidos con tuberculosis HLA-B15
- Los análisis, por conglomerados (cluster) e inferencial, clasifican los grupos y muestran que los sanos y tuberculosos pulmonares son distintos de los tuberculosos extrapulmonares y pacientes con AT.
- Este trabajo ofrece hallazgos nuevos que deben ser explorados: es necesario estudiar el fenotipo celular en las lesiones arteriales, establecer si la secuencia de aminoácidos de la molécula B alélica mantiene los hallazgos en AT que sugieren un epitope compartido que debe ser plenamente identificado e investigar si esa característica molecular es compartida en alguno de los grupos estudiados. También debe profundizarse en la identificación de las vías de respuesta inmune que privilegian mecanismos celulares.

TABLA 1.
Criterios Diagnósticos del American College of Rheumatology para la Clasificación de Arteritis de Takayasu de 1990.²⁴

1	Edad de inicio de la enfermedad <40 años.
2	Claudicación de extremidades
3	Diferencia de la tensión arterial entre los brazos > 10 mm Hg.
4	Pulso de la arteria braquial disminuido.
5	Soplos sobre las arterias subclavias o aorta
6	Anomalías en la panaortografía.

TABLA 2 Alelos del Sistema Principal de Histocompatibilidad (SPH) Asociados con Arteritis de Takayasu en varias poblaciones y con algunos autores

POBLACION			
Asiática (Japón)	HLA-*B5201§	Caucásica (Arabia Saudita)	HLA-A2
	HLA-*B3902		HLA-A9
	HLA-DR2		HLA-B35
Asiática (Corea)	HLA-B52		HLA-DR7
Asiática (Tailandia)	HLA-B3	Caucásica (Norteamérica)	HLA-DR4
	HLA-B52	Mestiza (México)	HLA-B5
Asiática (India)	HLA-B5		HLA-B52§ HLA-DR6

§Alelos con ácido glutámico en la posición 63 y serina en la posición 67

Tabla 3

País	Autor	Año	Alelos
Japon	Naito	1978	HLA B5
	Isohisa	1978	HLA B5, Bw52
	Sasazuki	1979	HLA DHO du
	Numano	1983	HLADR,MT,MB
Tailandia	Charoengo	1998	HLA A31 B52
India	Mehra	1996	HLA B5, B51, B52
Canada	Volkman, Khraishi	1982	HLADR4DQW3
			HLADR4,DR2DQW3
México	Castro	1982	HLAB5
	Girona Rodríguez	1996	HLA DR6(DRB1*1301)
	Reyna	1998	HLAB39*39061 *39062
	Vargas	1999	63Glu 67Ser

Tabla 4 Calendarización del trabajo

Medición	Consulta inicial	Consulta 2ª 48 horas	Proceso de laboratorio
Evaluación clínica	X	X	
Verificación de criterios clínicos De clasificación	X		
Obtención de muestra. aplicación del PPD	X	X	
Procesamiento del DNA			X
Tipificación del DNA			X
ELISA p38/p16 LPS			X

Tabla 5.- Diversas formas de cálculo de muestra

α	β	Pi	qi	Po	qo	n	α	β	Pi	qi	po	Q0	n
0.99	0.80	0.05	0.95	0.30	0.70	8	0.99	0.90	0.05	0.95	0.30	0.70	9
		0.10	0.90			25			0.10	0.90			27
		0.15	0.85			64			0.15	0.85			68
		0.20	0.80			182			0.20	0.80			193
0.95	0.80	0.05	0.95			6	0.95	0.90	0.05	0.95			6
		0.10	0.90			17			0.10	0.90			10
		0.15	0.85			43			0.15	0.85			46
		0.20	0.80			121			0.20	0.80			52
0.90	0.80	0.05					0.90	0.90	0.05				
		0.10							0.10				
		0.15							0.15				
		0.20							0.20				

Tabla.6 Proporción de características clínicas generales entre género

Característica clínica	Total 110	Mujeres N=94	Hombres N=16	P
Síntomas generales		N (%)		
Malestar general	33 (30)	28 (30)	5 (31)	NS
Fiebre	22 (20)	21 (22)	1 (6)	NS
Anorexia	16 (15)	15 (16)	1 (6)	NS
Perdida de Peso	20 (18)	17 (18)	3 (19)	NS
Sistema nervioso central y oftalmológicos				
Cefalea	77 (70)	69 (73)	8 (50)	NS
Mareo	61 (55)	56 (59)	4 (25)	<0.02
Síncope	39 (35)	33 (35)	6 (38)	NS
Convulsiones	22 (20)	17 (18)	5 (31)	NS
Visión Borrosa	39 (35)	37 (39)	6 (38)	NS
Amaurosis	25 (22)	23 (25)	2 (13)	NS
Uveítis	6 (5)	5 (5)	1 (6)	NS
<u>Cataratas</u>	8 (7)	8 (9)	0	
Cardiovasculares				
Disnea	60 (55)	49 (52)	11 (69)	NS
Hipertensión	58 (53)	43 (46)	15 (94)	<0.001
Palpitaciones	39 (35)	37 (39)	6 (38)	NS
Dolor precordial	35 (32)	31 (33)	4 (25)	NS
Angiodinia	23 (21)	21 (22)	2 (13)	NS
Tos	17 (15)	16 (17)	1 (6)	NS
Piel				
Eritema nudoso	21 (19)	17 (18)	4 (25)	NS

Tabla 7. Proporción de lesión arterial en los 110 pacientes con AT

Sitios de lesión arterial	n (%)					P
	Total	Bilateral	Izquierda	Derecha		
Cuello						
Subclavias	72 (65)	32 (29)	68 (62)	38 (35)		0.0009
Carótidas	53 (48)	22 (20)	45 (41)	27 (25)		0.014
Vertebrales	24 (22)	10 (9)	20 (18)	14 (13)		
Tórax						
Pulmonar	15 (14)					
Coronarias	14 (13)					
Abdomen						
Renal	52 (47)	33 (30)	38 (35)	49 (45)		NS
Iliacas	24 (22)	12 (11)	16 (15)	20 (18)		NS
Aorta Abdominal	39 (35)					
Mesentérica superior	19 (17)					
Mesentérica inferior	11 (10)					

Tabla 8- Sitios de lesión arterial

Sitio de lesión arterial	n (%)				P
	Izquierda		Derecha		
Vasos supraórticos					
	N (%)				
Subclavias	68	(62)	38	(35)	0.0009
Carótidas	45	(41)	27	(25)	0.014
Abdominal					
Renal	38	(35)	49	(45)	NS
Iliacas	16	(15)	20	(18)	NS

**Tabla 9 .MANIFESTACIONES CLINICAS EN
ARTERITIS DE TAKAYASU**

Consistentes >75 %

Diferencias en la tensión arterial
Pulsos ausentes o disminuidos

Comunes (> 25< 75 %)

Claudicación de extremidades
Hipertensión arterial
Sistema nervioso central (SNC)
Cardiovasculares (CV)
Oftálmicas (OF)

Ocasionales (> 25%)

Ataque al estado general
Amaurosis
Angiodinia
Fiebre
Eritema nudoso
Cataratas
Uveítis

CV = disnea, tos dolor precordial palpitaciones
SNC =cefalea mareo, síncope
Convulsiones OF = visión borrosa

Tabla 10 ARTERITIS DE TAKAYASU. Actividad clínica.

3 puntos	2 puntos	1 punto
Angiodinia	Nódulos subcutáneos	Fiebre, febrícula
Evento isquémico mayor	Ausencia de pulso previamente presente.	Perdida de peso
	Soplo nuevo	Artralgia / artritis
		Malestar general

Los puntos clínicos no son sumatorios
Los puntos de laboratorio se suman y c/u tiene valor de 0.5 puntos.: Anemia leucocitosis, trombocitosis, proteína C reactiva, hiperfibrinogenemia y estos se suman a los encontrados en la clínica. La limitación el diagnóstico previo de AT.
Se considera " actividad de la enfermedad cuando tiene <5 puntos y esto permite los cambios en la terapéutica médica

Tabla 11	RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO		
	Total de pacientes	Positivos	
	n	(%)	X ± DE
PPD n= 67	58	87	24.93 ± 7.93
Leucocitosis n = 110	23	21	12343 ± 2794
Trombocitosis n = 110	7	7	460714 ± 187732
Hemoglobina(<12mg7dl) n=110	41	37	10.4 ± 1.4
Velocidad de sedimentación >20 n =91	58	64	3.6 ± 9.4
Proteína C reactiva elevada >1 n =78	33	42	3.7 ± 2.8
Fibrinógeno n=40	7	17	5.3 ± 1.1

Tabla 12 Causas de muerte en 110 pacientes con AT

MORTALIDAD n=29 (26%)	n	(%)
Infarto agudo del miocardio	5	5
Insuficiencia renal crónica	3	3
Evento vascular cerebral	2	2
Hemorragia subaracnoidea	1	1
Síndrome de Hiperperfusión	1	1
Disección aórtica	1	1
Trombo embolia pulmonar	1	1
Edema agudo pulmonar	1	1
Infarto intestinal	1	1
Post-quirúrgico (laparotomía)	1	1
Choque séptico	1	1
Causa fuera del hospital	11	10

Tabla 13 Panaortografía. Tipo de lesión arterial

	Mujeres 69	Hombres 8	Total 77
Clasificación Numano			
IIa	11	1	12
IIb	5	0	5
III	7	2	9
V	45	5	50
Afección asociada			
pulmonar	5	0	5
Coronarias	4	0	4

Tabla 14 Proporción de hallazgos cardiovasculares por ecocardiograma en 76 pacientes con AT

Daño cardiovascular	Mujeres	Hombres	Total 76 (%)
Hipertensión arterial sistémica	48	8	56 (74)
Coartación aórtica	4	3	7 (9)
Aneurismas	4	2	6 (8)
Hipertrofia concéntrica de Ventriculo Izquierdo	23	6	29 (38)
Infarto agudo del miocardio	14	1	15 (20)

Tabla 15 Proporción de daño valvular

Daño valvular	Mujeres	Hombres	Total
Insuficiencia aórtica			32/77 (42%)
IAo leve	21	1	22 (29)
IAo moderada	6	0	6 (8)
IAo severa	3	1	4 (5)
Insuficiencia mitral	13	1	14 (18)
Insuficiencia Tricuspidéa	7	2	9 (12)
Hipertensión arterial pulmonar	9	1	10 (13)

RESULTADOS SEGUNDA PARTE

Tabla 16 .- DATOS DEMOGRAFICOS:

Grupo	n Total	Edad (años X± DE)	Límites de Edad (años)	Distribución por Sexo		Edad promedio por sexo
				n	(%)	
Controles sanos	72	29.03± 6.96	18 - 46	F	56 (78)	30.36 ± 7.77
				M	16 (22)	25.63 ± 5.99
Tuberculosos pulmonares	25	35.84 ± 7.44	22 - 52	F	15 (60)	35.47 ± 6.65
				M	10 (40)	36.40 ± 8.85
Tuberculosis Extrapulmonar	9	31.67 ± 9.96	16 - 45	F	6 (67)	35.83 ± 8.38
				M	3 (33)	23.33 ± 8.08
Arteritis de Takayasu	40	26.13 ± 8.25	9 - 41	F	37 (93)	26.73 ± 8.21
				M	3 (7)	18.67 ± 4.92
Total	146	29.56 ± 8.19	9 - 52	F	114 (78)	30.15 ± 8.36
				M	32 (22)	28.13 ± 9.06

Tabla 17 CONTACTO CON TUBERCULOSIS (COMBE) Y ANTECEDENTE DE APLICACIÓN DE BCG PROPORCION ENTRE GRUPOS.

	Sanos (n=72)	Tuberculosos pulmonares (n=25)	Tuberculosos extrapulmonares (n=9)	Arteritis de Takayasu (n=40)
Frecuencias (%)				
Total Combe	58 (81)	18 (72)	6 (69)	10 (25)
Hombres	13 (22)	8 (44)	2 (33)	1 (10)
Mujeres	45 (78)	10 (56)	4 (67)	9 (90)
Total BCG	50 (69)	4 (16)	5 (56)	4 (10)
Hombres	10 (20)	2 (50)	2 (40)	0
Mujeres	40 (80)	2 (50)	3 (60)	4 (100)

Tabla 18. MANIFESTACIONES GENERALES EN 40 PACIENTES CON AT

	Mujeres n=37		Hombres n=3	
Síntomas generales		(%)		(%)
Malestar general	14	(38)	0	
Fiebre	9	(25)	0	
Pérdida de peso	13	(35)	0	
Anorexia	12	(32)	0	
Manifestaciones Cardiovasculares				
Hipertensión Arterial sistémica	20	(55)	0	0
Dolor precordial	17	(46)	1	(33)
Palpitaciones	24	(65)	1	(33)
Disnea	16	(43)	1	(33)
Angiodinia	14	(38)	0	0
Tos	11	(30)	0	0

Tabla 19. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y OFTALMOLÓGICAS

<i>Sistema Nervioso Central</i>	Total		(%)		(%)
<i>Síncope</i>	23	22	(96)	1	(4)
<i>Mareo</i>	21	20	(95)	1	(5)
<i>Convulsiones</i>	13	11	(85)	2	(15)
<i>Cefalea</i>	13	13	(100)	0	(0)
<i>Oftalmológicas</i>					
<i>Amaurosis</i>	16	15	(94)	1	(6)

Tabla 20 PROPORCION DE PACIENTES CON RESPUESTA A PPD, MEDIDA DEL DIÁMETRO DE LA INTRADERMORREACCION

Grupo	Total de positivos n (%)	Medida de la induración en general	Medida de la induración >a 1 cm	P
<i>Controles</i>	21 (29)	6.3 ± 6.8	15 ± 5.1	* **
<i>Tuberculosis extrapulmonar</i>	8 (89)	20.7 ± 11.6	22.6 ± 10.5	0.04*
<i>Arteritis de Takayasu</i>	37 (93)	22.69 ± 9	23.7 ± 7	0.000**

PPD Derivado proteico purificado, media, DE desviación

Tabla 21 CARACTERISTICAS DE LA RESPUESTA CONTRA ANTIGENOS DE GENERO DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS (Ips) DEL GRUPO TOTAL

	Sanos n = 72	Tuberculosos pulmonares n= 25	Tuberculosos extrapulmonares n= 9	Arteritis deTakayasu n=40	P
	<i>n (%)</i>				
Respuesta positiva	8 (11)	18 (72)	2 (22)	6 (15)	0.000
X ± DE	142.14±305.94	1276.12± 1031.23	356.56 ± 555.70	122.43 ± 257.88	
Mediana	0	1063.00	55	0	
Percentil 25	0	285.50	0	0	
Percentil 75	160.00	2111.00	781.50	148.25	

P <*0.000 Sanos vs. tuberculosos extrapulmonares y Sanos vs. Arteritis de Takayasu

Tabla 22 CARACTERISTICAS DE LA RESPUESTA CONTRA ANTIGENOS DE GENERO DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS (LPS) (RELACION ENTRE SEXO)

	Sanos n = 72	Tuberculosos pulmonares n= 25	Tuberculosos extrapulmonares n= 9	Arteritis deTakayasu n=40	P
	<i>n (%)</i>				
Hombres					
Respuesta Positiva >400U/ml	1/16 (6%)	6/10 (60%)	1/3 (33%)	0/3	
Mediana	0	1321.00	55		
Percentil 25	0	0	0		
Percentil 75	310.50	2489.25	1285		
Mujeres					
Respuesta Positiva >400U/ml	7/56 (13%)	12/15 (80%)	1/6 (16%)	6(37%)	
X ± DE	144.07±326.27	1198.07± 842.12	311.50± 525.01	132.35± 265.89	
Mediana	0	1032.00	118	0	
Percentil 25	0	436.00	0	0	
Percentil 75	139.25	1903.00	547.25	236.00	

P <*0.000 Sanos vs tuberculosos extrapulmonares y Sanos vs Arteritis de takayasu

Tabla 23 Características de la respuesta contra antígenos de especie de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (p16/38)					
	Sanos n = 72	Tuberculosos pulmonares n= 25	Tuberculosos extrapulmonares n= 9	Arteritis deTakayasu n=40	P
	n (%)				
Respuesta positiva	16(22%)	19(76%)	4(44%)	13(33%)	
X ± DE	152.26± 135.09	739.78 ± 625.83	350.38 ± 440.07	153.39 ± 133.16	0.000*
Mediana	121.60	631.70	177.00	114.55	
Percentil 25	75.67	180.35	108.85	58.47	
Percentil 75	194.00	1208.00	465.85	237.50	

P <*0.000 Sanos vs tuberculosos extrapulmonares y Sanos vs Arteritis de takayasu

P <*0.000 Sanos vs tuberculosos extrapulmonares y Sanos vs Arteritis de takayasu

P 0. 673 Arteritis de takayasu y tuberculosos extrapulmonares

Tabla 24 Características de la respuesta contra antígenos de especie de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (p16/38)					
	Sanos n = 72	Tuberculosos pulmonares n= 25	Tuberculosos extrapulmonares n= 9	Arteritis deTakayasu n=40	P
	n (%)				
Hombres					
Respuesta Positiva >200U/ml	14/56 (25%)	7/19 (37%)	2/3 (67%)	0 (0%)	
Mediana	164.79 ± 219.76	779.55 ± 219.76	352.13 ± 288.68	83.98± 36.72	0.000
Percentil 25	119.05	793.78	254.80	52.80	
Percentil 75	72.79	74.35	124.70	74.20	
Mujeres					
Respuesta Positiva >200U/ml	2/16 (13%)	12/19 (63%)	2/6 (33%)	13 (100%)	

Tabla 25 Frecuencia de g3nicas entre grupos por orden de frecuencia entre grupos

Sanos Exposicion? 99	Sanos Expuestos 72	Tuberculosis Pulmonar 25	Tuberculosis Extrapulmonar 9	Arteritis de Takayasu 40
B39 (0.136)	B39 (0.173)	B35 (0.280)	B39 (0.330)	B39 (0.300)
B35 (0.131)	B35 (0.173)	B39 (0.220)	B40 (0.270)	B44 (0.137)
B40 (0.101)	B15 (0.111)	B15 (0.16)	B35 (0.160)	B15 (0.112)
B44 (0.08)	B40 (0.104)	B8 (0.02)	B51 (0.050)	B35 (0.112)
B14 (0.07)	B14 (0.062)	B14 (0.02)	B52 (0.050)	B52 (0.089)
B51 (0.07)	B7 (0.055)	B 44 (0.02)	B57 (0.005)	B51 (0.025)
B15 (0.06)	B38 (0.052)	B 48 (0.02)		B53 (0.025)
B7 (0.06)	B48 (0.048)	B 50 (0.02)		B7 (0.025)
B8 (0.035)	B44 (0.041)	B51 (0.02)		B8 (0.012)
B52 (0.02)	B13 (0.034)	B52 (0.02)		B13 (0.012)

Tabla 26 PROPORCION DE HOMOCIGOZIA EN 40 N PACIENTES CON AT

<i>Homocigozia</i>					
<i>Alelo</i>	<i>Sanos</i>	<i>Tb pulmonar</i>	<i>Tb extrapulmonar</i>	<i>Arteritis de Takayasu</i>	<i>P</i>
39/39	0	4	2	10	0.009* 0.003 0.01
35/35	2	6	0	2	0.003** 0.04
15/15	2	2	0	0	NS
40/40	0	0	0	2	NS
44/44	0	0	0	2	NS
Total	4*	12**	2	16*	0.0004* 0.0002**

Tabla 27. Frecuencias génicas (FG) de alelos HLA-B en pacientes con tuberculosis pulmonar y controles normales con exposición a pacientes con tuberculosis y controles normales.

Alelos	Sanos Expuestos (72)		Tb pulmonar (25)		P	pC	RM
	N	Fg	N	Fg			
07	8	(0.055)	0	(0.000)	NS		
08	0	(0.000)	1	(0.000)	NS		
13	5	(0.034)	0	(0.000)	NS		
14	9	(0.0625)	1	(0.02)	NS		
15	16	(0.111)	8	(0.16)*	0.02	0.04	2.94
18	4	(0.027)	1	(0.02)	NS		
27	3	(0.020)	0	(0.000)	NS		
35	25	(0.1736)	14	(0.28)*	0.01	0.019	2.56
38	2	(0.052)	0	(0.000)	NS		
39	25	(0.1736)	11	(0.22)	NS		
40	15	(0.1041)	7	(0.14)	NS		
41	0	(0.000)	0	(0.000)	NS		
42	1	(0.0069)	0	(0.000)	NS		
44	6	(0.0416)	1	(0.02)	NS		
45	1	(0.0069)	0	(0.000)	NS		
47	1	(0.0069)	0	(0.000)	NS		
48	7	(0.0486)	1	(0.02)	NS		
50	2	(0.013)	1	(0.02)	NS		
51	5	(0.034)	1	(0.02)	0.03		
52	2	(0.013)	1	(0.02)	NS		
53	5	(0.034)	0	(0.000)	NS		
55	1	(0.0069)	0	(0.000)	NS		
56	0	(0.000)	1	(0.02)	NS		
57	1	(0.0069)	0	(0.02)	NS		

Tabla 28 Frecuencias génicas (Fg) de alelos HLA-B en pacientes con tuberculosis extrapulmonar y controles normales con exposición a tuberculosis pulmonar .

Alelos	Sanos Expuestos (72)	Tb extrapulmonar(9)	P	Fisher	RM
07	8 (0.055)	0 (0.000)	NS		
08	0 (0.000)	0(0.000)	NS		
13	5 (0.034)	0 (0.000)	NS		
14	9 (0.0625)	0 (0.000)	NS		
15	16 (0.111)	0 (0.000)	NS		
18	4 (0.027)	0 (0.000)	NS		
27	3 (0.020)	0(0.000)	NS		
35	25 (0.1736)	3 (0.16)	NS		
38	2 (0.052)	0 (0.000)	NS		
39	25 (0.1736)	6 (0.33)*	0.03	0.02	3.1
40	15 (0.1041)	5(0.27)*	0.02	0.04	3.4
41	0 (0.000)	0 (0.000)	NS		
42	1 (.0069)	0 (0.000)	NS		
44	6 (0.0416)	0 (0.000)	NS		
45	1 (0.0069)	0 (0.000)	NS		
47	1 (0.0069)	0 (0.000)	NS		
48	7 (0.0486)	0 (0.000)	NS		
50	2 (0.013)	0 (0.00)	NS		
51	5 (0.034)	1 (0.05)	NS		
52	2 (0.013)	1 (0.05)	NS		
53	5 (0.034)	0 (0.000)	NS		
55	1 (0.0069)	0 (0.000)	NS		
56	0 (0.000)	0 (0.000)	NS		
57	1 (0.0069)	1 (0.05)	NS		

Fg = Frecuencia génica, pC = Corregida de Yates. OR= Razón de momios

Tabla 29 Frecuencias génicas (Fg) de alelos HLA-B en pacientes con Arteritis de Takayasu y controles normales.

Alelos	Sanos Expuestos (72)	A. Takayasu(40)	P	Fisher	RM
07	8 (0.055)	2 (0.025)	NS		
08	0 (0.000)	1 (0.0125)	NS		
13	5 (0.034)	1 (0.0125)	NS		
14	9 (0.0625)	1 (0.0125)	NS		
15	16 (0.111)	9 (0.1125)	NS		
18	4 (0.027)	0 (0.000)	NS		
27	3 (0.020)	0 (0.000)	NS		
35	25 (0.1736)	9 (0.1125)	NS		
38	2 (0.052)	0 (0.000)	NS		
39	25 (0.1736)	24 (0.3)*	0.002	0.004	2.56
40	15 (0.1041)	6 (0.0625)	NS		
41	0 (0.000)	1 (0.0125)	NS		
42	1 (0.0069)	0 (0.000)	NS		
44	6 (0.0416)	11 (0.1375)*	0.009	0.019	3.70
45	1 (0.0069)	0 (0.000)	NS		
47	1 (0.0069)	0 (0.000)	NS		
48	7 (0.0486)	2 (0.025)	NS		
50	2 (0.013)	0 (0.000)	NS		
51	5 (0.034)	5 (0.0625)	NS		
52	2 (0.013)	7 (0.0875)*	0.007	0.01	6.66
53	5 (0.034)	2 (0.025)	NS		
55	1 (0.0069)	0 (0.000)	NS		
56	0 (0.000)	0 (0.000)	NS		
57	1 (0.0069)	0 (0.000)	NS		

Tabla 30 Frecuencias génicas (Fg) de alelos HLA-B en pacientes con Arteritis de Takayasu Tb pulmonar y extrapulmonar.

Alelos	Tb pulmonar (25)	Tb extrapulmonar(9)	A. Takayasu(40)	P	pC	RM
07	0 (0.000)	0 (0.000)	2 (0.025)	NS		
08	1 (0.000)	0(0.000)	1 (0.0125)	NS		
13	0 (0.000)	0 (0.000)	1 (0.0125)	NS		
14	1 (0.02)	0 (0.000)	1 (0.0125)	NS		
15	8 (0.16)	0 (0.000)	9 (0.1125)	ns		
18	1 (0.02)	0 (0.000)	0 (0.000)	NS		
27	0 (0.000)	0(0.000)	0 (0.000)	NS		
35	14 (0.28)*	3 (0.16)	9 (0.1125)	0.01	0.02	3.07
38	0 (0.000)	0 (0.000)	0 (0.000)	NS		
39	11 (0.22)	6 (0.33)	24 (0.3)	ns		
40	7 (0.14)	5(0.27)*	6 (0.0625)	0.003	0.01	5.69
41	0 (0.000)	0 (0.000)	1 (0.0125)	NS		
42	0 (0.000)	0 (0.000)	0 (0.000)	NS		
44	1 (0.02)	0 (0.000)	11 (0.1375)*	0.02		
45	0 (0.000)	0 (0.000)	0 (0.000)	NS		
47	0 (0.000)	0 (0.000)	0 (0.000)	NS		
48	1 (0.02)	0 (0.000)	2 (0.025)	NS		
50	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.000)	NS		
51	1 (0.02)	1 (0.05)	5 (0.0625)	NS		
52	1 (0.02)	1 (0.05)	7 (0.0875)	NS		
53	0 (0.000)	0 (0.000)	2 (0.025)	NS		
55	0 (0.000)	0 (0.000)	0 (0.000)	NS		
56	1 (0.02)	0 (0.000)	0 (0.000)	NS		
57	0 (0.02)	1 (0.05)	0 (0.000)	NS		

Tabla 31 Alelos HLA-B relevantes en pacientes y controles

Alelos	Sanos Expuestos	Tb pulmonar (25)	Tb extrapulmonar(9)	A. Takayasu(40)	P
07	8 (0.055)	0 (0.000)	0 (0.000)	2 (0.025)	NS
08	0 (0.000)	1 (0.000)	0(0.000)	1 (0.0125)	NS
13	5 (0.034)	0 (0.000)	0 (0.000)	1 (0.0125)	NS
14	9 (0.0625)	1 (0.02)	0 (0.000)	1 (0.0125)	NS
15	16 (0.111)	8 (0.16)	0 (0.000)	9 (0.1125)	NS
18	4 (0.027)	1 (0.02)	0 (0.000)	0 (0.000)	NS
27	3 (0.020)	0 (0.000)	0(0.000)	0 (0.000)	NS
35	25 (0.1736)	14 (0.28)*	3 (0.16)	9 (0.1125)	0.02
38	2 (0.052)	0 (0.000)	0 (0.000)	0 (0.000)	NS
39	25 (0.1736)	11 (0.22)	6 (0.33)	24 (0.3)	NS
40	15 (0.1041)	7 (0.14)	5(0.27)*	6 (0.0625)	0.02
41	0 (0.000)	0 (0.000)	0 (0.000)	1 (0.0125)	NS
42	1 (.0069)	0 (0.000)	0 (0.000)	0 (0.000)	NS
44	6 (0.0416)	1 (0.02)	0 (0.000)	11 (0.1375)*	0.02
45	1 (0.0069)	0 (0.000)	0 (0.000)	0 (0.000)	NS
47	1 (0.0069)	0 (0.000)	0 (0.000)	0 (0.000)	NS
48	7 (0.0486)	1 (0.02)	0 (0.000)	2 (0.025)	NS
50	2 (0.013)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.000)	NS
51	5 (0.034)	1 (0.02)	1 (0.05)	5 (0.0625)	NS
52	2 (0.013)	1 (0.02)	1 (0.05)	7 (0.0875)	NS
53	5 (0.034)	0 (0.000)	0 (0.000)	2 (0.025)	NS
55	1 (0.0069)	0 (0.000)	0 (0.000)	0 (0.000)	NS
56	0 (0.000)	1 (0.02)	0 (0.000)	0 (0.000)	NS
57	1 (0.0069)	0 (0.02)	1 (0.05)	0 (0.000)	NS

ANÁLISIS MULTIVARIADO .

EL análisis multivariado para determinar cuales de los alelos predicen o no cada enfermedad mostró, al usar las frecuencias génicas para cada grupo, que el HLA-B14 caracteriza a los sujetos sanos, a los tuberculosos pulmonares el HLA-B35, en los tuberculosos extrapulmonares HLA-B39,HLA-B40, y en pacientes con arteritis de Takayasu HLA-B39, HLA-B44, HLA-B52 tabla 32

Tabla 32.- Análisis por Regresión logística.

Alelos	Sanos	Tb pulmonar	Tb extrapulmonar	Arteritis de Takayasu	p
B14	RM 4.86 (IC 1.033-22.925)				
B35		RM 2.088 (IC 1.029-4.237)			
B39	RM 0.360 (0.171 - 0.758)		RM 3.699 (IC 1.090-12.554)	RM 2.391 (IC 1.294-4.417)	
B40			RM 6.850 (1.860-25.226)		
B44				RM 6.406 (2.333-17.594)	
B52	RM 0.140 (0.020- 0.967)			RM 6.115 (1.646-22.726)	

ANALISIS POR CONGLOMERADOS

Tabla 33 Clasificación correcta de casos

Clasificación de los casos por el análisis discriminante					
Análisis I para grupo predicho	Miembros del grupo predicho				Total
	1	2	3		
Conteo original	1	111	0	0	111
	2	0	66	0	66
	3	0	0	115	115
%	1	100.0	.0	.0	100.0
	2	.0	100.0	.0	100.0
	3	.0	.0	100.0	100.0

100.0% de casos agrupados correctamente clasificados

Tabla 34 Análisis por conglomerados jerárquicos

Grupos	Frecuencias	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3
<i>Sanos</i>	144	70 (49)	31 (22)	43 (30)
<i>Tuberculosis pulmonar</i>	50	31 (62)	3 (6)	16 (32)
<i>Tuberculosis extrapulmonar</i>	18	1 (6)	4 (22)	13 (72)
<i>Arteritis de Takayasyu</i>	80	9 (11)	28 (35)	43 (54)

Tabla 35 Análisis descriptivo de frecuencias y medidas de la Intradermorreacción entre el género.

Variable en Mujeres	Frecuencias	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3
Medida del PPD	Media	6.14	15.3	17.5
	Mediana	3.00	13.00	15.0
	Moda	0	1	30.00
	DE	8.52	11.15	10.90
	Mín	0	0	0
	Max	34	39	39
Variable en Hombres	Frecuencias	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3
Medida del PPD	Media	21.86	20.55	21.70
	Mediana	19.00	19.00	20.00
	Moda	30	20	30.00
	DE	7.62	8.73	8.28
	Mín	10	10	10.00
	Max	34	39	38.00

Tabla 36 Análisis estadístico entre los clusters

<i>Variable</i>	Cluster1	Cluster 2	Cluster 3	<i>P</i> <i>1 vs 2</i>	<i>P</i> <i>1 vs 3</i>	<i>P</i> <i>2 vs 3</i>
B7	0	11	0	.000	NS	.000
B8	5	0	0	.080	.027	.181
B13	6	0	0	.055	.012	.181
B14	11	0	0	.008	.001	.181
B15	0	0	32	.177	.000	.000
B18	5	0	0	.080	.027	.181
B27	0	3	0	.023	.226	.021
B35	16	1	8	.000	.058	.001
B38	0	2	0	.065	.226	.060
B39	27	23	16	.133	.046	.001
B40	0	0	32	.177	.000	.000
B41	0	1	0	.193	.226	.186
B42	0	1	0	.193	.226	.186
B44	5	0	13	.080	.059	.005
B45	1	0	0	.439	.308	.181
B47	1	0	0	.439	.308	.181
B48	0	9	0	.000	.226	.000
B50	5	0	0	.080	.021	.181
B51	0	11	0	.000	.226	.000
B52	4	5	1	.245	.162	.015
B53	7	0	0	.037	.006	.181
B55	2	0	0	.273	.148	.181
B56	1	0	0	.435	.308	.181
B57	0	1	1	.193	.226	.689

Tabla 37.- Proporción de alelos por clusters y análisis estadístico

Alelo	Grupo	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3
B14	Sanos	9		
	Tb pulmonar	1		
	Tb extrapulmonar	1		
	Takayasu			
B15	Sanos			16
	Tb pulmonar			8
	Tb extrapulmonar			8
	Takayasu			
B35	Sanos	16	1	8
	Tb pulmonar	14		
	Tb extrapulmonar	1		3
	Takayasu			9
B39	Sanos	27	7	1
	Tb pulmonar	10	1	1
	Tb extrapulmonar		15	5
	Takayasu			
B40	Sanos			15
	Tb pulmonar			7
	Tb extrapulmonar			5
	Takayasu			5
B44	Sanos	5		2
	Tb pulmonar			
	Tb extrapulmonar			11
	Takayasu			
B48	Sanos		7	
	Tb pulmonar		1	
	Tb extrapulmonar		1	
	Takayasu			
B51	Sanos		5	
	Tb pulmonar		2	
	Tb extrapulmonar		1	
	Takayasu		3	
B52	Sanos	2		
	Tb pulmonar	1		
	Tb extrapulmonar	1	1	1
	Takayasu		4	
B53	Sanos	5		
	Tb pulmonar			
	Tb extrapulmonar	2		
	Takayasu			

FIGURA 1.- Clasificación angiográfica para la Arteritis de Takayasu según Numano.

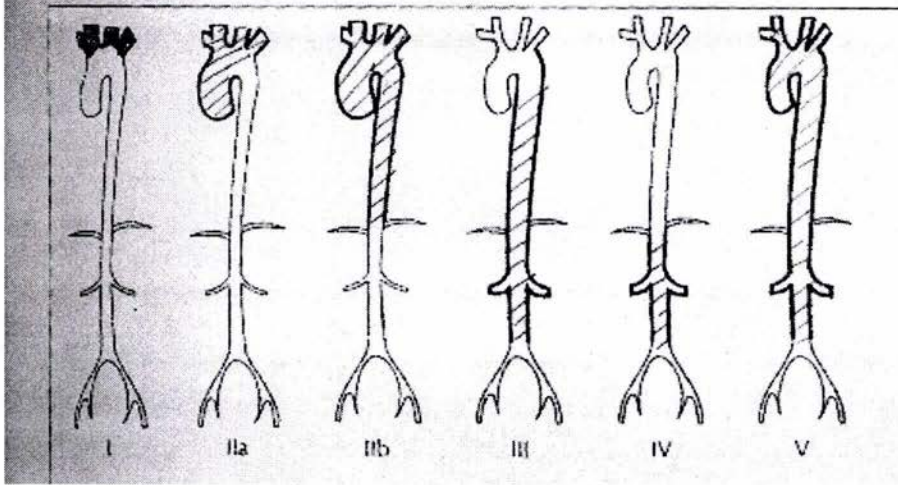
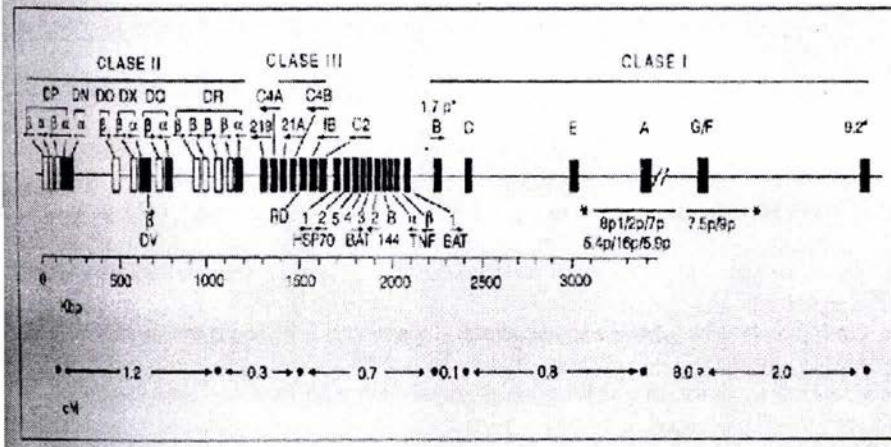


FIGURA 2. Mapa de los genes del Sistema Principal de Histocompatibilidad.



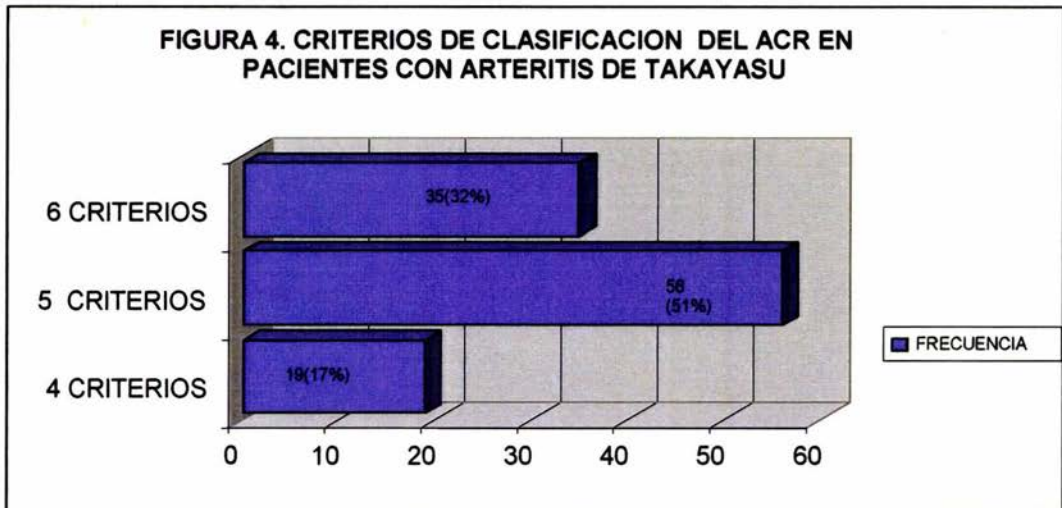
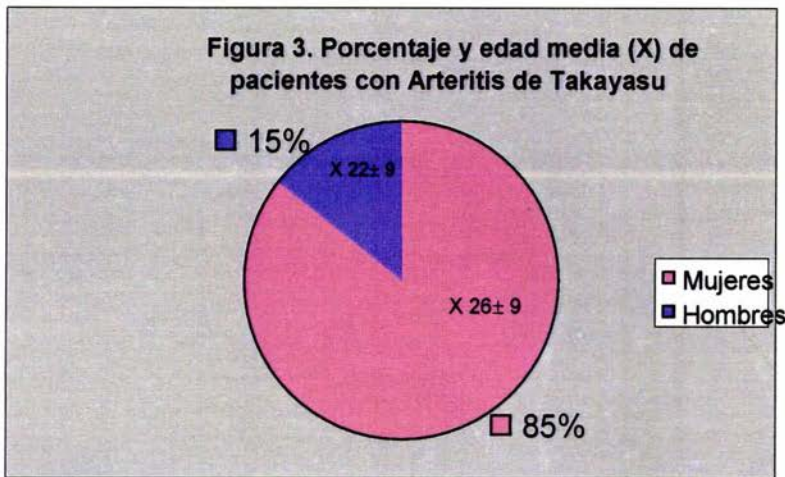
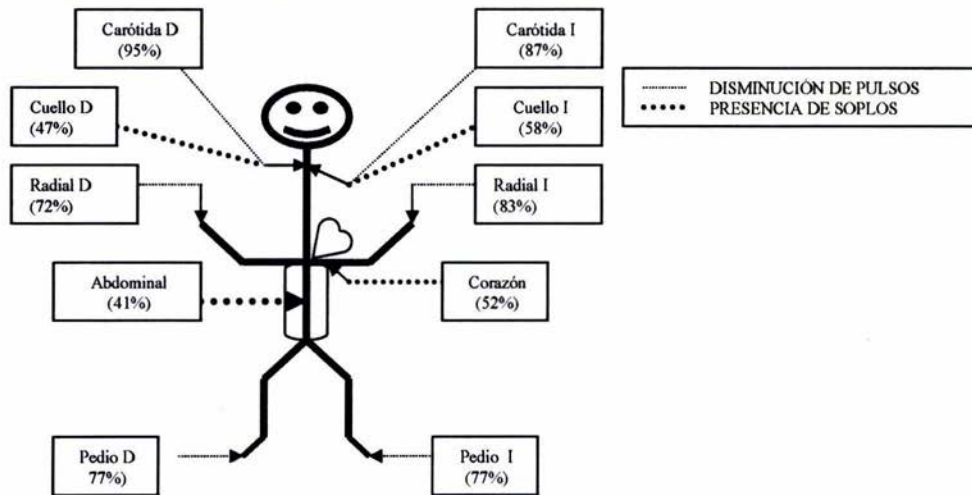


Figura 5 Proporción de pacientes con de soplos y ausencia de pulsos .



I= Izquierdo D= Derecho

Figura 6.- Proporción de lesión arterial de acuerdo a la clasificación de Numano

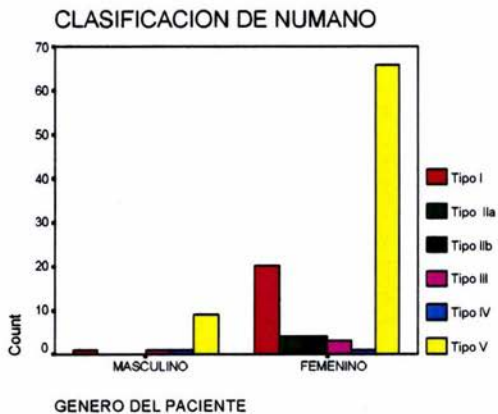


Figura 7

ANALISIS de SOBREVIDA EN RELACION A ESTENOSIS AÓRTICA
Estudio ecocardiográfico de 77 pacientes

Prueba de Breslow $P= 0.05$

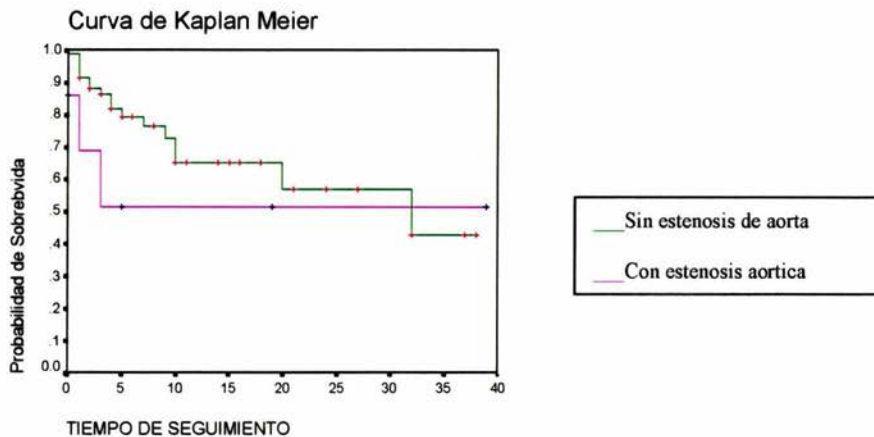
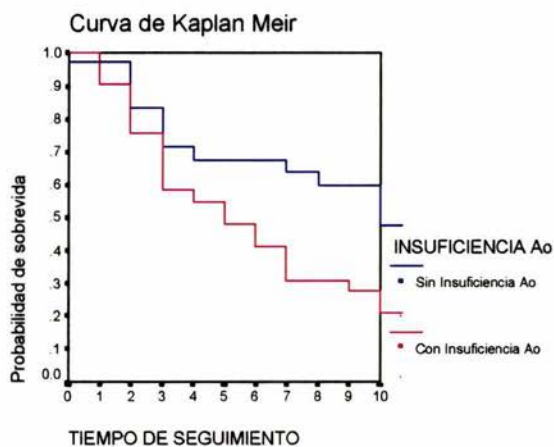


Figura 8

ANALISIS A 2 AÑOS DE SEGUIMIENTO.
Estudio en 110 pacientes

Prueba de Log Rank $P= 0.01$



En dos años de seguimiento los pacientes con Insuficiencia aórtica tienen una probabilidad menor de supervivida. La prueba de Log Rank fue de 6.08 con significancia estadística ($p<0.01$)

FIGURA 9
ANALISIS de SOBREVIDA A 2 AÑOS DE

Prueba de Log Rank P= 0.00

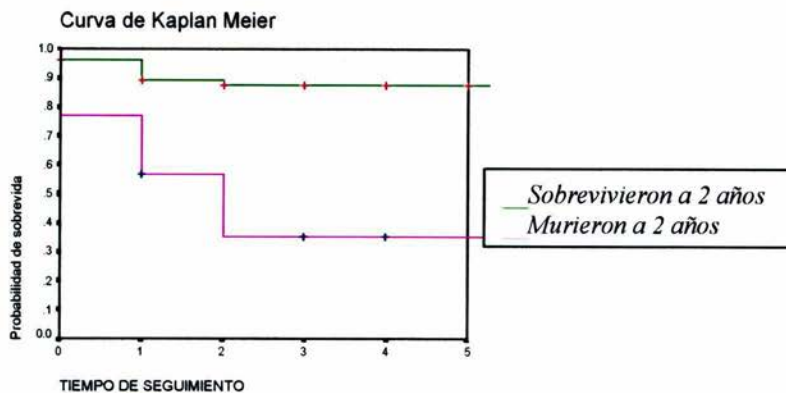


FIGURA 10

ANALISIS de SOBREVIDA A 5 AÑOS DE

Prueba de Log Rank P= 0.000

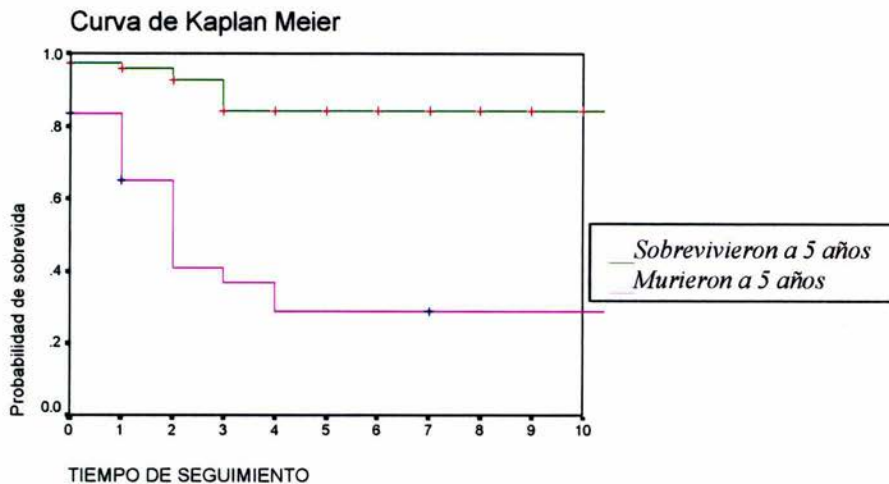
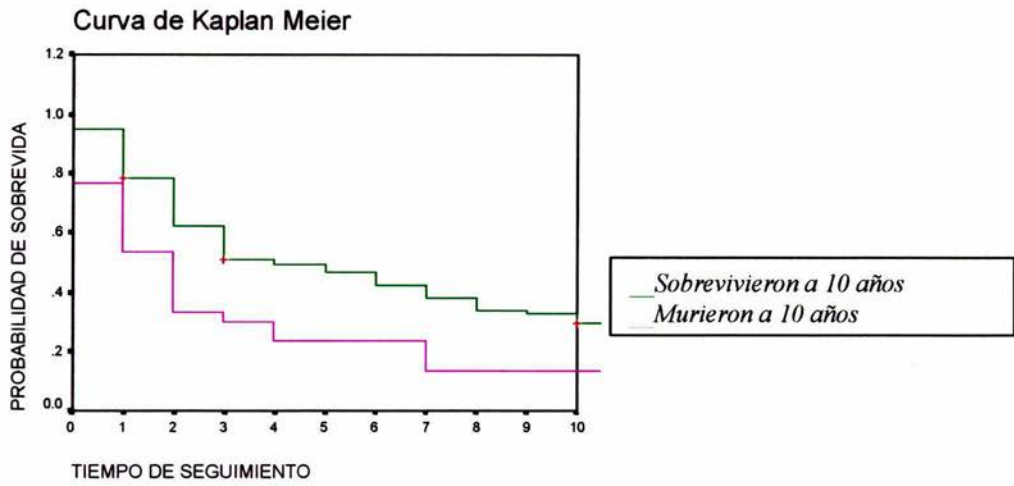


FIGURA 11

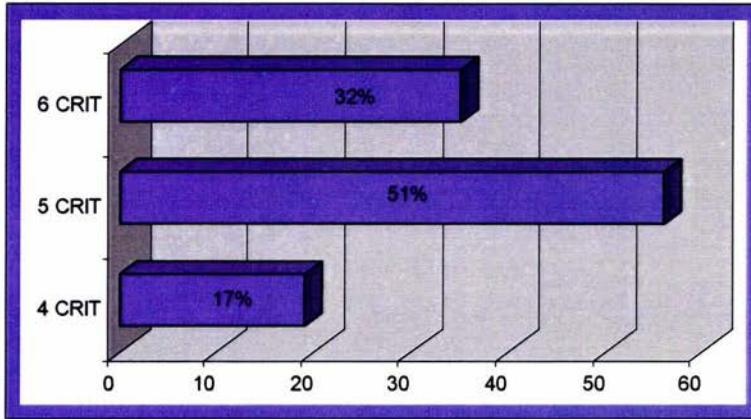
ANALISIS de SOBREVIDA A 10 AÑOS DE

Prueba de Log Rank $P= 0.005$



RESULTADOS SEGUNDA PARTE

Figura 12. Porcentaje de criterios de clasificación de los 40 pacientes con arteritis de Takayasu al momento de su admisión.



DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES ARTERIALES

Figura 13 Del grupo en general

Figura 14 Por genero

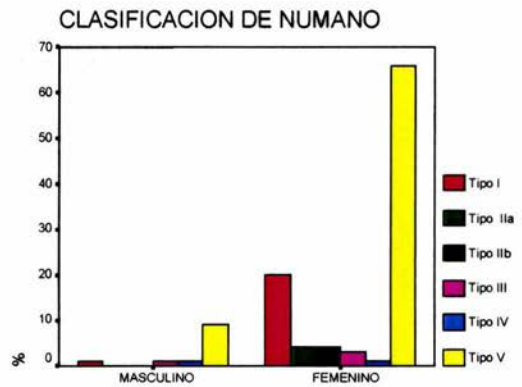
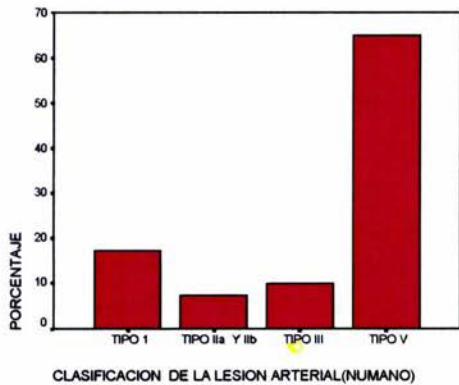


FIGURA 15. PUNTO DE CORTE A ANTIGENOS DE ESPECIE (Complejo M.tuberculosis, bovis,africanum) Anti p16/38

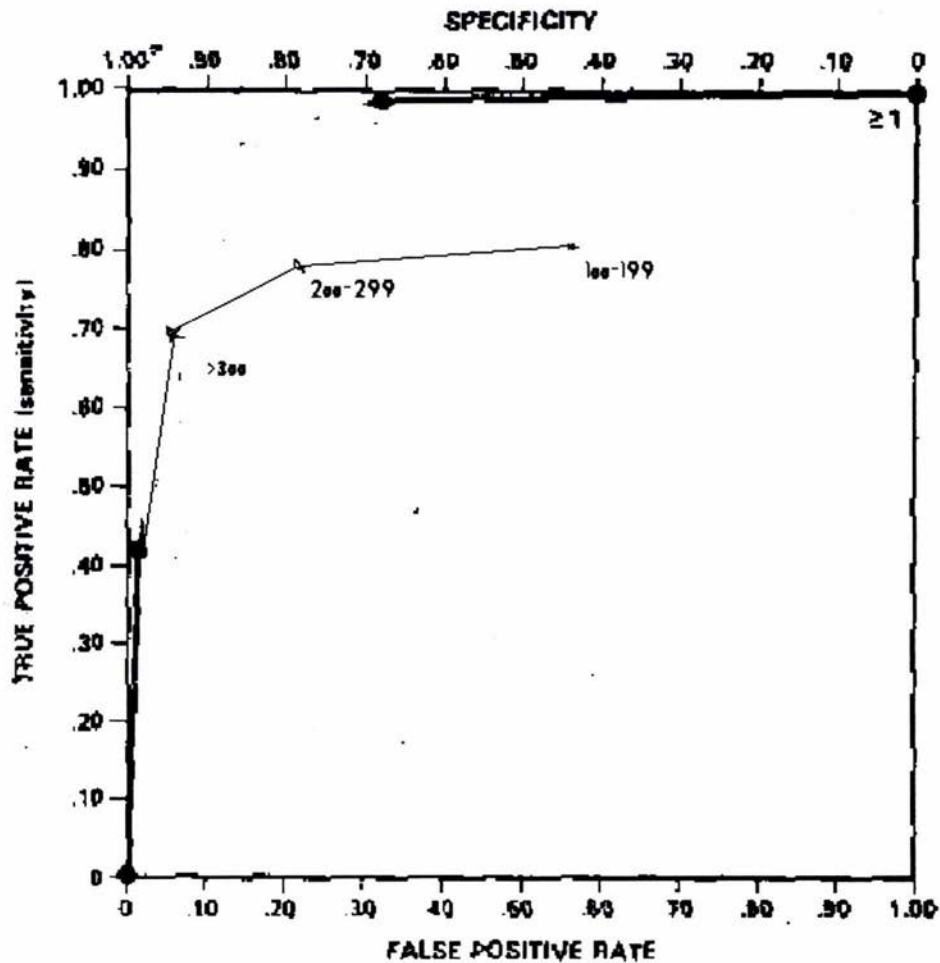
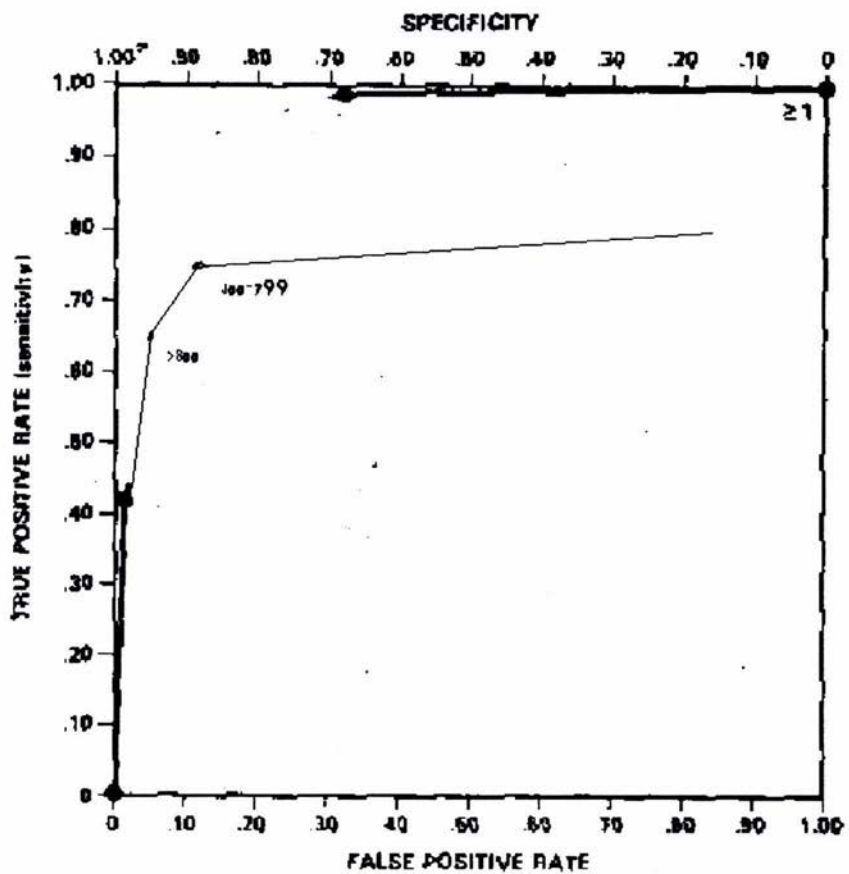


FIGURA 16 PUNTO DE CORTE PARA : A ANTIGENOS DE GENERO Micobacteria (tuberculosis, leprae)



• **BIBLIOGRAFIA**

1. Martínez Baños, Dábague J, Reyes PA. Arteritis de Takayasu en México, una serie de casos consecutivos. *Rev Mex Reumatol* 1999;14:121-7
2. Esclavissat M, Ginefra P, Espino-Vela J. Enfermedad sin pulso. A propósito de 2 casos en mujeres jóvenes. *Arch Inst Cardiol Mex*
3. Sánchez Torres G, Contreras R, Barroso Moguel R, Zajarías S, Davila R, Lupi Herrera E. Adenitis tuberculosa y arteritis de Takayasu. Aspectos clínicos y anatomopatológicos. *Arch Inst Cardio* 1972;42:563-671
4. Lupi Herrera E, Sánchez Torres G, Castillo Puga U, Reactividad cutánea al PPD y a los antígenos de micobacterias atípicas (*kansasii avium* y *fortuitum*) en pacientes con arteritis inespecífica. *Arch Inst Cardiol Mex* 1972;42:717-725
5. Pantell RH, Goodman WB. Takayasu arteritis : The relationship with tuberculosis. *Pediatrics* 1981;67:1 84-88
6. Sharma B.K, Jian S, Radotra BD. An autopsy study of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol* 1998. S85-90
7. Ueda H, Morooka S, Ito I, Yamaguchi H, Takeda T, Saoito Y. Clinical observation of 52 cases of aortitis syndrome. *Jpn Heart J* 1969;10:277-88. Strachan RW. The natural history of takayasu's arteriopathy. *QJ Med.* 1984;33:57-69
8. Lie JT. Takayasu arteritis, IN: Curg A, Churg J, editors. *Systemic vasculitides*. New York: Igaku-Shoin, 1990:159-79.
9. Kerr US, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29.
10. Kerr U. Takayasu arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:1041-58.
11. Lie JT. Takayasu arteritis: a current update. In: Ansell BM, Bacon PA, Lie JT, Yazici, editors *The vasculitides science and practice* London. Capman and Hall, 1996:181-98
12. Sekiguchi M, Suzuki J. An overview on Takayasu arteritis. *Heart Vessels* 1992;Suppl 7:68-72

13. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, Lawley TJ, Johnston MR, Fauci AS. Takayasu's arteritis and therapy. *Ann InternMed.* 1985;103:121-6
14. Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. Takayasu's arteritis : A study of 32 North American patients. *Medicine* 1985;64:89-99
15. Waern AU, Anderson P, Hemmingsson A. Takayasu arteritis. A hospital- region based study on occurrence, treatment and prognosis. *Angiology* 1983;34:311-20
16. Hall S, Buchbinder R. Takayasu Arteritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16:411.22
17. Numano F., Kakuta T- Takayasu arteritis- Five doctors in the history of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996;54 suppl:S1.10
18. Takayasu M. Case with unusual changes of the central vessels in the retina. *Acta Soc Ophthalmol Jpn.* 1908;12:554
19. Shimizu K, Sano K. Pulseless disease *J Neuropathol Clin Neurol.* 1951; 1:37-47
20. Caccamise WC, Okuda K. Takayasu's or pulseless disease. An unusual syndrome with ocular manifestations. *A, J Ophthalmol.* 1954;37:784-86.
21. Ishikawa K, Survival and morbidity after diagnosis of occlusive thoromoaortopathy (Takayasu disease). *Am J Cardiol* 1981;47:1026-32
22. Ishikawa K. Patterns of symptoms and prognosis in occlusive thoromboaortopathy (Takayasu disease) *J Am Coll Cardiol* 1986;8 :1041-46
23. Ishikawa K, Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu arteritis *J Am Coll Cardiol* 1988;12:964-72
24. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM et al The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis & Rheum.* 1990;33:1129-34
25. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis *Int J Cardiol* 1996;54 (supp 1) S 141-S147
26. Hata A., Makoto N., Ryutaro M, et al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol* 1996 54 Suppl: S155-S163

27. Tso E, Flamm SD, Ehite RD, Swartzman PR, Mascha E, Hoffman GS Takayasu arteritis utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment *Arthritis & Rheum* 2003;46:1634-42
28. Yamada I, Numano R, Suzuki S. Takayasu arteritis: Evaluation with MRI. *Radiology*. 1993,188:89-94
29. Hayashi K, Fukushima T, matsunaga N. Takayasu arteritis. Decrease in aortic wall thickening following steroid therapy documented by CT. *J Radiol*. 1986;59:281-83
30. Vanoli M, Castellani M, Bacchiani G, Cali G, Mietner B, Origgi L et al. Non invasive assesment of pulmonary involvement in Takayasu arteritis *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:215-18
31. Fraga A, Mintz G, Valle L, Flores Izquierdo G. Takayasu arteritis: frecuency of systemic manifestations (study of 22 patients) and favorable response to maintenance steroid therapy with a- adrenocorticoesteroids (12 patients). *Arthritis Rheum*. 1972,15.617-24.
32. Murakami R, Kerogi Y, Matsumo Y, Matsukawa T, Hirai T, Takahasi M Percutaneous transluminal angioplasty for carotid artery stenosis in Takayasu arteritis : persistent benefit over 10 years. *Cardiovasv Intervent Radiol* 1997; 20 219-21
33. Liang GC, Nemickas R, Madayag M. Multiple percutaneous transluminal angioplasties and low dose pulse methotrexate for Takayasu's arteritis *J Rheumatol*.1989;16.1370-3.
34. -Park JH, Han MC, Kim SH, Oh BH, park YB, Seo JD. Takayasu arteritis: Angiographic findings and results of angioplasty. *AJR* 1989; 153:1060-74.
35. Wang YM, Mak GY., Lai KN, Lui SF Treatment of Takayasu Arteritis with percutaneous transluminal angioplasty and wall stent- a case report. *Angiology* 1198;49:945-9
36. Maskovic J, Jaucovic S, Lusic I, Camp-Sajunar Mimica Z, Bacic A. Subclavian artery stenosis caused by non-specific arteritis (Takayasu disease): treatment with Palmaz stent *Eur.J.Radiol* 1999;31:193-6
37. Tyagi S, Sharma VP, Aurora R. Stenting of the aorta for recurrent, long stenosis due to Takayasu Arteritis in a child. *Pediatr.Cardiol* 1999;20: 215-7

38. Chapdelaine J.P. Najaran KE., D Agostnio R, Morris C.S.J. Stent placement in a carotid artery by pass graft in a patient with Takayasu Arteritis. *Vasc Intervent Radiol* 1998;9:846-8
39. Son JW Koh KK, Danz Q, Choi 1S Shin EK Recurrent stenosis following stent and rotational atherectomy of coronary artery stenosis in TA *Int J Cardiol* 1998;65:295-300
40. Ishibashi- Ueda, Yutani C, Kuribayashi S., Takamuja M, Imakita M, Ando M, Late in stent restenosis of the abdominal aorta in a patient with TA and related pathology *Intervent Radiol* 1999,22:333-6
41. Seko Y, Minota S, Kawasaki A, Shinkai Y, Maeda K, Yagita H, Okomura K, Sato O, Takagi A, Tada Y, Yazaki Y. Perforin-secreting Killer cell infiltration and expression of a 65 kD heat- shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu arteritis. *J Clin Invest* 1994;93:750-58
42. Seko Y. Takahashi Y, Tada H, Yagita K, Okujmura R Restricted usage of T cell receptor V γ -V δ genes and expression of costimulatory molecules in Takayasu arteritis 2000;75 S77-S85
43. Eichorn J, Sima D, Thiele B, Lindschau C, Turowski A Shmidt h et al Anti endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Circulation* 1996;94:2396-2401
44. Prapotnik S, Rozman B,Blank M Shonfield Y. Pathogenic role of anti endotelial antibodies in systemicvasculitis *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:660-64
45. Vera O Pérez Hernández T Mejía R Ariza R Fratti A Anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos (ANCA) en arteritis de Takayasu *RevMex Reumatol* 1994;9:71 Abs. 72

46. Dhingra R, Taiwar KK, Chopra P, Kumar R. An enzyme linked immunosorbant assay for detection of antiaorta antibodies in Takayasu's arteritis patients. *Int J Cardiol* 1993;40:237-42
47. Baltazares m, Mendoza F, Dabague J, Reyes PA. Antiaorta antibodies and Takayasu arteritis. *Int j Cardiol* 1998;66 (Suppl 1) S183-7
48. Kumar NT, Upadhyaya S, Shina N, Nityanand S. Complement and cell mediated cytotoxicity by antiendotelial Cell Antibodies in Takayasu Arteritis.
49. Tripathy NK, Sinha N, Nityanand S. Anti- annexin V antibodies in Takayasu's Arteritis: prevalence and relationship with disease activity. *Clin Exp Immunol* 2003;134:360-4
50. Numano F. Vasa vasorum, vasculitis and atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2000; 31:75. Suppl1 S1-S8 discussion S17-9
51. Dunham Y, Sargen CA, Trowsdale J, et al. Molecular mapping of the human major histocompatibility complex by pulsed field gel electrophoresis. *Proc natl Acad Sci USA* 1987;84: 7231-7241
52. Trowsdale J. Genetic and polymorphism Class II antigens. *Br Med Bull* 1987;43:15-36
53. Alper CA., Awdeh ZL., Raum DD., et al. Extended major histocompatibility complex haplotypes in man: role of alleles analogous to murine T mutants. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 24:276-285

54. Sargent CA., Dunham Y, Trowsdale J ., et al. Human major histocompatibility complex contains genes for the major heat shock protein HSP70 Proc natl Acad Sci USA 1989;86:1968-1970
55. Alper CA, Awdeh ZL, Raum DD., et al Extended major histocompatibility complex haplotypes in man: role of alleles analogous to murine T mutants. Clin Immunopathol 1982;24:276-285
56. Alper CA, Inherited structural polymorphism in human C2: Evidence for genetic linkage between C2 and Bf. J Exp Med 1976;144:1111-15
57. Awdeh ZL, Raum D, Alper CA. Genetic Polymorphism of the fourth component of human complement: detection of heterozygotes. Nature 1979;282:205-7
58. Awdeh ZL, Alper CA. Inherited structural polymorphism of the fourth component of human complement (C4). Proc Natl Acad Sci USA 1980;77 3576-80
59. Alper CA, Raum D, Karp S, et al: Serum complement "supergenes" of the major histocompatibility complex in man (Complotypes)Vox Sang 1983;42:62-67.
60. Imanashi T. Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori T: Allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci in various ethnic groups. En Tsuji K., Aizawa M., Sasazuki T. HLA 1991 proceeding of Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference. Vol. 1 Oxford; oxford University Press 1992;1065-1220.
61. De Leo C, Castelan N, López M, et al. HLA Class I and Class III alleles and haplotypes in Mexican Mestizosa established from serological typing of 50 families. Hum Biology 1997; 69:809-18.

62. Bodmer JG., Kennedy LJ., Lindsay J., et al: Applications of serology and the ethnic distribution of three locus HLA haplotypes. *Br Med Bull* 1987;43:94-121
63. Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF. The genetics of human populations. Freeman San Francisco 1971.943p.
64. Gorodezky C. Teran ,Escobar-Gutierrez A: HLA Frequencies in a Mexican Mestizo population, *Tissue Antigens* 1979;14:347-352
65. Degos L, Daussert J: Human migrations and linkage disequilibrium of HLA system, *Immunogenetics* 1974;1:195-210
66. Tiwari J., Teraski P. HLA and disease Associations Neu York Springer verlag. 1985.
67. Rizzi R. Takayasu's arteritis: a cell mediated large-vessel vasculitis. *Int J Lab Res* 1999;29 :8-
68. Matsushita S., Fujisao S., Nishimura Y. Molecular mechanisms underlying HLA-DR associated susceptibility to autoimmunity. *Int J Cardiol* 1996;54 Suppl: S81-S90.
69. Numano F., Hereditary factors of Takayasu arteritis. *Heart Vessels* 1992;7 Suppl:68-72
70. Yahima M, Numano F, Park YB, et al. Comparative studies of patients with Takayasu Arteritis in Japan,Korea and India-Comparison of clinical manifestations, angiography and HLA-B antigen *Jpn Circ J* 1994 Jan 58:9-14

71. Dong RP, Kimura A, Numano F, et al. HLA-DP antigen and Takayasu arteritis. *Tissue Antigens* 1992;39:106-110.
72. Mahra NK, Jaini R, Balamurugan AS, et al Immunogenetic analysis of Takayasu arteritis in Indian patients. *Int J Cardiol* 1998;Suppl. 1:S127-S132
73. Mehra NK, Rajalingam R, Sagar S et al. Direct role of HLA-B5 in influencing susceptibility to Takayasu Aortoarteritis. *Int J. Cardiol* 1996;54 Suppl: S71-79.
74. Castro G Chafez-peón, Sandhez T. HLA-A and B antigens in Takayasu's arteritis. *Rev Invest Clin* 1987;34:15-17.
75. Satter MA., White AG, Ekko R., et al, Takayasu 's disease in Arabs. *Postgrad Med* 1985 May: 61:715:387-90
76. Volkman DJ, Mann DL, fauci AS, Association between Takayasu's arteritis and B cell alloantigen in north Americans , *N Engl J Med* 1982;306:464-65
77. Kharaiishi MM, Gladman DD, Gagenais P, et al, Keystone EC., HLA antigens in Nort American patients with Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1992 35; 5:573-577-
78. Vargas Alarcón G, Gómez-Casado E, Martínez-Laso J, et al. Differences in intron 2 sequences between B*39061 AND b*39062 IN Amerindians: comparison with those of B*3902 B*52012 alleles. *Immunogenetics* 1997;45:436-439
79. Girona E, Yamamoto-Furusho J,Cutiño T, Reyes PA et al. HLA –DRB1*1301) is associated with susceptibility to Takayasu arteritis in mexicans. *Heart Vessels* 1996; 11:277-280

80. Kimura A, Kitamura H, Date Y, Numano F Comprehensive análisis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan *Int J Vardiol* 1996;54 Suppl: S61-S69
81. Numano F. Differences in clinical presentation an outcome in different countries for Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 1997.9(1):12-15.
82. Numano F, Isohisa K, Kishi Y, et al: Takayasu's arteritis in twin sister. *Circulation* 1978;58:173-177.
83. Isohisha I, Numano F, Nakajo Y, et al. Two sisters with Takayasu disease who have grown in different environments. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1984 Sep; 73(9):1342-46
84. Seko Y. Takayasu arteritis: Insights into immunopathology. *Jpn heart J* 2000,41 (1):15-26
85. Tyagi S. Reddy NK, Khalilullah M. Familial ocurrence of non.specific aortoarteritis in two sisters. *Indian heart J* 1991.43:193-94
86. Makino Senda Y, Yamaguchi Y. Takayasu's disease in two brothers. Analysis of HLA Types *Br Heart J* 1981 Oct; 46:446-48.
87. Dal Canto Aj, Virgin HW 4th Animalmodels of infection-mediated vasculitis: Implications for human disease *Int J Cardiol* 2000:75 Suppl 1: S37-S45
88. Takahashi K, Oharaseki T, Wakayama M, Yokouchi Y, Naoe S, Murata H, Histopathological features of murine systemic vasculitis caused by *Vandida albicans* extract—an animal model of Kawasaki disease. *Inflammm Res* 2004;53: 72-7

89. Pantel RH Goodman WB, Takayasu arteritis: The relationship with tuberculosis.
Pediatrics 1981;67:1 84-88
90. Sharma BK, Jain S, Radotra An autopsy study of Takayasu arteritis in India Int J Cardiol
1998;Suppl 1: S81- S90
91. Hernandez-Pando R, Reyes P, Espitia C, Wang Y, Rook G, Mancilla R. Raised
agalactosyl IgG and antimycobacterial humoral immunity in Takayasu arteritis J
Rheumatol 1994;21:1870-6
92. Dirección general de Epidemiología/SSA, Sistema Nacional de Vigilancia epidemiológica.
Boletín No. 54, Vol. 17 semana 34, 20-26 de agosto del 2000.
93. WHO. Report on the TB epidemic. Geneva Switzerland WHO, 1994
94. WHO Global tuberculosis control, communicable diseases Geneva,
Switzerland:WHO,1999
95. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis Am J Respir Crit
Care Med 1998;157:679
96. Ellner JJ The host immune response to tuberculosis implications for tuberculosis control.
J infect Dis 1997;176:1351-1359
97. Blackweel JM. Genetics of host resistance and susceptibility to intramacrophage
pathogens: a study of multicase families of tuberculosis, leprosy and leishmaniasis in
nothr-eastern Brazil. Int J Parasitol 1998;28:21-28

98. Hill AV. The immunogenetics of human infectious diseases. *Annu Rev Immunol* 1998;16:593-617
99. Goldfeld AE, Delgado JC, Thim S, Vivana BM, Ugliarolo AM, Turbay D et al. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis *JAMA* 1998;279:226-228
100. Emori K, Nagao S, Shigematsu N, Kotani S, Tsujimoto M, Kusumoto S and et al. Granuloma formation by muramyl dipeptide associated with branched fatty acids, a structure probably essential for tubercle formation by *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1985;49:244-249
101. Riley LW Determinants of cell entry and intracellular survival of *Mycobacterium tuberculosis*. A comprehensive international approach. *Lung biology in health and disease* New York: Marcel Dekker:1993
102. Harth G, Clemens DL, Horwitz MA. Glutamine synthetase of *Mycobacterium tuberculosis*: extracellular release and characterization of its enzymatic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9342-9436
103. Harth G, Horwitz MA. An inhibitor of exported *Mycobacterium tuberculosis* glutamine synthetase selectively blocks the growth of pathogenic mycobacteria in axenic culture and in human monocytes: extracellular proteins as potential novel drug targets. *J Exp Med* 1999;189:1425-1435
104. Chan J, Fujiwara T, Brennan P, Mc Neil M, Turco SJ, Sibille JC et al Microbial Glycolipids: possible virulence factors that scavenge oxygen radicals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86: 2453-2457

105. Barnes PF, Mehra V, Hirschfield R, Fong J, Abou-Zeid GA, Rook W. et al
Characterization of T cell antigens associated with the cell wall protein-peptidoglycan complex of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 1989;143 :2656-2662
106. Monhan I, Betts J, Dilip K, Banerjee, Butcher P. Differential expression of mycobacterial proteins following phagocytosis by macrophages. *Microbiol* 2001;147:459-471
107. Brennan PJ. Structure of mycobacteria: Recent developments in defining cell wall carbohydrates and proteins. *Rev Infect Dis* 1989;11:S420-S430
108. Shlesinger LS, Kaufman T, Lyer S, Hull S, Marchiando LK. Differences in mannose receptor-mediated uptake of lipoarabinomannan from virulent and attenuated strains of *Mycobacterium tuberculosis* by human macrophages. *J Immunol* 1996;157:4568-4575
109. Hirsh CS, Ellner J, Rusell DG, Rich AE. Complement receptor-mediated uptake and tumor necrosis factor alpha-mediated growth inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* by human alveolar macrophages *J Immunol* 1994;52:743-753
110. Rook GAW. Mycobacteria, cytokines and antibiotics. *Pathol Biol (Paris)* 1990;38:276-280
111. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995;2:561-572

112. Rojas M, Olivier M, Gros P, Barrera LF, García LF, TNF- α and IL10 modulate the induction of apoptosis by virulent *Mycobacterium tuberculosis* in murine macrophages. *J Immunol* 1999;162:6122-6131
113. Albert RK, Embree LJ, McFeely JE, Hickstein DD. Expression and function of beta 2 integrins on alveolar macrophages from human and nonhuman primates. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;7:182-189
114. Cywes C, Godeneir HC, Hoppe RR, Scholle LM, Steyn RE, Kirsh MR, et al. Nonopsonic binding of *Mycobacterium tuberculosis* to human complement receptor type 3 expressed in Chinese hamster ovary cells. *Infect Immunol* 1996;64:5373-5383
115. Cywes C, Hoppe HC, Dafne M, Ehlers MR. Nonopsonic binding of *Mycobacterium tuberculosis* to complement receptor type 3 is mediated by capsular polysaccharides and is strain dependent. *Infect Immun* 1997;65:4258-4266
116. MacMicking J, Xie QW, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol* 1997;5:323-50
117. Chan J, Flynn JL. Nitric oxide in *Mycobacterium tuberculosis* infection. In: Nitric oxide and infection. New York: Plenum, 1999:281-310
118. Lalvani A, Brookes R, Wilkinson R, Malin A, Pathan A, Andersen P, et al. Human cytolytic and interferon gamma-secreting CD8⁺ T lymphocytes specific for *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:270-275.
119. De Libero G, Flesch, Kaufmann SH. Mycobacteria-reactive Lyt-2⁺ T cell lines. *Eur J Immunol* 1988;18:59-66.

120. Rook GAW, Bloom BR. Tuberculosis pathogenesis protection and control. Washington DC: American Society for Microbiology Press, 1994:485-501
121. Bellamy R. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in vitamin D receptor gene J infect Dis 1999;179:721-724
122. Ravikumar M, Dheenadhayalan V, Rajaram K, Lakshmi SS, Kumaran PP, Paramasivan CN et al; Associations of HLA-DRB1, DQB1 and DPB1 alleles with pulmonary tuberculosis in south India. Tuber Lung Dis 1999;79:309-17
123. Dubaniewicz A. HLA-DR antigens in patients with pulmonary tuberculosis in northern Poland. Preliminary report. Arch Immunol Ther Exp 2000; 48:47-50.
124. McNicholl J. Host genes and infectious diseases. Emerg infect Dis 1998;4 :423-426.
125. Rajalingam R, Mehra NK, Jain RC, Myneedu VP, Pande JN. Polymerase chain reaction-based sequence-specific oligonucleotide hybridization analysis of HLA class II antigens in pulmonary tuberculosis. Relevance to chemotherapy and disease severity. J infect Dis 1996; 173:669-676
126. Terán-Escandón D, Terán-Ortiz L, Camarena OA, Gonzalez-Avila G, Vaca-Marín MA, Granados J.- et al: Human leukocyte antigen-associated susceptibility to pulmonary tuberculosis. Chest 1999, 115:428-433.
127. Brown JH, Jardetsky TS, Gorga JC,. Three dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. Nature 1993;364:33-39
128. Wilson AG, Di Giovine FS, Blakemore AIF, Duff GW. Single base polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha (TNF.α) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. Hum Mol Genet 1992;63:4-6

129. Vidal SM, Pinner E, Lepage P, Gauthier S, Gros P. Natural resistance to intracellular infections. Nramp1 encodes a membrane phosphoglycoprotein absent in macrophages from susceptible (Nramp1 d169) mouse strains. *J Immunol* 1996; 157:3559.
130. Cellier M, Govoni G, Vidal S, Kwan T, Grulx N, Liu J et al. Human natural resistance-associated macrophage protein: cDNA cloning, chromosomal mapping, genomic organization, and tissue-specific expression. *J Exp Med* 1994; 180: 1741-52
131. Liu J, Fujiwara TM, Buu NT, Sanchez FO, Cellier M, Paradis AJ et al. Identification of a human homologue of the mouse natural resistance-associated macrophage protein gene. *Am J Hum Genet* 1995;56:845
132. Braun MC, Lahey E, Kelsall BL. Selective suppression of IL-12 production by chemoattractants. *J Immunol* 2000;164:3009-3017
133. Long GU, Tseng S, Horner RM. Control of TH2 polarization by the chemokine monocyte chemoattractant protein-1. *Nature* 2000; 404:407-411

GLOSARIO

A

Alelo.- Uno de los dos genes que controlan una característica particular presente en un locus.

Alelo nulo.- Alelo que no codifica para proteínas.

Aloantígeno.- Antígeno presente en otro miembro de la misma especie.

Anticuerpo. Proteína producida a causa de la introducción de un antígeno y que tiene la capacidad de combinarse con el antígeno que estimuló su producción.

Antígeno. Sustancia que reacciona con anticuerpos o receptores de células T, despertada por inmunógenos.

Antígeno de Histocompatibilidad. Antígenos de superficie de una célula que induce la respuesta conducente al rechazo del injerto; sinónimo de antígeno de trasplante.

Antígeno de Clase I.- Antígeno de histocompatibilidad codificado en los humanos por los Loci A, B y C, y en ratones por los loci D y K.

Antígeno de Clase II. Antígeno de histocompatibilidad codificado en humanos por los loci DR, DQ y DP.

Antígeno de Clase III. C2 C4 y factor B son componentes del complemento codificados dentro del Sistema principal de histocompatibilidad.

Antígeno de reacción cruzada. Antígeno con tanta semejanza estructural con un segundo antígeno que reacciona con los anticuerpos formados contra éste último.

Autoantígeno. Molécula del organismo que se comporta como antígeno.

Autosómica dominante. Forma de transmisión hereditaria que se manifiesta aunque el individuo sea heterocigoto para el gen correspondiente.

Autosómica recesiva . Forma de transmisión hereditaria que solo se manifiesta en los homocigotos para el gen correspondiente, independientemente del sexo.

B

Bacteria resistente Bacteria que ya no es sensible a una medicina específica y no muere ante el tratamiento de ésta

BCG vacuna contra la tuberculosis que recibió su nombre de los científicos franceses Calmette y Güerin. La BCG no es usada en Estados Unidos, pero si se les dá comúnmente a los bebés y niños pequeños en otros países en los cuales la tuberculosis es común.

C

Cavidad. Hueco en el pulmón donde la bacteria ha destruido el tejido que se encuentra a su alrededor . Si la cavidad aparece en las radiografías de tórax, es posible que el paciente al toser esté esparciendo bacterias e infectando a otros.

Cultivo. Prueba para valorar si existen bacterias de tuberculosis en el esputo y otros fluidos del cuerpo.

Células de Langerhans. Macrófagos presentes en la piel.

Centrómero. Se refiere a la porción central de un cromosoma.

Complemento. Sistema de proteínas séricas que es el mediador humoral primario de las reacciones antígeno anticuerpo.

Cromosoma. Es la unidad discreta del genoma. Originalmente se refería solo a cuerpos visibles durante la división de células eucarióticas, actualmente se amplía su aplicación a sistemas procarióticos.

D

Desequilibrio genético. La ocurrencia de dos alelos en un mismo haplotipo, con una frecuencia mayor a lo esperado de acuerdo a las frecuencias génicas individuales.

DNA. Acido desoxirribonucleico. El portador químico de la información genética.

E

Epítotope. la forma más simple de un determinante antigénico presente en una molécula antigénica compleja, que se combina con anticuerpo o receptor de célula T.

Espuito. Flema que expectora el paciente cuando tose.

Factor de necrosis tumoral. Proteína de los macrófagos tóxica para células tumorales.

Fracción etiológica. Es una medida relativa de cuanto de la asociación se debe al marcador en cuestión.

Fracción preventiva. Es una medida relativa que indica cuanto de la protección se debe al marcador en cuestión.

Frecuencia génica. Define las proporciones alélicas en un locus.

G

Gen. Es la región discreta del DNA involucrada en la codificación de un producto funcional como un polipéptido.

Genotipo. Información hereditaria codificada en el DNA en formas de genes.

H

Haplotipo. Porción del fenotipo determinada por genes estrechamente unidos de un solo cromosoma heredados por un padre.

Heterocigoto. Cuando se presentan dos variantes diferentes del mismo gen, una heredada de la madre y otra del padre.

HLA (antígeno de leucocitos humanos). Principal región genética de histocompatibilidad en humanos.

Homocigoto. Cuando se presentan dos variantes iguales de un mismo gen, una heredada de la madre y otra del padre.

L

Locus. La posición que ocupa un gen en un cromosoma.

Loci. Plural de Locus.

P

PCR. Reacción en cadena de polimerasa. (polymerase chain reaction)

Polimorfismo. Se refiere a la existencia de múltiples formas alternativas o alelos de un solo gen.

R

Riesgo relativo. Estimación de la intensidad de una asociación.

S

Sistema Principal de Histocompatibilidad (MHC). Conjunto de genes estructurales asociados con antígenos de la respuesta inmune en transplantes y con las proteínas del sistema del complemento.

T

Telómero. Se refiere a la porción más distal de un cromosoma.

Trofoblasto. Capa celular placentaria en contacto con la cubierta uterina. Produce varias sustancias inmunosupresoras.