



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

“IGNACIO CHÁVEZ”

“DETERMINACION DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA POR  
EMISIÓN DE POSITRONES EN PACIENTES CON ARTERITIS DE TAKAYASU”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO RICALDE ALCOCER

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

TUTOR

DR. ERICK ALEXANDERSON ROSAS

ASESOR:

M.C. DRA. MARIA ELENA SOTO LOPEZ





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# INDICE

• INTRODUCCION.....	5
• JUSTIFICACION.....	10
• HIPOTESIS.....	11
• OBJETIVOS.....	12
• DEFINICIONES.....	13
• CRITERIOS .....	15
• MATERIAL Y METODOS .....	16
• RESULTADOS.....	19
• DISCUSION.....	25
• CONCLUSIONES.....	29
• BIBLIOGRAFIA.....	30

## **Determinación de actividad inflamatoria en pacientes con Arteritis de Takayasu mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET).**

### Resumen

Propósito del trabajo: Determinar la aplicación que tiene el PET en el seguimiento de pacientes con arteritis de Takayasu (AT) con actividad inflamatoria (AI) y su correlación con los criterios clínicos establecidos.

Material y métodos: Se incluyeron 35 pacientes con diagnóstico de AT. Se determinó velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, biometría hemática y fibrinógeno y se aplicaron los criterios clínicos de actividad. Se realizó un PET basal, los pacientes positivos para AI recibieron tratamiento farmacológico. Se aleatorizó en 2 grupos a los pacientes con AI para seguimiento a 6 o 12 meses, tiempo en el que se aplicó otro estudio clínico y por PET. Se compararon los criterios clínicos con el PET para determinar AI. Los resultados entre el PET inicial y el final fueron comparados.

Resultados: Los criterios clínicos tuvieron una sensibilidad de 63% y especificidad de 90% para demostrar AI en forma basal. La sensibilidad disminuyó posterior al tratamiento hasta un 25% a 12 meses. La disminución de AI por PET fue significativa a los 12 meses de tratamiento ( $p=0.027$ ).

Discusión: Éste es el primer estudio que compara de manera prospectiva los hallazgos de PET antes y después del tratamiento para AI en pacientes con AT. Los criterios clínicos carecen de sensibilidad para la detección de AI en el seguimiento posterior al tratamiento.

Conclusiones: El PET es una técnica de diagnóstico con una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con AT y actividad inflamatoria.

## **Antecedentes**

La arteritis de Takayasu, es una enfermedad inflamatoria crónica, idiopática, que afecta principalmente grandes arterias como la aorta y sus ramas principales, así como también la arteria pulmonar y las arterias coronarias.<sup>1</sup> Fue descrita por primera vez por el Dr. Mikito Takayasu en 1908, quien reportó un caso de anastomosis arteriovenosas en la retina de una mujer de 35 años con ausencia de pulsos arteriales.<sup>2</sup> La incidencia de la enfermedad es aproximadamente de 2 por cada 1,000,000 de personas con una edad promedio de aparición de 35 años y una prevalencia en mujeres aproximadamente 10 veces mayor que en hombres.<sup>3-6</sup>

La etiología de la arteritis de Takayasu aun es desconocida, sin embargo se sabe que el curso clínico incluye dos fases, una temprana y una tardía.<sup>7</sup> Estudios de patología han demostrado que en la fase tardía de la enfermedad se encuentra una inflamación granulomatosa o difusa de la media y la adventicia que genera un endurecimiento secundario de la intima y en ocasiones con inflamación perivascular.<sup>7</sup>

La presentación clínica incluye fiebre de origen desconocido con sintomatología sistémica totalmente inespecífica. Los síntomas secundarios a estenosis arteriales, a oclusión arterial o a dilatación y formación de aneurismas dan a la enfermedad condiciones clínicas muy variables, como son la claudicación de miembros superiores, la disminución o ausencia de pulsos arteriales, angiodinia, amaurosis, insuficiencia aórtica, hipertensión o infartos, tanto del miocardio como cerebrales.<sup>8-10</sup>

El Colegio Americano de Reumatología estableció los criterios de diagnóstico de la Arteritis de Takayasu, los cuales han demostrado contar con una sensibilidad del 90.5% y una especificidad de 97.8%, lo que ha permitido que estos criterios se hayan aceptado internacionalmente.<sup>11,12</sup>

A su vez se han intentado establecer criterios para detectar actividad inflamatoria en los pacientes con arteritis de Takayasu,<sup>1,13</sup> sin embargo hasta la actualidad no existen marcadores específicos que puedan detectarla.<sup>14</sup>

Kerr y colaboradores plantearon los criterios de actividad en base a datos sistémicos como son la presencia de fiebre y síntomas musculoesqueléticos, una velocidad de sedimentación globular aumentada (niveles de referencia <15mm/hr en hombres y <20mm/hr en mujeres), datos de isquemia vascular o inflamación como son la claudicación, la disminución o ausencia de pulsos y la diferencia en la presión arterial en cualquiera de las extremidades, tanto superiores o inferiores, así como la presencia de datos angiográficos típicos de la enfermedad.<sup>1</sup> Se definió como actividad inflamatoria al inicio o al empeoramiento de dos o más de los datos enlistados previamente y a la enfermedad estable sin actividad como a la reducción de los signos y síntomas o a la resolución de los datos clínicos.<sup>1</sup>

A pesar de la aplicación de estos criterios, se han encontrado aun en estudios histopatológicos datos de actividad inflamatoria hasta en un 40% de los pacientes en quienes se consideraban como sin actividad inflamatoria a través de los criterios clínicos mencionados.<sup>15</sup>

Por esta razón se han intentado encontrar marcadores fidedignos de actividad inflamatoria. W. F. Ng y colaboradores valoraron la correlación entre la rigidez

arterial y la presencia de actividad inflamatoria en pacientes con arteritis de Takayasu sin éxito,<sup>1,15</sup>

Debido a que en las fases tempranas de la enfermedad se encuentra panarteritis y engrosamiento inflamatorio de la pared de las arterias y en las fases avanzadas de la enfermedad se manifiestan estenosis arteriales, existen algunos métodos de diagnóstico que pueden ayudar en etapas tardías como lo son la angiografía de aorta, el ultrasonido doppler y la resonancia magnética, sin embargo en la fase de actividad inflamatoria no existen métodos fidedignos para determinar la presencia o ausencia de esta actividad.<sup>16-17</sup>

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de diagnóstico avanzada, operador independiente, que se basa en la distribución regional de [18F]FDG. La desoxiglucosa puede ser marcada con el radionúclido emisor de positrones, fluor, y puede ser administrada vía intravenosa después de un periodo de ayuno. El [18F]FDG inicialmente se distribuye de forma proporcional a la perfusión de cada órgano, donde sigue la misma ruta metabólica para ingresar a la célula que la glucosa, posteriormente el [18F]FDG es fosforilado a [18F]FDG-6-fosfato. Mediante este mecanismo y gracias a su baja permeabilidad en la membrana ya no continua su metabolismo, queda atrapado y acumulado dentro de las células. Los positrones emitidos pueden ser detectados mediante una cámara como imágenes brillantes que reflejan el incremento del metabolismo de glucosa en las regiones corporales que lo tienen.<sup>18</sup> Se ha demostrado que las células con actividad inflamatoria tienen una expresión incrementada de transportadores de glucosa y por lo tanto acumulan grandes cantidades de glucosa y sustancias relacionadas como es el [18F]FDG.<sup>19,20</sup>

Existen diversos estudios que han demostrado la capacidad de la tomografía por emisión de positrones para demostrar la presencia de actividad inflamatoria en arteritis a diferentes niveles y con diferentes etiologías, como lo son la arteritis de células gigantes, aortitis de diferentes etiologías y arteritis de Takayasu entre otras.<sup>21-37</sup>

Existen estudios en donde se ha demostrado la capacidad del PET para diagnosticar actividad inflamatoria en arteritis de Takayasu.<sup>38-45</sup>

La tomografía por emisión de positrones tiene una sensibilidad de 92% y una especificidad del 100% para detectar actividad en arteritis de Takayasu, con un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 85%.<sup>46</sup>

Existen reportes de casos en los que se ha valorado a pacientes con arteritis de Takayasu antes y después del tratamiento, en donde se ha observado mejoría posterior al tratamiento.<sup>48</sup>

Hasta el momento, se han publicado dos estudios pequeños en donde se valoró mediante PET la respuesta al tratamiento en pacientes con arteritis de Takayasu. Yoshihiro y cols.<sup>49</sup> reportaron la disminución de la captación de FDG en 7 pacientes que contaban con todos los criterios clínicos de actividad antes de recibir el tratamiento. Por su parte de Leeuw y cols.<sup>50</sup> reportó en 5 pacientes (incluidos pacientes con arteritis de células gigantes y Takayasu), la ausencia de captación de FDG-PET posterior al tratamiento. En ambos estudios se realizó el PET de control una vez que se habían negativizado todos los marcadores clínicos y paraclínicos de actividad.

En nuestro conocimiento, no existe publicado hasta el momento algún estudio en el que se haya evaluado de forma comparativa la capacidad del PET para



determinar la existencia de actividad inflamatoria y su seguimiento a largo plazo  
contra los criterios clínicos de actividad.

## **Justificación del estudio**

Existen criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de Arteritis de Takayasu con una sensibilidad de 90.5% y especificidad de 97.8%,<sup>11,12</sup> pero aun sigue siendo un reto el determinar si existe actividad inflamatoria en dichos pacientes en las diferentes etapas de su enfermedad y más aun si existe remisión de la actividad tras el tratamiento.<sup>16</sup>

Se han intentado establecer criterios clínicos y paraclínicos para identificar la presencia de actividad inflamatoria en los pacientes con arteritis de Takayasu, sin embargo se han encontrado datos de actividad en estudios histopatológicos hasta en un 40% de los pacientes en los que se había considerado como que no existía actividad inflamatoria a través de los criterios clínicos.<sup>1,15</sup> Por esta razón es importante estudiar nuevas metodologías que puedan ser más confiables en establecer la presencia o ausencia de actividad inflamatoria en la Arteritis de Takayasu.

## **Hipótesis**

### Hipótesis Nula

La Tomografía por emisión de positrones no es capaz de detectar actividad inflamatoria en las diferentes fases de la enfermedad de arteritis de Takayasu.

### Hipótesis Alterna

La Tomografía por emisión de positrones es un método de diagnóstico no invasivo capaz de determinar actividad inflamatoria en cualquier fase de la enfermedad de arteritis de Takayasu.

## **Objetivos:**

### Objetivo Primario

Analizar si existe la posibilidad de identificar actividad inflamatoria a través de la tomografía por emisión de positrones en pacientes con Arteritis de Takayasu independientemente de si los criterios clínicos de actividad.

### Objetivos Secundarios

- 1.- Valorar mediante PET la respuesta al tratamiento a través de la presencia o ausencia de actividad inflamatoria en pacientes con arteritis de Takayasu.
- 2.- Valorar la capacidad de los criterios clínicos para determinar la presencia de actividad inflamatoria en pacientes con arteritis de Takayasu.
- 3.- Comparar la capacidad de diagnóstico de actividad inflamatoria que tienen los criterios clínicos establecidos con la tomografía por emisión de positrones.
- 4.- Valorar la relación de la sintomatología en pacientes con arteritis de Takayasu y la presencia de actividad inflamatoria.

## Diseño del estudio

Estudio prospectivo, observacional, longitudinal, comparativo.

## Definiciones.

1) Diagnóstico de Arteritis de Takayasu (AT)<sup>11,12</sup>

Los criterios de diagnóstico son: edad de presentación <40 años, claudicación de extremidades, disminución de los pulsos braquiales, diferencia en la presión arterial sistólica >10mmHg entre ambos miembros superiores, soplo en la arteria subclavia o aorta abdominal y arteriograma anormal.

La presencia de 3 o más criterios es diagnóstica. Tabla 1

Tabla 1 Criterios del Colegio Americano de Reumatología (1990)<sup>11,12</sup>

<b>Criterio</b>	<b>Definición</b>
Edad de presentación <40 años	Desarrollo de síntomas o hallazgos relacionados con arteritis de Takayasu antes de los 40 años.
Claudicación de las extremidades	Desarrollo o deterioro de la fatiga y malestar muscular de una o más extremidades durante su uso, especialmente de las extremidades superiores.
Pulso braquial disminuido	Disminución del pulso de una o de ambas extremidades superiores.
Diferencia de la presión arterial >10mmHg	Diferencia >10mmHg en la presión sistólica de ambos brazos.
Soplo en las arterias subclavia o aórtica	Soplo audible en la auscultación sobre uno o ambos territorios de las arterias subclavias o de la aorta abdominal.
Arteriografía anormal	Estrechez angiográfica u oclusión de la aorta, de sus ramas principales o de arterias grandes en la región proximal de las extremidades superiores o inferiores no causada por aterosclerosis, displasia fibromuscular o causas similares. Los cambios frecuentemente son focales o segmentarios

Tomado de Arthritis Rheum 1990; 33: 1129-1134.

## 2) Actividad inflamatoria en AT<sup>13</sup>

La presencia de  $\geq 5$  puntos de los criterios de actividad inflamatoria. Tabla 2

Tabla 2 Criterios clínicos de actividad inflamatoria.<sup>13</sup>

3 puntos	2 puntos	1 punto
<ul style="list-style-type: none"><li>• Angiodinia</li><li>• Evento isquémico mayor</li></ul> <p>*Si hay mas de 1 solo se considera calificación de 3 puntos, no son sumatorios.</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nódulos subcutáneos</li><li>• Ausencia de pulso .</li><li>• Soplo nuevo</li></ul> <p>*Si hay mas de 1 solo se considera calificación de 2 puntos, no son sumatorios.</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fiebre</li><li>• Febrícula</li><li>• Perdida de peso</li><li>• Artralgia/artritis</li><li>• Malestar general</li></ul> <p>* Si hay mas de 1 solo se considera calificación de 1 punto, no son sumatorias.</p>
<p><b>0.5 puntos: (sumatorios) anemia normocítica normocrómica, leucocitosis, trombocitosis, VSG, Fibrinogeno y PCR.</b> <b>5 puntos = ACTIVIDAD.</b></p>		

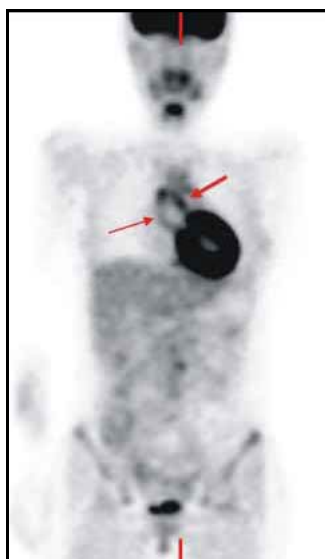
Int Journal Cardiology. 1996,S54:103-109.

## 3) Actividad mediante PET. <sup>39</sup>

Valor en unidades SUV mayor o igual a 1.2 SUV

SUV (Std. Uptake value): Unidad de concentración tisular de FDG entre el total del FDG inyectado por el peso corporal. (Figura 1)

Figura 1. Actividad inflamatoria demostrada por PET. SUV = 2.4 en aorta ascendente.



## **Criterios**

### Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de Arteritis de Takayasu de acuerdo a los criterios del ACR, mayores de 18 años de ambos géneros. Quienes aceptaran participar en el estudio mediante consentimiento informado.

### Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de enfermedad reumatológica diferente a la arteritis de takayasu, menores de 18 años, pacientes con glucemia sérica >200mg/dl el día del estudio con PET, pacientes en los que se consideró el estudio como riesgoso, pacientes que no expresaran el deseo de participar en el estudio a través del consentimiento informado.

### Criterios de eliminación

Todos aquellos pacientes que no tengan actividad inflamatoria investigada por medio de PET en la valoración inicial no serán incluidos en el estudio de seguimiento.

## **Material y métodos**

Se estudiaron 35 pacientes con diagnóstico de arteritis de Takayasu de acuerdo a los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología. Todos los pacientes incluidos en el estudio aceptaron participar mediante un consentimiento informado.

A todos los pacientes se les realizó una revisión clínica inicial por dos reumatólogos expertos en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Se determinó en todos los casos los siguientes parámetros de laboratorio: 1) velocidad de sedimentación globular, 2) proteína C reactiva, 3) biometría hemática, 4) fibrinógeno.

Se aplicaron los criterios propuestos por Dabague y Cols. para el diagnóstico de actividad inflamatoria. Se definió como actividad inflamatoria a todos aquellos que tenían 5 o más puntos de la clasificación (tabla 2).<sup>13</sup>

Los 35 pacientes fueron sometidos a un PET inicial con inyección de 15mCi de fluorodeoxiglucosa intravenosa. Posterior a la inyección se requirió de reposo absoluto por 120 minutos antes de la toma de imágenes. La adquisición de imágenes se realizó por 40 minutos con un equipo PET Scanner ECAT EXACT HR+ (Siemens/CTI. Knoxville, TN, USA) en tercera dimensión. Se realizó reconstrucción de las imágenes con corrección de la atenuación.

Las imágenes fueron analizadas a través de la aplicación de la cuantificación de unidades SUV.

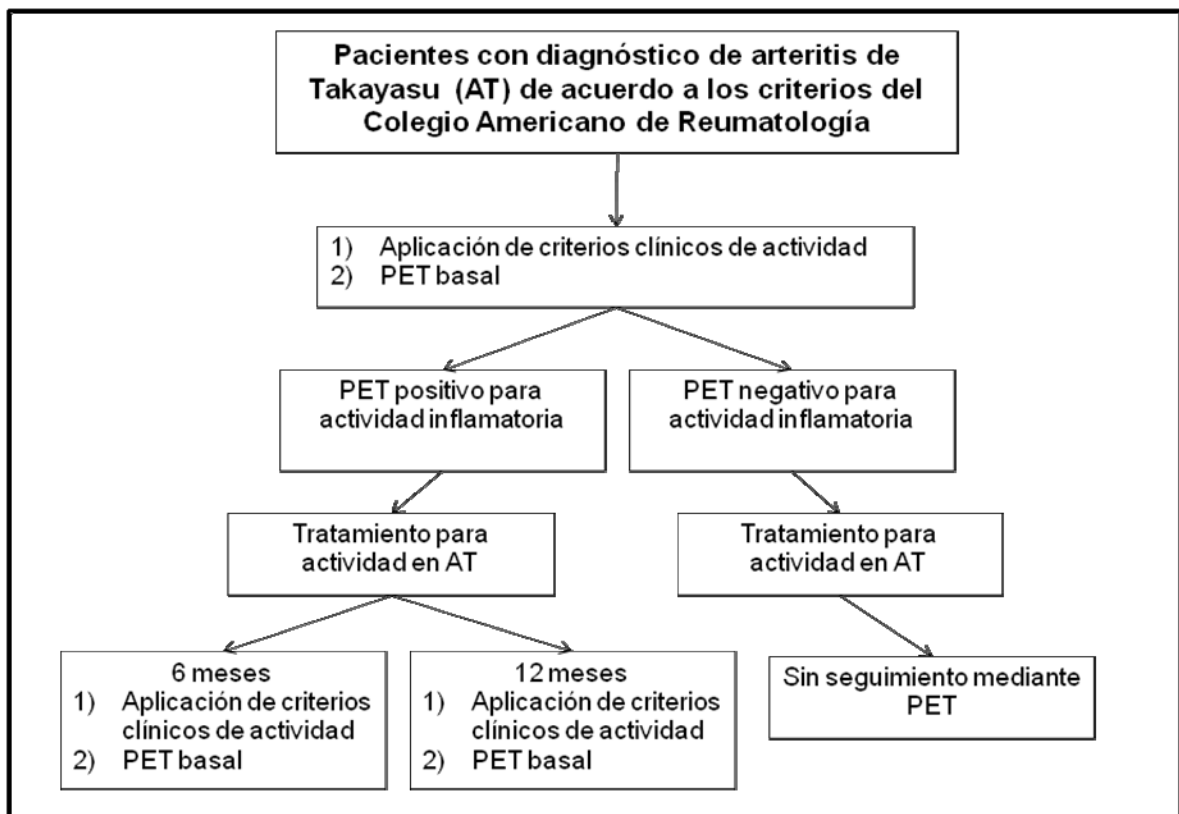
Los pacientes negativos para actividad mediante PET fueron excluidos de la fase de seguimiento.



Todos los pacientes positivos para actividad por PET recibieron tratamiento farmacológico individualizado por dos reumatólogos expertos quienes fueron ciegos al grado de actividad inflamatoria demostrada mediante el PET basal.

Se aleatorizó en dos grupos iguales a los pacientes con actividad inflamatoria demostrada mediante el PET inicial. Ambos grupos fueron seguidos durante un periodo de tiempo establecido (6 meses para el primer grupo y 12 para el segundo), momento en el cual se les realizó nuevamente el análisis clínico con determinación de criterios de actividad y un estudio PET de control para valorar actividad inflamatoria residual con un tiempo entre ambos estudios no mayor a 1 semana, tiempo en el cual no se modificó el tratamiento establecido. Figura 2.

Figura 2. Algoritmo de estudio.



Se compararon los resultados obtenidos en ambos grupos. Se valoró la a través de tablas cruzadas la sensibilidad y especificidad, el valor predictivo positivo y negativo de los criterios clínicos en comparación con PET para identificar actividad inflamatoria. Se estableció el coeficiente de correlación de Spearman entre los criterios clínicos y por tomografía por emisión de positrones. Se compararon las diferencias entre el primer y el segundo PET basados en las unidades SUV a través de una prueba T de student. Se utilizó el programa SPSS V.16 para el análisis de los datos.

## Resultados

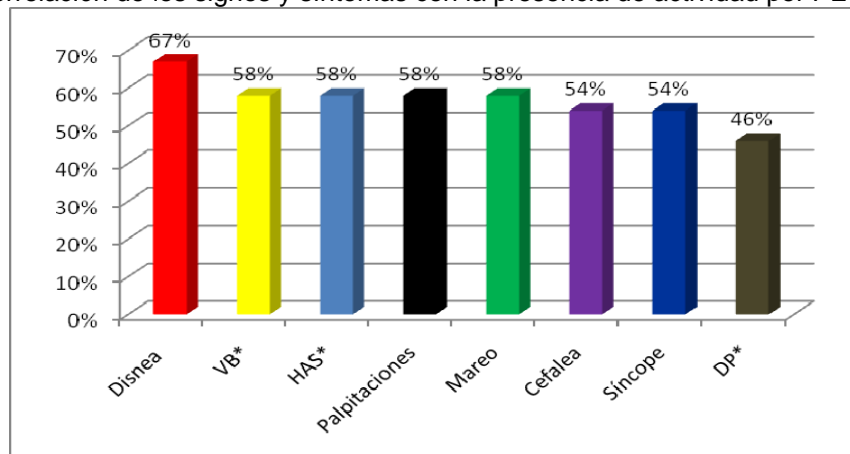
Se incluyeron en el estudio 35 pacientes (34 mujeres y un hombre) con una edad promedio de  $31 \pm 11$  años con diagnóstico de Arteritis de Takayasu de acuerdo a los criterios del ACR.

Se analizó la prevalencia de los síntomas principales al momento de inicio del estudio, así como los criterios clínicos y su correlación con la presencia de actividad inflamatoria mediante PET. La disnea, visión borrosa y cefalea fueron los síntomas más frecuentes entre todos los pacientes (63%) al inicio del estudio, sin embargo, al analizar su relación con la presencia de actividad inflamatoria por PET, la disnea fue el que tuvo mayor asociación (67%). Tabla 3 y figura 3.

Tabla 3. Signos y síntomas en el grupo total de pacientes (n=35).

Síntoma	Pacientes (%)
Disnea	63%
Visión borrosa	63%
Cefalea	63%
Hipertensión arterial sistémica	57%
Palpitaciones	54%
Mareo	51%
Síncope	46%
Dolor precordial	40%

Figura 3. Correlación de los signos y síntomas con la presencia de actividad por PET. n=24

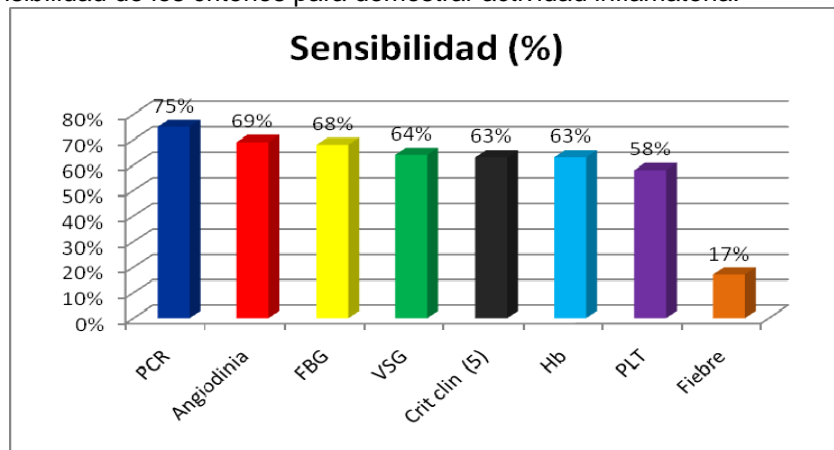


VB\*. Visión borrosa. HAS\*. Hipertensión arterial sistémica, DP\*. Dolor precordial

Los criterios clínicos globales en el estudio inicial demostraron una sensibilidad para diagnosticar actividad inflamatoria de 63%, especificidad de 90%, valor predictivo negativo de 52% y un valor predictivo positivo de 93%, con una correlación de 0.49 en comparación con los hallazgos mediante PET.

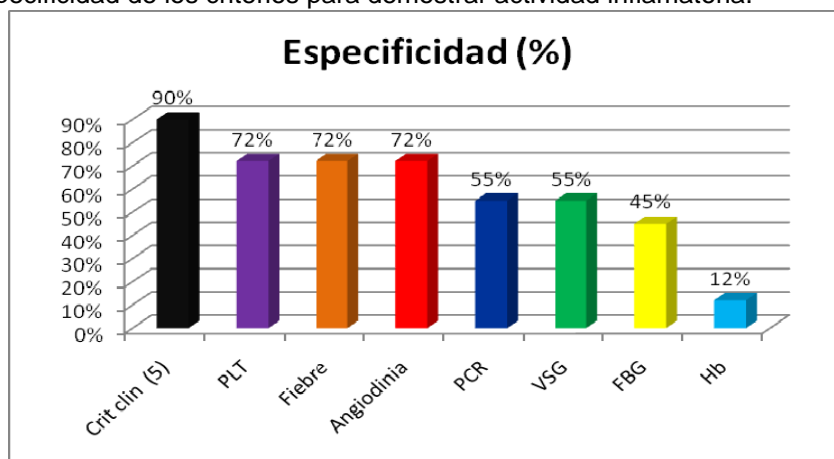
Cuando se analizó cada uno de los criterios clínicos en forma independiente se encontró que la mayor sensibilidad la tuvo la determinación de la PCR y la mayor especificidad la presencia de angiodinia. (Figura 4 y 5)

Figura 4. Sensibilidad de los criterios para demostrar actividad inflamatoria.



\*PCR. Proteína C reactiva, FBG. Fibrinógeno, VSG velocidad de sedimentación globular, Crit Clin. 5 criterios clínicos, Hb hemoglobina, PLT plaquetas.

Figura 5. Especificidad de los criterios para demostrar actividad inflamatoria.

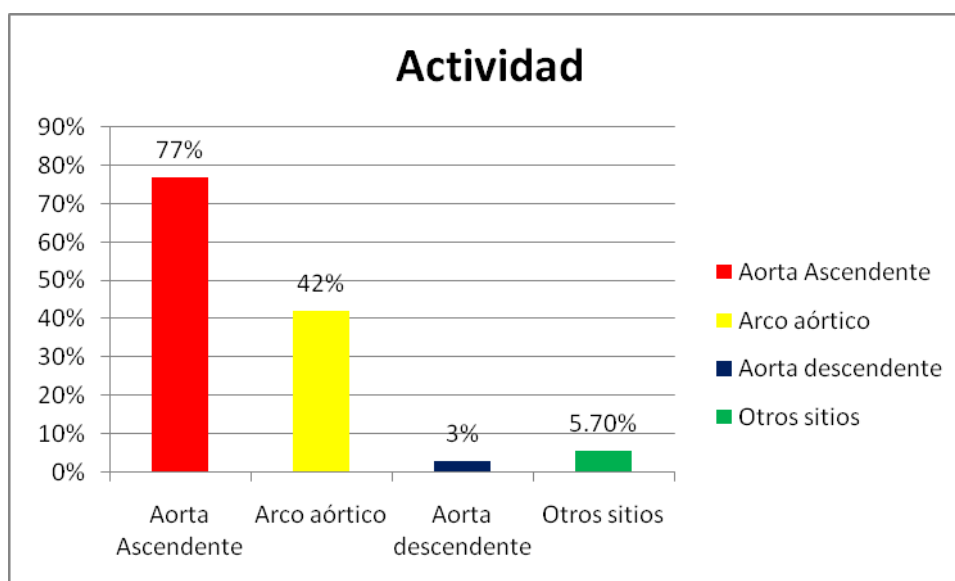


\*PCR. Proteína C reactiva, FBG. Fibrinógeno, VSG velocidad de sedimentación globular, Crit Clin. 5 criterios clínicos, Hb hemoglobina, PLT plaquetas.

De los 35 pacientes estudiados en forma inicial, 24 tuvieron actividad inflamatoria demostrada mediante PET, el resto de ellos (11 pacientes) no cumplieron con criterios de actividad por PET y no fueron considerados para el estudio de seguimiento.

Los sitios de mayor afección en los pacientes con actividad fueron la aorta ascendente y descendente. (figura 6)

Figura 6. Distribución de la actividad por territorios de mayor captación de SUV.



De los 24 pacientes, 19 recibió manejo con prednisona y metrotexate, 2 con prednisona solamente y 3 más con ciclofosfamida y prednisona (6 dosis mensuales y 4 dosis trimestrales de 750mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal).

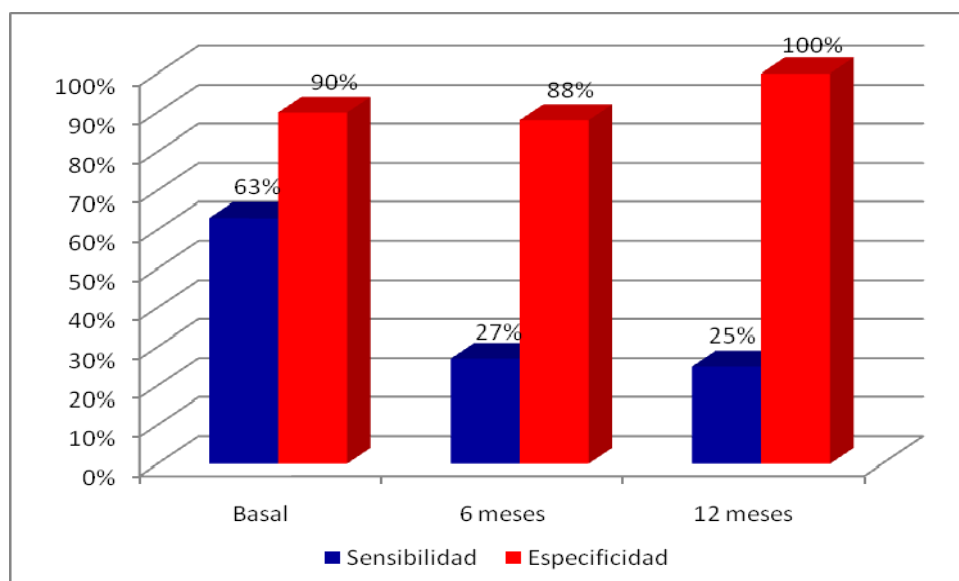
De los 24 pacientes con actividad inflamatoria por clínica, en 19 de ellos se concluyó la fase de seguimiento, 10 correspondieron al grupo de seguimiento a 6 meses y 9 al grupo de seguimiento a 12 meses, una paciente de este grupo falleció antes del tiempo establecido para el control, a consecuencia de un infarto del miocardio.

Dentro del grupo de seguimiento, se analizó la sensibilidad y especificidad de los criterios clínicos para determinar actividad durante el seguimiento a pacientes que previamente se consideró con actividad inflamatoria y que recibieron tratamiento para la misma.

La sensibilidad de los criterios clínicos para reconocer actividad inflamatoria disminuyó al 27% en el estudio de 6 meses y al 25% en el de 12 meses, sin embargo la especificidad mejoró al 88% a los 6 meses y al 100% en el seguimiento a 12 meses. (Figura 7)

El VPP fue del 75% y 100% a los 6 y 12 meses respectivamente, con un VPN de 47% y 67% respectivamente. El coeficiente de correlación entre los criterios clínicos de actividad y el PET fue de 0.50 y de 0.30 a los 6 y 12 meses respectivamente.

Figura 7. Sensibilidad y especificidad de los criterios clínicos para detectar actividad inflamatoria posterior al tratamiento.



Se compararon los resultados de las SUV obtenidas mediante PET en el estudio basal y en el estudio de control. (Figura 8 y 9)

Figura 8. A) comparación entre las unidades SUV en el estudio basal y a 6 meses. B) comparación a 12 meses.

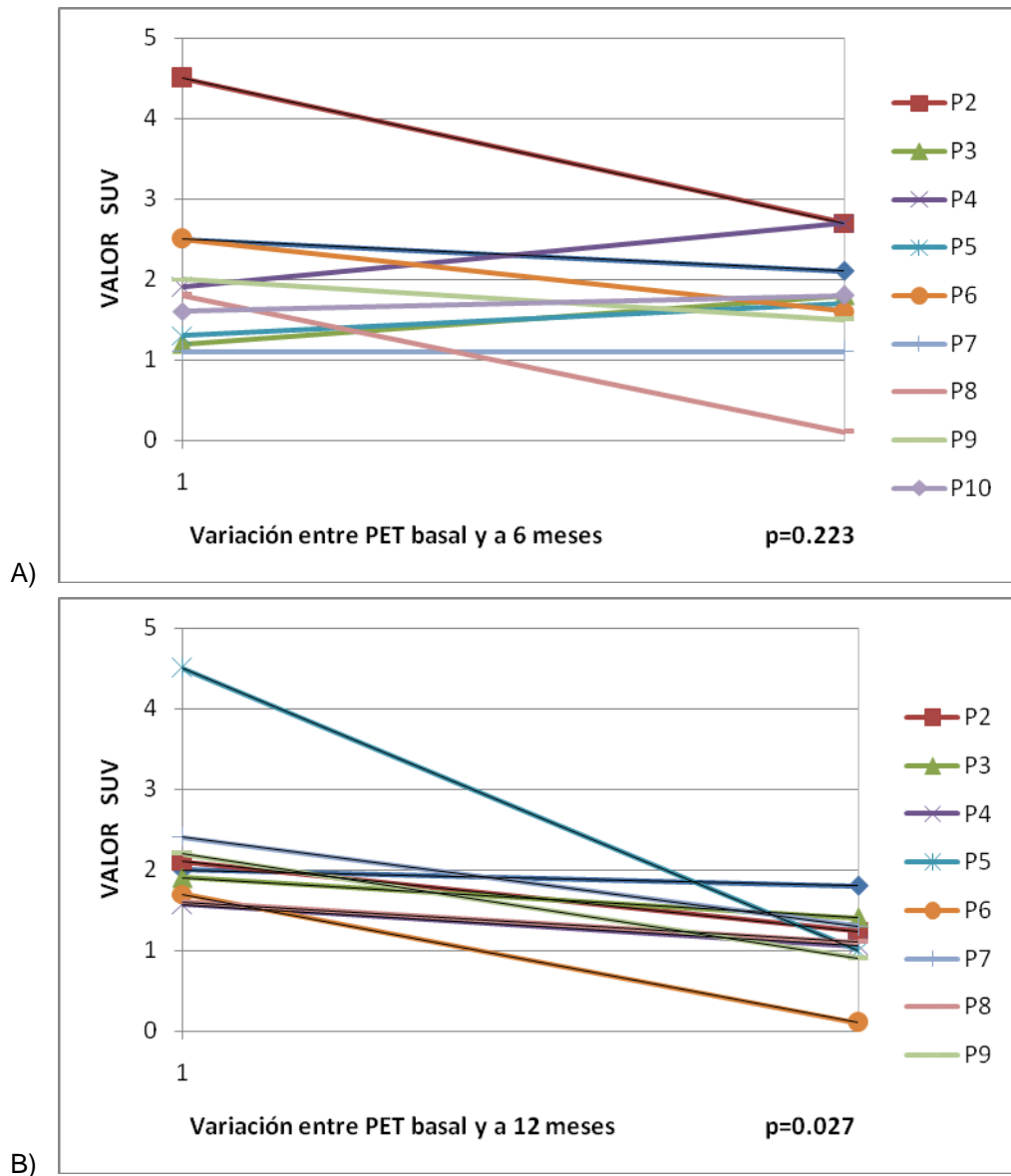
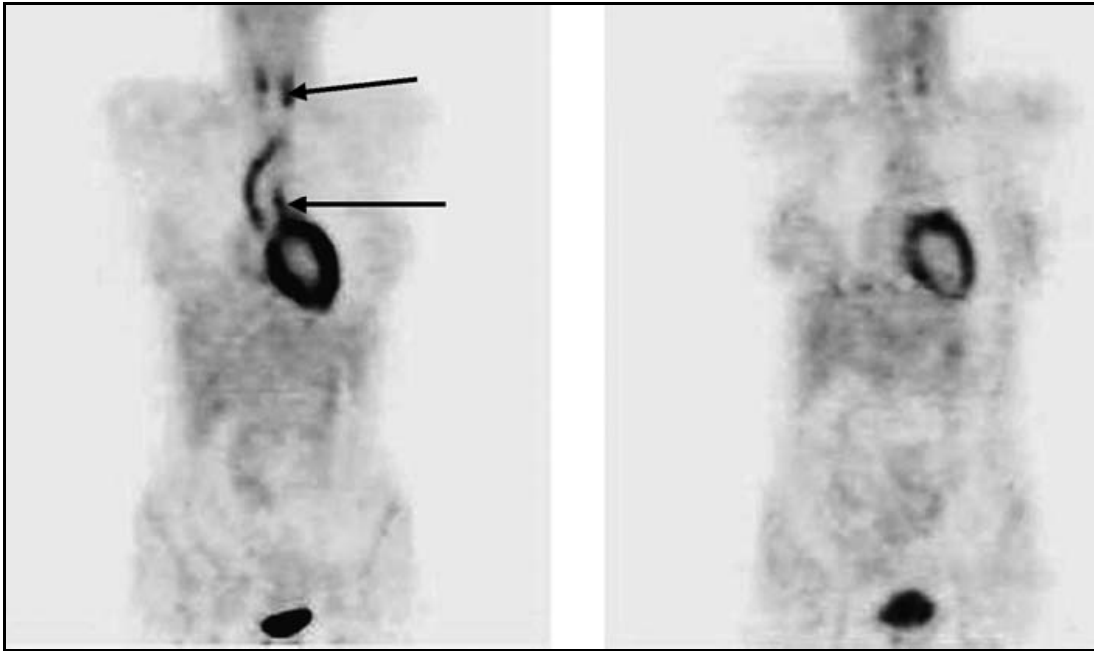


Figura 9. Estudio de un paciente con arteritis de Takayasu con evidencia de actividad inflamatoria en el estudio basal y el control a 12 meses post tratamiento.



Solamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el estudio basal y el seguimiento a 12 meses ( $p=0.027$ ). Hallazgos que se correlacionan con la presencia de actividad inflamatoria persistente a los seis meses y no así a los doce meses.



## Discusión

Con base en los análisis realizados, se observó que los criterios clínicos para determinar la presencia de actividad inflamatoria son poco sensibles pero altamente específicos, hecho que correlaciona con lo publicado previamente, en donde hasta un 40% de los pacientes en los cuales se descartó la presencia de actividad inflamatoria por clínica, en realidad persistían positivos en los estudios de histopatología.<sup>1,15,52.</sup> En nuestro estudio se demuestra cómo posterior al tratamiento, los criterios clínicos solamente detectaron un paciente positivo a los 12 meses, de cuatro que realmente continuaban con actividad inflamatoria demostrada por PET.

En base a la baja sensibilidad de los criterios clínicos para establecer actividad en la arteritis de Takayasu, se han desarrollado varias técnicas de diagnóstico que han tratado de utilizarse en el diagnóstico de actividad inflamatoria, entre las cuales se encuentran la determinación de reactantes de fase aguda como son la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR). En este estudio se encontró a ambas técnicas poco sensibles, hallazgo previamente descrito por Hoffman en donde no se demostraron diferencias entre los resultados de VSG y PCR de pacientes con arteritis de Takayasu y voluntarios sanos.<sup>53</sup>

Entre los estudios de imagen mediante los cuales se ha intentado diagnosticar actividad inflamatoria se encuentran la angiografía convencional, la cual tiene algunas limitaciones como son la poca capacidad para evaluar cambios estructurales en etapas tempranas de la enfermedad, así como el inconveniente de ser una técnica invasiva que incluso puede agravar el daño a nivel local.<sup>47</sup>

Otras técnicas de diagnóstico no invasivas que se han utilizado son el ultrasonido doppler de alta resolución, la tomografía computada y la resonancia magnética.<sup>54-56</sup>

A diferencia del PET, el ultrasonido tiene una baja capacidad para detectar lesiones a nivel de la aorta, en el territorio carotídeo distal, así como a nivel proximal de la subclavia.<sup>9</sup> En base a los hallazgos de este estudio, la mayor afección encontrada fue a nivel de aorta, por lo que el ultrasonido tendría una baja capacidad para detectar a dichos pacientes.

La angiotomografía ha sido utilizada para valorar pacientes con arteritis de takayasu, ésta permite la detección de engrosamiento de la pared arterial en la fase preestenótica y ayuda a diferenciar entre la afección aterosclerosa de la causada por arteritis de Takayasu,<sup>57</sup> sin embargo hasta el momento hay poca información en la literatura actual y existen controversias de su utilidad en la capacidad de valoración de actividad durante el seguimiento de los pacientes.<sup>58-</sup>

<sup>59</sup> Una de las limitaciones de la angiotomografía, a diferencia del PET es que requiere de la administración de material de contraste yodado y hasta el momento la poca capacidad de valorar las ramas distales de la aorta.<sup>47</sup>

La resonancia magnética provee una alta resolución espacial para la detección de alteraciones anatómicas como el engrosamiento de las paredes arteriales cambios luminales o la formación de aneurismas, con la ventaja de que no utiliza radiación ni contraste yodado.<sup>60-61</sup> La resonancia permite valorar la presencia de edema en la pared arterial, la cual se ha intentado correlacionar con el grado de actividad inflamatoria, sin embargo los resultados son controversiales y parece no existir una correlación directa entre el grado de edema y la progresión de la enfermedad.<sup>62</sup>

En este estudio encontramos que el PET, al tener una capacidad de detección de cambios fisiológicos (inflamatorios) más que anatómicos, permite valorar la presencia de actividad en forma temprana, así como la capacidad de seguimiento de los pacientes durante el tratamiento, hecho que parece conferirle a esta técnica superioridad sobre las otras, sin embargo se requiere de estudios comparativos para entre las diferentes técnicas de imagen para poder establecer cuál de ellas es la más adecuada para determinar actividad inflamatoria en arteritis de Takayasu.

#### Ventajas y limitaciones del estudio

A diferencia de los estudios publicados,<sup>49-50</sup> una de las ventajas que encontramos en este estudio es que fue diseñado de manera prospectiva para comparar los hallazgos de la tomografía por emisión de positrones en forma inicial y posterior al tratamiento. En nuestro conocimiento, éste es el primer estudio en donde se valora la capacidad de la tomografía por emisión de positrones para determinar actividad inflamatoria en pacientes con arteritis de Takayasu antes y después del tratamiento.

Una ventaja atribuible a la técnica es la capacidad de demostrar actividad inflamatoria en las fases pre-estenóticas.<sup>40,46,63</sup>

Dentro de las limitaciones, inherentes a la técnica de tomografía por emisión de positrones se encuentran, su elevado costo, la poca disponibilidad de la técnica, en especial en países en desarrollo y que requiere de radiación.<sup>47</sup>

La limitación más importante de este estudio es que los resultados de la tomografía por emisión de positrones no fueron comparados con el estándar de oro que son los hallazgos histopatológicos de cada paciente, sin embargo, se

requeriría realizar biopsias en todos los casos, lo cual implica un procedimiento invasivo que tiene poca aplicabilidad con fines de investigación.

## **Conclusiones**

En base a los hallazgos de este estudio, la tomografía por emisión de positrones, parece ser una técnica útil, no sólo en el diagnóstico sino también en el seguimiento de los pacientes posterior a su tratamiento.

Los criterios clínicos establecidos para determinar actividad inflamatoria tienen una sensibilidad baja, misma que se ve aun más disminuida en el seguimiento post tratamiento. El determinar la suspensión del tratamiento con base en la negatividad de los criterios clínicos de actividad puede llevar al tratamiento subóptimo de pacientes activos.

El PET podría llegar a ser el estándar de oro para el seguimiento de los pacientes con arteritis de Takayasu y actividad inflamatoria.

Podría ser que la combinación de una técnica de análisis funcional como es la tomografía por emisión de positrones con una técnica de mayor capacidad de resolución anatómica como son la resonancia magnética o la angiotomografía sean necesarias para la valoración integral de estos pacientes.

## **Bibliografía**

1. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994; 120:919-929.
2. Takayasu M. Case with unusual changes of the central vessels in the retina. *Acta Soc Ophthal Jpn* 1908;12:554–5.
3. Waern AU, Andersson P, Hemmingsson A. Takayasu's arteritis: a hospital-region based study on occurrence, treatment and prognosis. *Angiology* 1983;34(5):311–20.
4. Hall S, Barr W, Lie JT, et al. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)* 1985;64(2):89–99.
5. el-Reshaid K, Varro J, al-Duwairi Q, et al. Takayasu's arteritis in Kuwait. *J Trop Med Hyg* 1995;98(5):299–30
6. Numano F. The story of Takayasu Arteritis. *Rheumatology* 2002;41:103–106.
7. Nasu T. Pathology of pulseless disease. A systematic study and critical review of twenty-one autopsy cases reported in Japan. *Angiology* 1963; 14:225–42
8. Numano F. Vasa Vasoritis, vasculitis and atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2000;75 (suppl 1):S1-S8.
9. Kissin EY, Merkel P, Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 31-37
10. Matsunaga N, Hayashi K, Sakamoto I, et al. Takayasu arteritis: protean radiologic manifestations and diagnosis. *Radiographics* 1997;17(3): 579–94.

11. Arend W, Michel B, Bloch D, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1129-1134.
12. Johnston S, Lock R, Gompels M. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002; 55: 481-486.
13. Dabague, Reyes PA. Takayasu Arteritis in Mexico: A 38 year clinical perspective through literature review. *Int Journal Cardiology*. 1996,S54:103-109.
14. Deshpande J. Pathologic features of Takayasu's arteritis (non specific aortoarteritis) *Rheumatology* 2005 44(Supplement 3):iii8.
15. W. F. Ng, F. Fantin, C. Ng, F. Dockery, et al. Takayasu's arteritis: a cause of prolonged arterial stiffness. *Rheumatology* 2006;45:741–745.
16. Kerr GS. Takayasu arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 1041-1058.
17. García CL, Olea CI, et al. Diagnóstico de Arteritis de Takayasu mediante técnicas no invasivas. *Radiología* 2009; 51(3):28793.
18. Walter Martin A. [18F]Fluorodeoxyglucose PET in Large Vessel Vasculitis. *PET Clin* 1 (2006) 179–189.
19. Ishimori T, Saga T, Mamede M, et al. Increased (18)F-FDG uptake in a model of inflammation: concanavalin A-mediated lymphocyte activation. *J Nucl Med* 2002;43(5):658–63.
20. Jones HA, Cadwallader KA, White JF, et al. Dissociation between respiratory burst activity and deoxyglucose uptake in human neutrophil granulocytes: implications for interpretation of (18)F-FDG PET images. *J Nucl Med* 2002;43(5): 652–7.

21. Turlakow A, Yeung HW, Pui J, et al. Fludeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Arch Intern Med* 2001;161(7):1003–7.
22. Blockmans D, Van Moer E, Dehem J, et al. Positron emission tomography can reveal abdominal periaortitis. *Clin Nucl Med* 2002;27(3):211–2.
23. Wenger M, Gasser R, Donnemiller E, et al. Images in cardiovascular medicine. Generalized large vessel arteritis visualized by 18 fluorodeoxyglucose- positron emission tomography. *Circulation* 2003;107(6):923.
24. Brodmann M, Lipp RW, Aigner R, et al. Positron emission tomography reveals extended thoracic and abdominal peri-aortitis. *Vasc Med* 2003; 8(2):127–8.
25. Wiest R, Gluck T, Schonberger J, et al. Clinical image: occult large vessel vasculitis diagnosed by PET imaging. *Rheumatol Int* 2001;20(6):250.
26. De Winter F, Petrovic M, Van de Wiele C, et al. Imaging of giant cell arteritis: evidence of splenic involvement using FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000;25(8):633–4.
27. Hara M, Goodman PC, Leder RA. FDG-PET finding in early-phase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23(1):16–8.
28. Malik IS, Harare O, Al-Nahhas A, et al. Takayasu's arteritis: management of left main stem stenosis. *Heart* 2003;89(3):e9.
29. Walter MA, Melzer RA, Graf M, et al. [18F]FDGPET of giant-cell aortitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(5):690–1.
30. Blockmans D, Maes A, Stroobants S, Nuyts J, Bormans G, Knockaert D, Bobbaers H, Mortelmans L. New arguments for a vasculitic nature of



- polymyalgia rheumatica using positron emission tomography. *Rheumatology* 1999; 38:444–447.
31. Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000; 108:246–249.
  32. Belhocine T, Kaye O, Delanaye P, Corman C, Baghaie M, Deprez M, Daenen F, De Barys C, Beckers C, Gomez P, Hustinx R, Foidart-Willems J, Demonty J, Malaise M, Rigo P. Maladie de Horton et atteintes arterielles extra-temporales: utilite de la tomographie par emission de positons au 18FDG. A propos de trois observations et revue de la litterature. *Rev Med Interne* 2002; 23:1–8.
  33. Hara M, Goodman PC, Leder RA. FDG-PET finding in earlyphase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:16–18. 36.
  34. Belhocine T, Blockmans D, Hustinx R, Vandevivere J, Mortelmans L. Imaging of large vessel vasculitis with (18)FDG PET: illusion or reality? A critical review of the literature data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(9):1305-13.
  35. Henes JC, Müller M, Krieger J, Balletshofer B, Pfannenbergl AC, Kanz L, Kötter I. [18F] FDG-PET/CT as a new and sensitive imaging method for the diagnosis of large vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(3):S47-52.
  36. Bruschi M, De Leonardis F, Govoni M, Roncali M, Prandini N, La Corte R, Feggi L, Trotta F. 18FDG-PET and large vessel vasculitis: preliminary data on 25 patients. *Reumatismo*. 2008;60(3):212-6.

37. Takahashi M, Momose T, Kameyama M, Ohtomo K. Abnormal accumulation of [18F]fluorodeoxyglucose in the aortic wall related to inflammatory changes: three case reports. *Ann Nucl Med*. 2006;20(5):361-4.
38. Akin E, Coen A, Momeni M. PET-CT findings in large vessel vasculitis presenting as FUO, a case report. *Clin Rheumatol*. 2009; 28(6):737-8.
39. Umekita K, Takajo I, Miyauchi S, Tsurumura K, Ueno S, Kusumoto N, Kai Y, Kuroki M, Sasaki T, Okayama A. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a useful tool to diagnose the early stage of Takayasu's arteritis and to evaluate the activity of the disease. *Mod Rheumatol*. 2006;16(4):243-7.
40. Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, Hossain MS, Davies KA, Haskard DO, Mason JC. Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(8):995-1000.
41. Walter MA. [(18)F]fluorodeoxyglucose PET in large vessel vasculitis. *Radiol Clin North Am*. 2007 Jul;45(4):735-44.
42. Reháč Z, Fojtík Z, Staníček J, Bolcák K, Frysáková L. 18F-FDG PET in the diagnosis of large vessel vasculitis. *Vnitr Lek*. 2006;52(11):1037-44.
43. Lavogiez C, Quéméneur T, Hachulla E, Huglo D, Launay D, Lambert M, Queyrel V, Hatron PY, Steinling M. 18FDG PET: a new criterion for disease activity in Takayasu arteritis. *Rev Med Interne*. 2006;27(6):478-81.
44. Alexánder E, Soto ME, Ricalde A, Meave A, Reyes P. Inflammatory activity in Takayasu arteritis. Detection through positron emission tomography (PET). *Arch Cardiol Mex*. 2005;75(1):82-5.

45. Meave A, Soto ME, Reyes P, Cruz P, Talayero JA, Sierra C, Alexánder E. Pre-Pulseless. Takayasu's Arteritis Evaluated with 18F-FDG Positron Emission Tomography and Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Angiography. *Tex Heart Inst J* 2007;34:466-9
46. Webb M, Chambers A, AL-Nahhas A, Mason JC, Maudlin L, Rahman L, Frank J. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(5):627-34
47. Andrews J, Mason J.C. Takayasu's arteritis, recent advances in imaging offer promise. *Reumatology* 2007;46:6-15.
48. J Theron and JL Tyler. Takayasu's arteritis of the aortic arch: endovascular treatment and correlation with positron emission tomography. *American Journal of Neuroradiology* 1987; 8 (4): 621-626.
49. Yoshihiro N, Yuka Y, Reiko K, Tomohiro K, Hiroaki D, Motoomi O. FDG PET imaging in Takayasu aortitis before and after treatment. *J Nucl Med*. 2008; 49 (1):265
50. de Leeuw K, Bijl M, Jager PL. Additional value of positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with large vessel vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(6 S36):S21-6.
51. Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, Nariai T, Tanaka Y, Ishiwata K, Numano F. Aortic Wall Inflammation Due to Takayasu Arteritis Imaged with 18F-FDG PET Coregistered with Enhanced CT. *J Nucl Med* 2005; 46: 917-922.
52. Lagneau P, Michel JB, Vuong PN. Surgical treatment of Takayasu's disease. *Ann Surg* 1987;205:157-66.
53. Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1998;66(Suppl 1):S191-4.

54. García Camacho L, Olea Comas I, Talegón Meléndez A, Castell Monsalve J. Noninvasive diagnosis of Takayasu's arteritis. *Radiologia*. 2009;51(3):287-93.
55. Gotway M, Araoz P, Macedo T, Stanson A, Higgins C, Ring E, Dawn S, Webb R, Leung J, Reddy G. Imaging Findings in Takayasu's Arteritis. *AJR* 2005; 184:1945-1950.
56. Canyigit M, Peynircioglu B, Hazirolan T, Gulbiz D, Cil B, Haliloglu M, Balkanci F, Besim A. Imaging Characteristics of Takayasu Arteritis. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2007) 30:711–718.
57. Park JH, Chung JW, Im JG, Kim SK, Park YB, Han MC. Takayasu arteritis: evaluation of mural changes in the aorta and pulmonary artery with CT angiography. *Radiol* 1995;196:89–93.
58. Yoshida S. The spectrum of findings in supra-aortic Takayasu's arteritis as seen on spiral CT angiography and digital subtraction angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001;24:117–21.
59. Paul JF, Fiessinger JN, Sapoval M et al. Follow-up electron beam CT for the management of early phase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:924–31.
60. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, Kobayashi Y, Numano F, Shibuya H. Takayasu arteritis: diagnosis with breath-hold contrastenhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging* 2000;11:481–7.
61. Kumar S, Radhakrishnan S, Phadke RV, Gupta RK, Gujral R. Takayasu's arteritis: evaluation with three-dimensional time-of-flight MR angiography. *Eur Radiol* 1997;7:44–50.

62. Tso E, Flamm SD, White RD, Schwartzman PR, Mascha E, Hoffman GS. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum* 2002;46:1634–42.
63. Meller J, Strutz F, Siefker U et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:730–736.