



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
REUMATOLOGÍA

INTERLEUCINAS COMO MARCADORES DE ACTIVIDAD EN ARTERITIS DE  
TAKAYASU

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:  
DR. GIBRAN FELIPE AZAMAR MORALES

ASESOR DE TESIS  
DR. LUIS AMEZCUA GUERRA

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2022



Dirección de Enseñanza



Universidad Nacional  
Autónoma de México



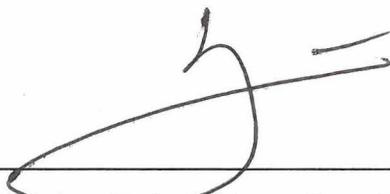
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

INTERLEUCINAS COMO MARCADORES DE ACTIVIDAD EN ARTERITIS DE  
TAKAYASU



Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



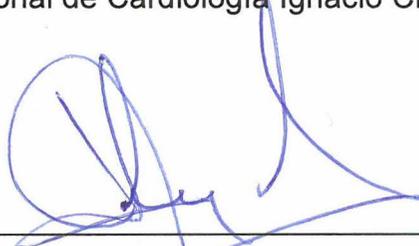
Dirección de Enseñanza



Dr. Manuel Martínez-Lavín

Jefe de Departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

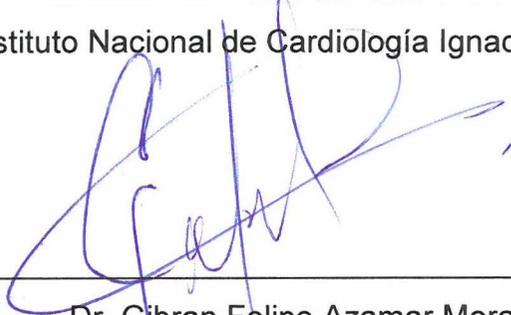


Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Jefe de Inmunología

Asesor de tesis

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr. Gibran Felipe Azamar Morales

Residente de segundo año de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

## ÍNDICE

I.	RESUMEN .....	4
II.	ABSTRACT.....	5
III.	ANTECEDENTES .....	6
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
V.	JUSTIFICACIÓN .....	12
VI.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
VII.	HIPÓTESIS .....	13
VIII.	OBJETIVOS .....	14
IX.	METODOLOGÍA.....	15
X.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	17
XI.	ASPECTOS ÉTICOS .....	18
XII.	RESULTADOS .....	19
XIII.	DISCUSIÓN.....	25
XIV.	CONCLUSION.....	28
XV.	BIBLIOGRAFIA.....	29

## RESUMEN

**TÍTULO:** INTERLEUCINAS COMO MARCADORES DE ACTIVIDAD EN ARTERITIS DE TAKAYASU

**ANTECEDENTES:** La arteritis de Takayasu es una vasculitis de grandes vasos que afecta a la aorta y sus ramas principales. Existen escalas clinimétricas y pruebas de imagen que permiten determinar la actividad de la enfermedad, sin embargo, no existen biomarcadores de actividad fiables, accesibles y no invasivos.

**OBJETIVO:** Conocer el la concentración sérica de diferentes interleucinas inflamatorias y anti-inflamatorias en arteritis de Takayasu, con especial énfasis en su potencial utilidad como biomarcadores de actividad.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio observacional, transversal en los pacientes consecutivos al servicio de reumatología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" entre marzo 2022 y junio 2022. Se midieron concentraciones de interleucinas séricas y escalas clinimétricas de actividad dividiendo a los pacientes en activos y no activos. Se realizó estadística descriptiva. Mediante U de Mann Whitney se comparó concentraciones de biomarcadores entre grupos, considerando significancia estadística con valor de  $p < 0.05$ .

**RESULTADOS:** Se estudiaron en total 30 pacientes de los cuales 11(36.6%) se encontraban activos y 19 (63.3%) no activos. El análisis de las interleucinas entre grupos demostró elevación estadísticamente significativa de INF- $\gamma$  en el grupo de pacientes con actividad ( $p = 0.01$ ). El resto de las interleucinas IL1- $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-18 e IL-10 no tuvieron diferencias significativas entre ambos grupos.

**CONCLUSIÓN:** Los niveles séricos de INF- $\gamma$  podrían funcionar como potencial biomarcador de actividad en pacientes con arteritis de Takayasu.

**PALABRAS CLAVE:** Interferon gamma (INF- $\gamma$ ), interleucina 1 beta (IL1- $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alpha (TNF- $\alpha$ ), interleucina 18 (IL-18), interleucina 10 (IL-10)

## ABSTRACT

**TITLE:** INTERLEUCINS AS MARKERS OF ACTIVITY IN TAKAYASU ARTERITIS

**BACKGROUND:** Takayasu's arteritis is a large-vessel vasculitis that affects the aorta and its main branches. There are clinimetric scales and imaging tests that allow determining the activity of the disease, however, there are no reliable, accessible and non-invasive biomarkers of activity.

**OBJECTIVE:** To know the serum concentration of different inflammatory and anti-inflammatory interleukins in Takayasu's arteritis, with special emphasis on their potential use as biomarkers of activity.

**MATERIAL AND METHODS:** An observational, cross-sectional study was carried out in consecutive patients at the rheumatology department of National Institute of Cardiology "Ignacio Chávez" between March 2022 and June 2022. Serum interleukin concentrations and clinimetric scales of activity were measured, dividing patients into active and non-active patients. Descriptive statistics were performed. Using the Mann-Whitney U test, biomarker concentrations were compared between groups, considering statistical significance with a value of  $p < 0.05$ .

**RESULTS:** A total of 30 patients were studied, of which 11 (36.6%) were active and 19 (63.3%) non-active. The analysis of interleukins between groups showed a statistically significant elevation of  $\text{INF-}\gamma$  in the group of patients with activity ( $p = 0.01$ ). The rest of the interleukins  $\text{IL1-}\beta$ ,  $\text{IL-6}$ ,  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-18}$  and  $\text{IL-10}$  did not show significant differences between both groups.

**CONCLUSION:** Serum levels of  $\text{INF-}\gamma$  could function as a potential biomarker of activity in patients with Takayasu arteritis.

**KEY WORDS:** Interferon gamma ( $\text{IFN-}\gamma$ ), interleukin 1 beta ( $\text{IL 1-}\beta$ ), interleukin 6 ( $\text{IL-6}$ ), tumor necrosis factor alpha ( $\text{TNF-}\alpha$ ), interleukin 18 ( $\text{IL-18}$ ), interleukin 10 ( $\text{IL-10}$ )

## ANTECEDENTES

La arteritis de Takayasu (AT) es una forma rara de vasculitis de grandes vasos, que afecta preferentemente a la aorta y sus ramas proximales, y se observa con mayor frecuencia en mujeres asiáticas jóvenes (1). También conocida como “enfermedad sin pulso”, “síndrome del arco aórtico” o “artropatía por trombo oclusivo” (2), fue descrita desde 1830 por Rokushu Yamamoto en una documentación de casos de su práctica privada (3). Sin embargo, la primera presentación científica de la arteritis de Takayasu se realizó en 1905 en la 12ª reunión anual de la sociedad de oftalmología de Japón en Fukuoka por Mikito Takayasu (4), hoy en día esta condición se llama 'arteritis de Takayasu' en su honor. (5)

La edad media en el momento del diagnóstico es de entre 25 y 30 años, y se ha informado que las mujeres comprenden entre el 75% y el 97% de los casos (6). La mayor incidencia de la enfermedad se observa en Asia, aunque la enfermedad se puede encontrar en todos los grupos étnicos, en Oriente su prevalencia puede aumentar a 40 casos por 1.000.000 de personas. Mientras que, en Estados Unidos, la incidencia estimada es de 2 a 3 casos por millón de personas por año (7), y se piensa que la AT es relativamente común también en México (8).

Se desconoce la etiología de la AT, pero varios estudios han demostrado una asociación con los antígenos leucocitarios humanos, lo que sugiere una predisposición genética para el proceso mediado por el sistema inmunitario. Se ha observado inflamación granulomatosa en la media y la adventicia, y las células mononucleares (predominantemente linfocitos, células asesinas naturales, macrófagos y células plasmáticas) y células gigantes están presentes durante la inflamación activa. Las áreas de inflamación evolucionan a fibrosis y cicatrices densas de la pared arterial que conducen a la estenosis, mientras que la destrucción de la lámina elástica y la media puede conducir a la formación de aneurismas (9). Las lesiones TAK contienen macrófagos y células linfoides (células T  $\alpha\beta$  CD4+ y CD8+, células T  $\gamma\delta$ , células NK y células B). Los infiltrados inflamatorios se

encuentran muy cerca de la vasa vasorum neoangiogénica, que probablemente representa el portal de acceso a la pared arterial. Se ha propuesto un papel importante para las respuestas Th1 y Th17 en las manifestaciones sistémicas y vasculares de TAK. (10)

La arteritis en TAK provoca neoangiogénesis, infiltración leucocítica con edema de la pared arterial, degeneración del músculo liso y los componentes elásticos, fibrosis e hiperplasia de fibroblastos y miofibroblastos. Esto se acompaña macroscópicamente de engrosamiento de la pared y predispone a la estenosis o dilatación arterial, lo que a su vez afecta directamente a las características clínicas y al pronóstico. (11)

Se reconocen tres fases diferentes de AT, en la primera fase, hay síntomas inflamatorios constitucionales inespecíficos, en la segunda fase, comienza la inflamación mural en las grandes arterias, y la tercera fase representa la fase tardía, caracterizada por disminución o ausencia de pulsos y/o diferencias en la presión arterial entre las extremidades superiores, soplos arteriales y claudicación intermitente de las extremidades (2). Sin embargo, no siempre se detecta una respuesta inflamatoria sistémica, y estas fases a menudo son difíciles de definir, y el diagnóstico normalmente se retrasa hasta el desarrollo de la fase II y, ocasionalmente, de la fase III. (11)

Las presentaciones clínicas varían desde síntomas constitucionales no específicos sin evidencia clínica o radiográfica de enfermedad oclusiva arterial (etapa pre-sin pulso) hasta síntomas atribuibles a la estenosis arterial, el aneurisma y la oclusión (etapa sin pulso) (9). El compromiso aórtico ascendente puede resultar en dilatación de la raíz aórtica, el compromiso aórtico abdominal puede causar síndromes del aórtico medio con la consiguiente hipertensión renovascular, mientras que el compromiso de la aorta distal puede producir síntomas de claudicación de las extremidades inferiores (12). La mayoría de los síntomas iniciales son inespecíficos, en su mayoría reflejan vagos síntomas constitucionales causados por la inflamación

sistémica, que puede aumentar a medida que avanza la enfermedad. El proceso inflamatorio transmural, granulomatoso dentro de la pared arterial conduce a la hiperplasia intimal y a la oclusión de los vasos, causando así isquemia y daño a los órganos afectados (13).

La palpación de los pulsos arteriales, las mediciones de la presión arterial de todas las extremidades y la auscultación cardíaca y de cuello son partes cruciales del examen físico. No hay pruebas de diagnóstico únicas, altamente sensibles o específicas. La elevada tasa de sedimentación eritrocitos (ESR) y la proteína C reactiva sérica (PCR), la leucocitosis con granulocitosis, la trombocitosis y la anemia normocrómica/normocítica reflejan la respuesta de fase aguda (14). Dado que la pared vascular y la inflamación sistémica pueden ser discordantes, los niveles de ESR y PCR pueden ser normales a pesar de la actividad de la enfermedad en curso (15). A medida que la inflamación sistémica persiste, aparece hipoalbuminemia y la hiperglobulinemia policlonal (16).

Se han propuesto biomarcadores como la interleucina (IL) 6, IL-8, IL-18, la metalopeptidasa de matriz 9, factor de crecimiento endotelial vascular, anticuerpos contra células endoteliales y células progenitoras endoteliales circulantes se han propuesto como sustitutos potenciales de la actividad de la enfermedad; sin embargo, las investigaciones han arrojado resultados no concluyentes (17). Un biomarcador prometedor, la pentraxina-3 (PTX3), producido por las células inmunitarias y vasculares en respuesta a las señales proinflamatorias y desempeña un papel en el reconocimiento de ciertos patógenos, activa el sistema del complemento y se sintetiza localmente en los sitios de inflamación. (18).

Los pacientes pueden tener retrasos significativos en el diagnóstico debido a síntomas constitucionales inespecíficos que pueden preceder a la aparición de signos clínicos aparentes. Los criterios de diagnóstico para la AT emplean una combinación de exámenes físicos, hallazgos de laboratorio e imágenes (9). Ishikawa realizó el primer intento de desarrollar criterios de diagnóstico para TAK

en 1988, y estos criterios fueron modificados más tarde por Sharma et al. en 1995. Los criterios de clasificación tradicionales del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para TAK y GCA se definieron en 1990. Cuando están presentes tres de los seis criterios, los criterios ACR tienen una sensibilidad del 90,5 % y una especificidad del 97,8 % para la correcta clasificación de AT (13).

La obtención de una biopsia de tejido y la muestra las características histopatológicas de la inflamación de la pared del vaso son fundamentales para confirmar el diagnóstico (13).

Ya que no hay signos clínicos específicos, ni parámetros de laboratorio y no se dispone fácilmente de biopsia de tejido; las técnicas de imagen son las herramientas de diagnóstico más importantes utilizadas en el diagnóstico. La angiografía convencional solía ser el patrón oro, actualmente se reemplaza con frecuencia por la tomografía computarizada o la angiografía por resonancia magnética (RM) en la práctica rutinaria. Tanto la tomografía computarizada como la angiografía por RM muestran estenosis vascular, oclusiones y aneurismas, y se utilizan eficazmente en el diagnóstico diferencial y durante el seguimiento (19).

Los hallazgos clínicos iniciales de AT pueden ser diferentes y heterogéneos en función de la ubicación y el grado de compromiso del vaso. Por esta razón, se han intentado clasificar a los pacientes con AT según los vasos implicados, basándose en los hallazgos angiográficos. Tanto Sheikhzadeh et al. (20), como Nasu (21), informaron de clasificaciones angiográficas para AT, en 1982. Sin embargo, la clasificación angiográfica de Numano para AT es actualmente la clasificación más utilizada (22).

Esta descrito que los agentes biológicos como los agentes del factor de necrosis antitumoral (TNF), el tocilizumab y el rituximab podrían utilizarse eficazmente en casos refractarios (23). Además del tratamiento inmunosupresor, los pacientes con síntomas isquémicos deben ser tratados con intervenciones endovasculares o cirugía vascular. En las etapas tardía y crónica de la AT, puede ser necesaria la

revascularización de lesiones estenóticas graves. La mortalidad de la TAK notificada oscila entre el 3 y el 21,0 % (24).

Los múltiples problemas no resueltos en el manejo de TAK destacan la necesidad de nuevos biomarcadores para ayudar en la toma de decisiones clínicas. (9) Hasta el momento se han realizado una serie de estudios para identificar nuevos biomarcadores para la evaluación de la actividad de la enfermedad en AT. Se han demostrado varios candidatos, incluidos autoanticuerpos séricos, interleucinas (IL), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), metaloproteinasa de matriz (MMP), pentraxina 3 (PTX3) y adipocinas. (25). El uso de estas moléculas en la práctica clínica es limitado debido a su disponibilidad restringida, la falta de estudios suficientes que respalden su validez y los costos asociados. Se requieren más pruebas para interpretar mejor su valor biológico y clínico. (26)

## PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

Aunque la arteritis de Takayasu es una enfermedad huérfana y rara en el mundo. En México, y particularmente en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez es un problema de salud relevante. Sin embargo, existen algunas limitantes en el seguimiento de los pacientes con arteritis de Takayasu. Una de las principales herramientas en la actualidad utilizadas para medición de actividad en los pacientes con arteritis de Takayasu son los estudios de imagen como el estudio mediante PET/CT 18F-FDG o angiografía magnética, los cuales en nuestro país son costosos y de muy difícil acceso. Por su parte, las escalas clínicas que si bien son muy utilizadas, carecen de biomarcadores séricos específicos, utilizando principalmente reactantes de fase aguda convencionales, los cuales se ha demostrado suelen tener variaciones frecuentes y dependiendo del escenario clínico no corresponder de forma confiable con actividad.

Ciertamente, las herramientas para la evaluación objetiva en la detección oportuna de actividad y daño de la enfermedad son escasas y no existen marcadores de actividad fiables, accesibles y no invasivos.

## **JUSTIFICACIÓN**

En la patogénesis de enfermedades autoinmunes e inmunomediadas, la regulación mediante interleucinas es importante, sin embargo, las concentraciones séricas de interleucinas proinflamatorias y antiinflamatorias no han sido estudiados a fondo en arteritis de Takayasu, por lo tanto se desconoce su papel como biomarcadores de la enfermedad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La concentración sérica de algunas citocinas típicas proinflamatorias y antiinflamatorias tendrán utilidad como potenciales biomarcadores de actividad en arteritis de Takayasu?

## **HIPÓTESIS**

La concentración sérica de diferentes interleucinas inflamatorias (IL1- $\beta$  IL-6 INF y TNF- $\alpha$  e IL-18) y anti inflamatorias (IL-10), será diferente en pacientes con arteritis de Takayasu que tengan actividad de la enfermedad en comparación con aquellos que se encuentren inactivos.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO PRIMARIO

Conocer el la concentracion sérica de diferentes interleucinas inflamatorias y anti-inflamatorias en arteritis de Takayasu, con especial énfasis en su potencial utilidad como biomarcadores de actividad.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

Crear una base de datos demográfica, clínica y de imagen en pacientes con arteritis de Takayasu.

Crear una seroteca de pacientes con arteritis de Takayasu.

## METODOLOGÍA

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, transversal

### DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Poblacion objetivo: Pacientes con arteritis de Takayasu

Poblacion elegible: Pacientes con diagnóstico de arteritis de Takayasu, consecutivos al departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico clínico establecido de arteritis de Takayasu.
2. Pacientes que cumplan con los criterios de clasificación de ACR de 1990 y/o ACR/EULAR 2021
3. Mayores de 18 años
4. Individuos con consentimiento informado

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con neoplasias o infecciones activas concomitantes.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- 1.- Pérdida significativa de información
- 2.- Imposibilidad para cumplimentar las evaluaciones clínicas.

## TAMAÑO MUESTRAL

Estudio por conveniencia. Se incluyeron a todos los pacientes consecutivos a la consulta externa de Reumatología de nuestro Instituto, en el periodo comprendido entre marzo 2022 y junio 2022, que cumplieron con los criterios previamente descritos, obteniendo un total de 30 participantes.

## TÉCNICA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

- Se revisaron expedientes clínicos de pacientes consecutivos a la consulta externa de reumatología
- Se realizó una entrevista personalizada, donde se invitó a participar
- Se llenaron formatos previamente establecidos, incluyendo datos demográficos, clínicos, de laboratorio e imagen sobre la arteritis de Takayasu.
- Se tomaron muestras de sangre previo consentimiento informado.
- Se procesaron muestras y se almacenaron en ultracongelación. Se realizó vaciado de datos a formato electrónico.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos obtenidos (demográficos, clínicos, bioquímicos, escalas clinimétricas, terapéutica farmacológica empleada, resultados de estudios de imagen) fueron obtenidos del expediente clínico.

Se creó una base de datos en el programa Excel para el manejo de información. La estadística descriptiva se realizó mediante los siguientes descriptores: proporciones simples y porcentajes para variables dicotómicas, nominales y ordinales; para las variables dimensionales se utilizaron medianas con intervalos intercuartílicos (IQR). La prueba de U de Mann Whitney se utilizó para comprar los niveles de los diferentes biomarcadores entre los grupos de pacientes con arteritis de Takayasu activos y no activos, considerando significancia estadística con valor de  $p < 0.05$ . Dado el planteamiento de la hipótesis alterna, los análisis se realizaron a una sola cola.

Los análisis estadísticos se realizaron en la calculadora en línea Social Sciences Statistics ([www.socscistatistics.com](http://www.socscistatistics.com)) con accesos del día 15 al 17 de julio de 2022.

## ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo ha sido diseñado con base a los principios éticos para las investigaciones medicas en seres humanos; mismos que han sido establecidos por la 18ª asamblea medica mundial de Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Medica Mundial en Tokio, Japón, en octubre de 1975, 35ª asamblea medica mundial Venecia Italia en octubre de 1983, 41ª asamblea medica mundial de Hong Kong en septiembre de 1989, 49ª asamblea general Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996, 52ª asamblea general de Edimburgo, Escocia en octubre del 2000, 59ª asamblea general Seúl Corea en octubre de 2008 y la 64ª asamblea general, Fortaleza, Brasil en octubre de 2013.

Este proyecto representa un estudio de riesgo bajo, debido a que la única intervención realizada en los pacientes fue la toma de una muestra de sangre venosa en una única exhibición. El resto de los datos fueron obtenidos del expediente clínico.

Se les solicitó a los pacientes firmar carta de consentimiento informado ya que la toma de muestra de sangre venosa es un procedimiento mínimamente invasivo que requiere autorización del paciente.

La información fue manejada con apego a estricto de confidencialidad, estando únicamente disponible para los investigadores con fines científicos y académicos de acuerdo con los lineamientos de la Ley de protección de datos personales.

## RESULTADOS

Se analizaron los datos obtenidos de los pacientes consecutivos con arteritis de Takayasu comprendidos en el periodo de marzo 2022 a junio 2022.

Fueron evaluados en total 30 pacientes con arteritis de Takayasu tomando en cuenta resultados de laboratorios, aspectos demográficos, escalas de actividad de la enfermedad y un panel de interleucinas para cada uno de ellos que consistieron en IL1  $\beta$ , IL 6, INF  $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , IL 18 e IL 16. (TABLA 1)

Del total de pacientes fueron separados en dos grupos de acuerdo con la escala de actividad de Dabague - Reyes en activos y no activos, representando el 36.6% y 63.3% del total de los pacientes. (TABLA 1)

Respecto al género, la mayoría de la población estudiada fueron mujeres (93.3%), las cuales representaron el 100% en el grupo de no activos, mientras que el grupo de pacientes con actividad, sólo dos de los pacientes fueron hombres teniendo también mayor porcentaje de mujeres (81.8%), con mediana de edad de 43 años en el total de los pacientes, mientras que la mediana de edad dentro de los grupos de actividad y no actividad fueron de 40 y 45 años respectivamente. El peso de la población de pacientes tuvo mediana de 60.65 kg y de los pacientes que se encontraban con actividad, hasta 54.5% tuvieron sobrepeso en comparación con los no activos (15.8%), mientras que la obesidad fue más frecuente en este último grupo (21.2%). (TABLA 1)

En el espectro de las afecciones a otros órganos o sistemas del total de pacientes; la afección cardíaca fue la más frecuente (70%), seguida de la afección ocular (30%). Otras de las manifestaciones documentadas fueron aquellas a nivel renal (20%) y neurológicas (27.7%), siendo ésta última la única que tuvo mayor porcentaje de presentación en el grupo de pacientes no activos (15.8%) en comparación con aquellos que presentaban actividad de la enfermedad (5.45%). Se documentó

también que hasta el 40% de los pacientes habían requerido al menos una intervención quirúrgica derivada de la arteritis de Takayasu siendo más frecuentes en los pacientes activos. (TABLA 1)

El estudio de imagen más utilizado fue el PET/CT 18F-FDG (83.3%) del cual hasta 90.9% contaban con tal estudio de gabinete respecto a 78.9% de los pacientes sin actividad. Por otra parte, la angioresonancia magnetica y la angiotomografía tuvieron frecuencias muy similares, representadas por 53.3% y 56.7% de todos los pacientes con arteritis de Takayasu, teniendo tambien porcentajes muy similares entre ambos grupos, siendo para la angioresonancia 45.5% y 57.8% y para la angiotomografía 45.5% y 63.15% de los pacientes con actividad y sin actividad respectivamente. Por otra parte se registra que la mayoría de los pacientes ha necesitado el uso de glucocorticoides durante el padecimiento de su enfermedad con porcentaje global de 93.3% y de los cuales, en el 100% de los pacientes con actividad se han utilizado glucocorticoides durante la evolución de su padecimiento. (TABLA 1)

Otra de las características a destacar es la relación con tuberculosis, la cual se encontró presente; ya fuese como antecedente o infección actual, en el 16.7% del total de pacientes, siendo más frecuente en aquellos sin actividad (21.1%), así mismo en el global las pruebas de detección mediante PPD e IGRA estuvieron presentes en el 23.3% y 13.3% respectivamente, siendo ambas pruebas tambien más frecuentes en el grupo de pacientes activos hasta 45.5% de ellos presentaron PPD positivo y 18.2% presentaron positividad para IGRA. (TABLA 1)

Dentro de los diferentes analitos séricos que se obtuvieron, se observa que para varios de ellos se pueden describir porcentajes muy similares entre ambos grupos como lo son: los niveles de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas. Destaca también la poca variabilidad que existió en los porcentajes de marcadores conocidos de inflamación entre los pacientes con actividad y sin ella. De estos destacan principalmente los niveles de proteína C reactiva, cuya mediana fue menor

ESTUDIOS DE IMAGEN			
Angiografía, n (%)	1 (3.3)	0 (0)	1 (5.26)
AngioRM, n (%)	16 (53.3)	5 (45.5)	11 (57.8)
AngioTC, n(%)	17 (56.7)	5 (45.5)	12 (63.1)
PET/CT 18F-FDG, n (%)	25 (83.3)	10 (90.9)	15 (78.9)
TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES			
Glucocorticoides, n (%)	28 (93.3)	11 (100)	17 (89.5)
Pulsos, n (%)	2 (20)	3 (27.3)	3 (15.8)
Dosis acumulada de glucocorticoides	5018.7 (1856.2 – 13741.8)	12830 (7300 – 19655)	3650 (1500 – 10037.5)

TABLA 2. DATOS DE LABORATORIO, CLASIFICACION DE NUMANO Y LABORATORIOS.

Variables	Pacientes con arteritis de Takayasu n=30	Pacientes con actividad según Dabague-Reyes n=11	Pacientes sin actividad según Dabague-Reyes n=19
<b>LABORATORIOS</b>			
Hb	13.5 (12.3 – 14.7)	14 (11.3 – 14.1)	13.3 ( 12.4 -14.2)
Leucocitos	7.0 ( 5.9 - 9.7)	6.3 ( 6.0 – 10.1)	7.3 (6.0 – 9.5)
Neutrófilos	4.8 (3.5 – 6.4)	4.6 (3.6 – 6.0)	4.9 ( 3.6 – 6.7)
Linfocitos	1.8 (1.2 – 2.2)	1.9 (1.2 – 2.5)	1.8 (1.3 – 2.2)
NLR	2.5 (2.1 – 4.1)	3.1 (1.7 – 4.8)	2.5 ( 2.2 - 3.4)
Plaquetas	250.5 (213.7 – 317.7)	256 (220 – 303.5)	250 (207 – 323.5)
PLR	134.9 (106.3 – 220.7)	174.3 (103.7 – 237.3)	134.9 (117.5 – 191.4)
Creatinina	0.7 ( 0.6 – 1.0)	0.8 (0.7 – 1.1)	0.8 (0.7 - 0.9)
BUN	14.1 (12.1 – 19.4)	13.5 ( 11.5 - 18.4)	14.6 (12.4 -18.5)
Albúmina	4.2 (4.1 – 4.6)	4.2 (4.1 – 4.6)	4.4 (4.1 - 4.6)
VSG	13 (7 - 22)	14 (6.5 – 17.8)	12 (7.0 – 22.7)
PCR	2.9 (1.3 – 6.1)	2.5 (1.7 – 3.2)	3.5 (1.3 – 7.0)
Fibrinógeno	3.5 (2.6 – 3.8)	3.5 (3.2 – 3.8)	3.6 (2.1 – 3.9)
Proteinuria, n (%)	3 (10)	0 (0)	3 (15.8)
Hematuria, n (%)	6 (20)	3 (27.3)	3 (15.8)
Leucocituria, n (%)	6 (20)	3 (27.3)	3 (15.8)
<b>CLASIFICACIÓN</b>			
Numano I, n (%)	1 (3.3)	0 (0)	1 (5.3)

Numano II, n (%)	2 (6.7)	0 (0)	2 (10.5)
Numano III, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Numano IV, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Numano V, n (%)	27 (90)	11 (100)	16 (84.2)
<b>TRATAMIENTO</b>			
CYC, n (%)	12 (40)	8 (72.7)	4 (21.1)
Anti TNF, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anti IL 6, n (%)	1 (3.3)	0 (0)	1 (5.3)
RTX, n (%)	1 (3.3)	0 (0)	1 (5.3)
Abatacept, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MTX, n (%)	23 (76.7)	6 (54.5)	17 (89.5)
AZA, n (%)	11 (36.7)	4 (36.4)	7 (36.8)
Prednisona, n (%)	20 (66.7)	9 (81.8)	11 (57.9)
Ac fólico, n (%)	23 (76.7)	6 (54.5)	17 (89.5)
Vit D, n (%)	17 (56.7)	4 36.4)	13 (68.4)

TABLA 3. PERFIL DE CITOCINAS

Variabes	Pacientes con arteritis de Takayasu n=30	Pacientes con actividad según Dabague-Reyes n=11	Pacientes sin actividad según Dabague-Reyes n=19	Valor de p
IL1- $\beta$	2.2 (2.2 - 3.3)	2.1 (2.1 - 2.1)	2.1 (2.1 - 3.2)	<b>0.09</b>
IL-6	0.5 (0.3 - 1.0)	0.4 (0.3 - 1.0)	0.5 (0.2 - 0.8)	<b>0.33</b>
INF $\gamma$	11.9 (8.3 - 21.4)	19.9 (13.6 - 26.1)	9.5 (7.4 - 18.7)	<b>0.01</b>
TNF- $\alpha$	3.1 (1.7 - 5.4)	3.1 (2.7 - 4.5)	3.7 (1.7 - 7.6)	<b>0.25</b>
IL-18	15.8 (8.6 - 25.8)	17.9 (14.8 - 25.0)	13.7 (7.2 - 24.0)	<b>0.06</b>
IL-10	0.9 (0.7 - 1.1)	0.8 (0.7 - 2.4)	0.9 (0.8 - 1.1)	<b>0.96</b>

## DISCUSIÓN

Este estudio fue realizado con el objetivo de medir niveles de interleucinas en los pacientes de arteritis de Takayasu y valorar si alguna de ellas pudiera ser una herramienta útil como biomarcador de actividad de la enfermedad. Se conoce la poca confiabilidad para valorar la actividad de la enfermedad de los reactantes de fase aguda más utilizados como lo son la PCR y VSG (27, 28). Por lo anterior, ha surgido la necesidad de evaluar otras moléculas como potenciales biomarcadores.

Dos de las interleucinas que han generado interés son la IL-6 e IL-18, un estudio realizado por Park MC, et al. (29) comparó los niveles séricos de estas interleucinas de pacientes con arteritis de Takayasu con y sin actividad, los cuales fueron significativamente elevados en el grupo de pacientes activos ( $p = 0.001$ ). De la misma forma Pathadan AP, et al. (30) obtuvieron resultados igual de consistentes para ambas interleucinas con grupos de pacientes similares, ambas interleucinas estuvieron también elevadas de forma significativa ( $p = 0.001$ ). Kong X, et al. (31) compararon pacientes no tratados de arteritis de Takayasu con controles sanos y pacientes con lupus eritematoso sistémico, encontrando también niveles elevados de IL-6 en los pacientes con arteritis de Takayasu ( $p < 0.05$ ). Nuestro estudio contrasta con lo encontrado previamente por estos autores, ya que al momento de comparar pacientes con y sin actividad de la enfermedad, los niveles de IL-6 entre grupos no fue significativa ( $p = 0.33$ ), en contraste, si bien hubo tendencia a la elevación de IL-18 el análisis comparativo entre grupos, este tampoco fue estadísticamente significativo ( $p = 0.06$ ) lo cual difiere también con los hallazgos de los autores previamente descritos.

En lo que respecta a la IL-10, Alibaz-Oner F, et al. (32) no encontraron diferencias significativas en sus concentraciones cuando se compararon pacientes con arteritis de Takayasu y controles sanos, mientras que en una población similar en una publicación de Pan LL, et al. (33) los niveles séricos de esta interleucina no fueron detectables. Nuestro análisis concuerda con lo observado por estos autores, ya que dentro de nuestro análisis de grupos, los niveles de IL-10 no tuvieron significancia estadística ( $p=0.96$ ) por lo que tomando también en consideración lo descrito por otros autores, no pareciera existir correlación entre la actividad de la enfermedad y los niveles de IL-10.

Por su parte, los polimorfismos de los genes de la IL-1 $\beta$  han sido estudiados propiamente en nuestro instituto sugiriendo que pudieran estar involucrados en el riesgo de desarrollar arteritis de Takayasu en la población mexicana, de acuerdo con lo demostrado por Soto López ME, et al. (34). A pesar de esto, son pocos los estudios que han evaluado la concentración sérica de esta molécula como marcador de actividad, uno de estos estudios fue realizado por Noris M, et al. (35) en donde no sólo se determinaron los niveles de IL-1 $\beta$  sino también de IL-6 y la quimiocina RANTES, las dos últimas estuvieron asociadas con actividad de AT con significancia estadística  $p < 0.01$  y  $p < 0.05$  respectivamente, sin embargo, los niveles de IL-1 $\beta$  se mantuvieron por debajo de los límites de detección por ELISA para todos los pacientes, tanto aquellos con AT y controles sanos.

Otra de las interleucinas de particular interés es el TNF- $\alpha$ , ya que se ha demostrado previamente su elevación en pacientes con actividad de la enfermedad (29,36). El hecho de que se encuentren elevados en arteritis de Takayasu en conjunto con la IL-6, ha incluso llegado a ser la pauta de alternativas de terapia farmacológica actual, en los que los medicamentos que bloquean estas interleucinas son recomendaciones actuales de tratamiento establecidas por guías internacionales como las del colegio americano de reumatología (37), a pesar de esto los niveles de TNF- $\alpha$  que se estudiaron en nuestros pacientes no demostraron tampoco significancia estadística  $p = 0.25$ .

---

Poniendo especial atención en el INF  $\gamma$ , existe asociación con actividad de la enfermedad así como lo demostrado por Ren YL, et al. (38) en donde comparando pacientes de arteritis de Takayasu con controles sanos hubo incremento significativo de esta interleucina ( $p < 0.001$ ). Resultados similares fueron obtenidos por Goel R, et al. (39) en donde también se demostró elevación de INF  $\gamma$  cuando se compararon pacientes con y sin actividad de la enfermedad. ( $p = 0.0129$ ). Lo observado en este estudio de investigación, es muy similar a lo encontrado por dichos autores, ya que de las interleucinas determinadas, fue esta la que tuvo significancia estadística ( $p = 0.01$ )

Si bien el objetivo del estudio no fue medir los reactantes de fase aguda habituales como VSG y PCR, pudimos observar que entre ambos grupos de estudio existieron medianas más de PCR para pacientes con actividad mientras que los niveles de fibrinógeno no tuvieron diferencia. Esto refuerza el hecho de la poca confiabilidad que se ha demostrado para estos análisis como marcadores de inflamación en esta vasculitis. Así mismo, los niveles de fibrinógeno fueron prácticamente iguales entre los grupos, nuevamente haciendo énfasis en la poca utilidad del mismo.

En términos generales, esta investigación pone en evidencia la utilidad de algunas citocinas pro inflamatorias y antiinflamatorias como potenciales marcadores de actividad en arteritis de Takayasu, con especial atención en el INF  $\gamma$ . Es esencial considerar que la medición de interleucinas no pretende ser un sustituto de las escalas de actividad ya conocidas en la actualidad, pero sí funcionar como una herramienta adicional que pueda ayudar al clínico en cuanto a la determinación de los pacientes que cursen con enfermedad activa.

Si bien una de las limitantes del estudio es el número total de pacientes incluidos, es importante recordar la baja prevalencia de la enfermedad, si bien en nuestro instituto es un problema de salud relevante, los casos siguen siendo poco frecuentes.

## CONCLUSIÓN

Los datos obtenidos en este estudio sugieren la posible participación del INF- $\gamma$  como potencial biomarcador de actividad en los pacientes con arteritis de Takayasu.

Su utilidad requiere ser evaluada en más estudios, con mayor grupo de pacientes y ser comparado o evaluado en conjunto con otros métodos de detección de actividad como lo son los estudios PET/CT 18F-FDG o angi resonancia magnética. Ciertamente, se necesitan más estudios para evaluar con mayor efectividad no solo el papel del INF- $\gamma$  como potencial biomarcador, sino también otras interleucinas que permitan dar pauta a mejores estrategias en el reto que implica la determinación de actividad de la enfermedad de los pacientes con arteritis de Takayasu.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zaldivar Villon MLF, de la Rocha JAL, Espinoza LR. Takayasu Arteritis: Recent Developments. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Jul 18;21(9):45.
2. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Takayasu arteritis: an update. *Turk J Med Sci*. 2018 Aug 16;48(4):681-697.
3. Numano F, Okawara M, Inomata H, Kobayashi Y. Takayasu's arteritis. *Lancet*. 2000 Sep 16;356(9234):1023-5.
4. Numano F, Kobayashi Y. Takayasu arteritis--beyond pulselessness. *Intern Med*. 1999 Mar;38(3):226-32.
5. Numano F, Kakuta T. Takayasu arteritis--five doctors in the history of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1996 Aug;54 Suppl:S1-10.
6. Gornik HL, Creager MA. Aortitis. *Circulation* 2008;117:3039-51.
7. Saadoun D, Vautier M, Cacoub P. Medium- and Large-Vessel Vasculitis. *Circulation*. 2021 Jan 19;143(3):267-282.
8. Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 May-Jun;26(3 Suppl 49):S9-15.
9. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart*. 2018 Apr;104(7):558-565.
10. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochov G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev* 2011;11:617.
11. Tombetti E, Mason JC. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(2):206-219.
12. Pagni S, Denatale RW, Boltax RS. Takayasu's arteritis: the middle aortic syndrome. *Am Surg* 1996;62:409-12.
13. Keser G, Aksu K. Diagnosis and differential diagnosis of large-vessel vasculitides. *Rheumatol Int*. 2019 Feb;39(2):169-185.

14. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder G (2003) Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 21(6:SUPP/32):S23–S28).
15. Keser G, Aksu K, Direskeneli H (2017) Discrepancies between vascular and systemic inflammation in large vessel vasculitis: an important problem revisited. *Rheumatology* 57(5):784–790).
16. Kobayashi Y, Numano F (2002) 3. Takayasu arteritis. *Intern Med* 41(1):44–46.
17. Aydin SZ, Merkel PA, Direskeneli H. Outcome measures for Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:32–7.
18. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 2011;155:425–33
19. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse Med* && 2015; 44 (Pt 2):e259 – e265.)
20. Sheikhzadeh A, Ghabussi P, Razi M (1982) Occlusive throm- boaropathy (Takayasu's disease): clinical findings and angiographic classification. *Herz* 7(5):325–330
21. Nasu T (1982) Takayasu's truncoarteritis. Pulseless disease or aortitis syndrome. *Acta Pathol Jpn* 32:117–131
22. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F (1996) Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol* 54:S155–S163).
23. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, et al. Efficacy of biological-targeted treatments in Takayasu arteritis: multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation* 2015; 132:1693–1700.
24. Li J, Zhu M, Li M, et al. Cause of death in Chinese Takayasu arteritis patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e4069.
25. Sun Y, Huang Q, Jiang L. Radiology and biomarkers in assessing disease activity in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2019 Jan;22 Suppl 1:53-59.

26. Tombetti E, Hysa E, Mason JC, Cimmino MA, Camellino D. Blood Biomarkers for Monitoring and Prognosis of Large Vessel Vasculitides. *Curr Rheumatol Rep.* 2021 Feb 10;23(3):17.
27. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, Hoffman GS. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994 Jun 1;120(11):919-29.
28. Maffei S, Di Renzo M, Bova G, Auteri A, Pasqui AL. Takayasu's arteritis: a review of the literature. *Intern Emerg Med.* 2006;1(2):105-12.
29. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006 May;45(5):545-8.
30. Pathadan AP, Tyagi S, Gupta MD, M P G, Mahajan S, Kunal S, Mahajan B, Bansal A. The study of novel inflammatory markers in takayasu arteritis and its correlation with disease activity. *Indian Heart J.* 2021 Sep-Oct;73(5):640-643
31. Kong X, Sun Y, Ma L, Chen H, Wei L, Wu W, Ji Z, Ma L, Zhang Z, Zhang Z, Zhao Z, Hou J, Dai S, Yang C, Jiang L. The critical role of IL-6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 May-Jun;34(3 Suppl 97):S21-7.
32. Alibaz-Oner F, Yentür SP, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Mar-Apr;33(2 Suppl 89):S-32-5.
33. Pan LL, Du J, Gao N, Liao H, Wan J, Ci WP, Yang C, Wang T. IL-9-producing Th9 cells may participate in pathogenesis of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol.* 2016 Dec;35(12):3031-3036
34. Soto López ME, Gamboa Ávila R, Hernández E, Huesca-Gómez C, Castrejón-Téllez V, Pérez-Méndez O, Reyes PA, Fragoso-Lona JM, Vargas-Alarcón G, Cruz-Robles D. The interleukin-1 gene cluster polymorphisms are associated with Takayasu's arteritis in Mexican patients. *J Interferon Cytokine Res.* 2013 Jul;33(7):369-75.

35. Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation*. 1999 Jul 6;100(1):55-60.
36. A.E. Arraes, A.W. de Souza, H.A. Mariz, N.P. Silva, I.C. Torres, P.N. Pinto, E.N. Lima, E.I. Sato, (18)F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and serum cytokines and matrix metalloproteinases in the assessment of disease activity in Takayasu's arteritis, *Rev. Bras. Reumatol*. 56(2016) 299-308.
37. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, Archer AM, Conn DL, Full KA, Grayson PC, Ibarra MF, Imundo LF, Kim S, Merkel PA, Rhee RL, Seo P, Stone JH, Sule S, Sundel RP, Vitobaldi OI, Warner A, Byram K, Dua AB, Husainat N, James KE, Kalot MA, Lin YC, Springer JM, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Turner AS, Mustafa RA. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1349-1365.
38. Ren YL, Li TT, Cui W, Zhao LM, Gao N, Liao H, Zhang JH, Zhu JM, Qiao ZY, Guo SC, Pan LL. CD8<sup>+</sup> T lymphocyte is a main source of interferon-gamma production in Takayasu's arteritis. *Sci Rep*. 2021 Aug 24;11(1):17111.
39. Goel R, Kabeerdoss J, Ram B, Prakash JA, Babji S, Nair A, Jeyaseelan L, Jeyaseelan V, Mathew J, Balaji V, Joseph G, Danda D, Serum Cytokine Profile in Asian Indian Patients with Takayasu Arteritis and its Association with Disease Activity, *Open. Rheumatol. J*. 11 (2017) 23-29.