



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”

TÍTULO:
**“VALIDACIÓN DE UNA ESCALA DE ACTIVIDAD
PARACLÍNICA DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES
CON ARTERITIS DE TAKAYASU”**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN:
REUMATOLOGÍA

PRESENTA:
DR. JOSÉ ANTONIO CEREZO GARCÍA

TUTOR PRINCIPAL:
DR. MARIO PÉREZ CRISTÓBAL

CO-TUTOR:
DR. GABRIEL JOSÉ HORTA BAAS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.
SEPTIEMBRE DE 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

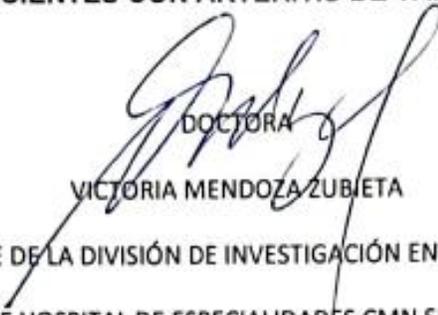
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

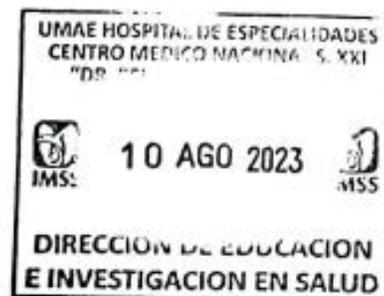
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

A. HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS

VALIDACIÓN DE UNA ESCALA PARACLÍNICA DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD
EN PACIENTES CON ARTERITIS DE TAKAYASU.

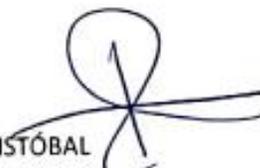

DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI





DOCTOR

JOSÉ RAMIRO HERNÁNDEZ VASQUEZ
TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR 
MARIO PÉREZ CRISTÓBAL

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR 
DR. GABRIEL JOSÉ HORTA BAAS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
IMSS HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1

B. ACTA DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN CON DICTAMEN DE APROBACIÓN

2/2/23, 11:57

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **36018**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro LUNBIUÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA Jueves, 02 de febrero de 2023

Dr. Mario Pérez Cristobal

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **VALIDACIÓN DE UNA ESCALA PARACLÍNICA DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTERITIS DE TAKAYASU** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. MARTHA LETICIA GONZALEZ BAUTISTA
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36018

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

ÍNDICE

TEMA		PÁGINA
A	Hoja de recolección de firmas	2
B	Acta del comité local de investigación	3
C	Datos de identificación	5
1	Resumen	7
2	Marco teórico	10
3	Planteamiento del problema	21
4	Justificación	22
5	Pregunta de investigación	24
6	Hipótesis	24
7	Objetivos	25
8	Pacientes y métodos	27
9	Diseño del estudio	29
10	Criterios de selección	29
11	Tamaño de muestra y análisis estadístico	30
12	Definición de variables	31
13	Aspectos éticos	34
14	Resultados	37
15	Discusión	47
16	Conclusión	50
17	Bibliografía	57
18	Anexos	58
19	Anexo 1. Escala de Clasificación ITAS2010 y glosario	59
20	Anexo 2. Carta de excepción de consentimiento informado	65
21	Anexo 3. Carta de no inconveniente	67

C. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

1. DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	Cerezo
Apellido materno	García
Nombre	José Antonio
Teléfono	55 5180 6187
Universidad	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Subespecialidad en Reumatología
No. de cuenta	520233182
Correo electrónico	Antonio.cega@hotmail.com
2. DATOS DE LOS TUTORES	
Tutor principal:	Dr. Mario Pérez Cristóbal Especialista en Medicina Interna y Reumatología Médico adscrito al servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social Teléfono: 56276900 ext. 21540 E-mail: drmariopc@hotmail.com

1. Resumen.

Validación de una escala de actividad paraclínica de la enfermedad en pacientes con arteritis de Takayasu

Introducción: La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis sistémica de etiología desconocida que afecta a la aorta y sus ramas proximales (principalmente arterias subclavias y carótidas internas y arterias pulmonares). Para su diagnóstico se emplean los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología / Liga Europea Contra las Enfermedades Reumáticas definidos en 1990. Para definir el estado de la enfermedad se han utilizado diversos índices paraclínicos y citométricos con la actividad de la enfermedad como el índice plaqueta/linfocito, neutrófilo/linfocito, albúmina globulina y proteína C reactiva/albúmina, que se han relacionado en diferente medida con la actividad de la enfermedad sin obtener la validación como una escala compuesta para su uso rutinario en la consulta externa e influir en la toma de decisiones.

El **objetivo principal** es validar una escala basada en índices paraclínicos y citométricos relacionados a actividad paraclínica en la arteritis de Takayasu (área bajo la curva ROC > 0.7) que optimice el rendimiento de los índices en solitario para la identificación de la enfermedad activa con base en la angiotomografía.

Diseño: Se trata de un estudio observacional, analítico, longitudinal retrospectivo y retrolectivo realizado en un hospital de concentración.

Material y métodos: Se incluyeron 57 reportes de resonancia magnética los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de AT (de acuerdo a los criterios del ACR 1990) con seguimiento y reporte de notas dentro del expediente clínico

electrónico de la consulta externa de reumatología en el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2022, se contemplaron las notas donde contemplaron la revisión de angioresonancia magnética, se obtuvo los parámetros clínicos para la puntuación por ITAS 2010 y los diferentes estudios de laboratorio para la obtención de los índices de actividad propuestos.

Análisis estadístico: El análisis estadístico fue realizado en el programa SPSS versión 25 para Windows. Se agruparon los pacientes en activos e inactivos por los hallazgos de resonancia magnética. Las variables cualitativas se mostraron en forma numérica y porcentual. Las variables cuantitativas con distribución normal se presentaron como media y desviación estándar. Para analizar los índices se determinó su área bajo la curva ROC y se recabó el índice de Youden con mayor rendimiento. Para el reporte de la relación entre manifestaciones clínicas y actividad por RMN se hizo un análisis descriptivo mediante tablas cruzadas.

Resultados: Se obtuvo una muestra total de 57 resonancias magnéticas de las cuales 34 (59.64%) mostraban datos de inactividad de la enfermedad y 23 (40.36%) con actividad. La clasificación Numano V fue la más prevalente con 57% de casos, similar a lo reportado en cohortes nacionales, siendo la segunda más prevalente la clasificación Numano I con 17.5% de los casos. En cuanto a la actividad por ITAS2010, 36 (63.2%) de las evaluaciones se encontraban con inactividad y 21 (36.8%) se reportaron como activas. Sólo los índices de Youden para el cociente PCR/albúmina y el HDL/triglicéridos obtuvieron la calificación de “suficiente” de acuerdo a un área bajo la curva (ABC) de 0.6-0.7 mientras que el resto de índices se encontraron dentro de la clasificación mala = 0.5–0.6 o no útil = <0.5 para la detección de actividad

de la enfermedad, sin embargo el cociente HDL/triglicéridos no fue contemplado por la baja muestra obtenida.

Discusión: Sólo el índice PCR/albúmina se mantuvo en un rango de “suficiente” para detectar la actividad por angioresonancia en la enfermedad de Takayasu, el resto de índices no alcanzaron un ABC óptimo; Dada la falta de datos para recabar el índice HDL/triglicéridos no es posible contemplarlo para realizar una escala conjunta de actividad mediante los datos actualmente obtenidos.

Como análisis secundario destaca que la tendencia que tienen los signos sugestivos de afección a vasos de mayor calibre como el dolor abdominal, dolor torácico, los soplos subclavios y abdominales tuvieron una frecuencia mayor en pacientes activos de acuerdo a la angioresonancia, además de la disminución o pérdida de pulsos no reportada previamente y nuevas alteraciones visuales.

Conclusiones: No es posible afirmar ni descartar la hipótesis nula de este estudio de acuerdo a estos dos parámetros debido a las limitaciones presentadas para la recolección de datos y por ende no se alcanzó el objetivo primario de nuestro trabajo. Existe discrepancia entre la relación de algunos parámetros de actividad clínica y por angioresonancia, sólo el dolor abdominal, torácico y los soplos subclavios y abdominales se asociaron en frecuencia a la presencia de actividad por angioresonancia, mientras que el resto de los parámetros contemplados en la escala ITAS 2010 no tuvieron relación con esta o bien, no estuvieron presentes durante las evaluaciones realizadas.

VALIDACIÓN DE UNA ESCALA DE ACTIVIDAD PARACLÍNICA DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTERITIS DE TAKAYASU

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

La arteritis de Takayasu (TAK) Es una enfermedad crónica inflamatoria producida por una inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas principales, causando daño estructural irreversible como los aneurismas y estenosis, motivo por el que la detección de la inflamación y su tratamiento oportuno es crucial para detener la inflamación y las secuelas de los vasos afectados. Sin embargo, la valoración de actividad en la enfermedad de Takayasu representa un reto pues no existen biomarcadores ni datos clínicos con la suficiente correlación con la actividad de la enfermedad. (1)

2.2 Epidemiología

Dentro de la epidemiología se describe una mayor prevalencia en mujeres en una relación 4.2:1, con una edad media de diagnóstico a los 29 años, se ha reportado estenosis por métodos de imagen hasta en el 61.4% de las pacientes, el estadio Numano V ha sido el más prevalente en algunas poblaciones con hasta el 37% y se estima que 43% de los pacientes requerirán un procedimiento intervencionista. (2)

2.3 Fisiopatogenia

La patogénesis de la enfermedad de Takayasu no está bien dilucidada, se han reportado citocinas aumentadas como IL-6, IL-8 e IL-18 en pacientes con enfermedad de Takayasu comparado con controles sanos sin embargo no todos estos marcadores muestran una asociación con la actividad de la enfermedad mediante las escalas de valoración habitual, la angioresonancia o los reactantes de fase aguda. (3)

Existe un desbalance de células Th17 y Treg, con una reducción significativa de las células reguladoras en sangre periférica y un aumento de las células Th17 comparado con los controles sanos, de forma secundaria se cree que el aumento de IL-10, IL-17 y TNF- α pueda estar relacionado con la actividad de la enfermedad. Esta desregulación inmunitaria conlleva el desbalance lipídico, se ha descrito aumento de apolipoproteínas y triglicéridos, así como el descenso de colesterol HDL asociado a aterosclerosis temprana en estos pacientes. (4)

2.4 Diagnóstico

Para unificar criterios de selección de pacientes con arteritis de Takayasu, en los estudios de investigación se emplean los criterios de clasificación de 1990 del Colegio Americano de Reumatología (ACR) (5), que tienen una sensibilidad de 90.5% y una especificidad de 91.8% y contempla al menos 3 de los siguientes criterios:

- 1) Edad de inicio de la sintomatología <40 años.

- 2) Claudicación.
- 3) Disminución del pulso braquial.
- 4) Diferencia mayor de 10 mmHg en la presión sistólica entre dos extremidades.
- 5) Presencia de un soplo aórtico o subclavio.
- 6) Evidencia angiográfica de estenosis u oclusión aórtica, sus ramas principales o de los grandes vasos de las extremidades (no debido a otras causas como aterosclerosis o displasia fibromuscular). (5)

2.5 Pronóstico

En su mayoría las complicaciones fueron hipertensión (56.1%), estenosis de la arteria renal (28.1%), e insuficiencia aórtica (19.3%). (6)

2.6 Evaluación de la actividad

Existen índices compuestos diseñados con el objetivo de evaluar la enfermedad, siendo los más empleados el índice de *Kerr* (7), el criterio de los Institutos nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH por sus siglas en inglés) (8), el *Disease Extent Index-Takayasu (DEI-Tak)* (9) y el *Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010)* (19) (ver Tabla 1).

Los criterios de Kerr fueron utilizados para definir la presencia de actividad de la enfermedad. Sin embargo, sólo el 33% de los pacientes presentaban síntomas constitucionales y 20% desarrollaban fiebre al momento del diagnóstico de la enfermedad o durante su fase activa (8).

Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010):

A lo largo del abordaje de esta enfermedad se han utilizado diversos métodos para evaluar su actividad; los criterios del National institute of health (NIH) toman en cuenta síntomas sistémicos, la velocidad de sedimentación globular (VSG), síntomas vasculares y parámetros por angiografía, sin embargo, su sensibilidad para detectar la actividad de la enfermedad es subóptima. (10)

En los pacientes con vasculitis de pequeño vaso se utiliza la Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), la cuál ha sido validada para la evaluación de actividad en los pacientes con vasculitis de pequeño y mediano calibre y cubre 11 dominios de actividad clínica de los que no todos se encuentran afectados por la actividad de la enfermedad de Takayasu, motivo por el que se creó The disease extent index for Takayasu (DEI.Tak) a partir del BVAS score, además de tomar en cuenta reactantes de fase aguda y hallazgos por imagen. (11)

Posteriormente y a partir del DEI.Tak se desarrolló el Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS 2010) el cual toma en cuenta la sintomatología agregada en los últimos 3 meses, con un par de versiones adicionales que además añaden reactantes de fase aguda (ITAS-A) que a pesar de haber demostrado su asociación con la actividad de la enfermedad, no contempla el uso de parámetros imagenológicos y ha mostrado discrepancia con la valoración general del paciente (PGA) (12)

Recientemente Oh Chan Kwon et al. En 2022 publicaron otra herramienta para medición de la actividad de la enfermedad tomando en cuenta la VSG, los criterios

1 y 4 del NIH, la presencia de carotidinia demostrando un ABC de 89.3 para discriminar entre la enfermedad activa e inactiva, en contraste con el ABC de 77.96 de los criterios del NIH, el ABC de 66.12 del ITAS2010 y sus variantes ITAS-VSG e ITAS-PCR con un ABC de 75.5 y 71.34 respectivamente. (13)

Por otro lado, el índice PCR/albúmina, el índice de distribución eritrocitaria (IDE), índice neutrófilo/linfocito (NLR), índice plaqueta/linfocito (PLR), índice monocito/linfocito (MLR y el volumen plaquetario medio (VPM) se han visto relacionados como marcadores de remisión de la actividad de la enfermedad, mientras que el índice PCR/albúmina, albúmina sérica total, y el VPM se encontraron asociados a la actividad de la enfermedad. (14)

2.7 Evaluación mediante estudios de imagen de la actividad de la enfermedad

Los pacientes con enfermedad de Takayasu activa muestran un aumento en el grosor de la pared vascular por angiotomografía (5.2 ± 2.4 mm contra 2.5 ± 0.8 mm, $p < 0.001$). además del realce de esta misma pared luego de la aplicación de contraste (1.5 ± 0.3 vs. 1.1 ± 0.2 , $p < 0.001$). con un punto de corte del grosor de la pared de 3.3 mm, con una sensibilidad del 83.1%, y especificidad del 89.7%, un valor predictivo positivo del 84.4%, y negativo del 88.8%. con una ratio de hiperintensidad poscontraste de 1.2 con una, sensibilidad de 89.2%, y especificidad del 76.3%, para un valor predictivo positivo de 71.6%, y negativo de 91.3%. siendo ambos parámetros superiores a la concentración de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular ($p < 0.05$). (15)

En cuanto a los valores por angioresonancia, el engrosamiento vascular de 3.12mm fue el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad (93.33%, 95% CI =

68.1%-99.8%) mientras que el edema de pared demostró la mayor sensibilidad (84.00%, 95% CI = 63.9%-95.5%). Se encontró una correlación positiva entre la velocidad de onda de pulso y la edad del paciente ($r = 0.54$, $p < 0.001$), la duración de la enfermedad ($r = 0.52$, $p < 0.001$), y el engrosamiento de la pared vascular ($r = 0.45$, $p = 0.001$). (16)

En una cohorte retrospectiva se analizaron a 33 pacientes con enfermedad de Takayasu mediante un análisis multivariable el cuál de mostró que niveles de colesterol total menores a 150mg/dL al diagnóstico de la enfermedad se asociaba a recaídas (odds ratio: 5.43, 95% IC: 1.13-30.19; $p = 0.035$). Las curvas de Kaplan-Meier mostraron una menor supervivencia en el grupo de pacientes con colesterol total al diagnóstico de la enfermedad menor a <150 mg/dL ($p < 0.001$). (17)

Dependiendo qué rama de la aorta se encuentre afectada, la arteritis de Takayasu se clasifica en 6 tipos (18):

- 1) El tipo I afecta las ramas primarias del arco aórtico.
- 2) El tipo IIa afecta la aorta ascendente y el arco aórtico con sus ramas.
- 3) El tipo IIb afecta la aorta ascendente, el arco aórtico, las ramas del arco aórtico y a la aorta torácica descendente.
- 4) El tipo III afecta la aorta torácica descendente, la aorta abdominal y/o arterias renales.
- 5) El tipo IV afecta sólo la aorta abdominal y/o las arterias renales.
- 6) El tipo V es una combinación de los tipos IIb y IV crónicas.

2.8 Biomarcadores en la evaluación de la actividad de la enfermedad

Proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular.

El uso de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) de forma rutinaria para medir la actividad de la enfermedad mantiene una baja sensibilidad. Se estima que el 40% de los pacientes que presentan reactantes de fase aguda elevados previo a la cirugía muestran datos de vasculitis (hiperplasia de la íntima, engrosamiento de la adventicia e infiltración leucocitaria focal de la túnica media) (19). La VSG posee una sensibilidad de 72% y una especificidad de 56% para detectar actividad en la enfermedad de Takayasu; mientras que la PCR alcanza una sensibilidad de 71.4% y especificidad de 100% en algunos estudios (20). Sin embargo se ha determinado actividad de la enfermedad independiente de la elevación de los reactantes de fase aguda (21). Por otra parte, la VSG y la PCR se tienen una correlación moderada con la gravedad de la estenosis de la luz ($\rho = 0.56-0.61$) y con el espesor de la pared vascular ($\rho = 0.48-0.50$) determinadas por resonancia magnética (22).

Bilirrubinas

En un análisis de regresión logística demostró que la disminución de 1 mg/dL de bilirrubina sérica se asoció a un aumento en el odds ratio comparado con los grupos controles (odds ratio = 0.913, 95% CI, 0.856-0.974; $P = .006$). y que además mantenía una correlación con la VSG ($\beta = -0.170$, $P < .001$) en el modelo de regresión lineal el área bajo la curva para la bilirrubina sérica fue de 0.802. para

predecir pacientes activos que además tras el uso de glucocorticoide oral aumentaba sus cifras (0.5 ± 0.20 contra 0.7 ± 0.15 mg/dL, $P = .002$). (23)

2.9 Índices celulares en la arteritis de Takayasu

Índice neutrófilo/Linfocitos (NLR)

En una cohorte de 289 pacientes con enfermedad de Takayasu, el NLR fue significativamente mayor en los pacientes con enfermedad de Takayasu comparado con los controles 2.38 (1.76, 3.57) contra 1.66 (1.35, 2.08) además de que fue significativamente mayor en los pacientes con enfermedad de Takayasu activa contra los pacientes inactivos 2.59 (1.96, 3.94) vs. 1.95 (1.53, 2.86) con $P < 0.001$ además de demostrar su decremento tras 6 meses de tratamiento 2.58 (1.96, 3.91) contra 2.15 (1.67, 2.60) $P < 0.001$. El NLR ha tenido una correlación positiva con el puntaje de Kerr ($r=0.235$, $P < 0.001$), proteína C reactiva ($r=0.169$, $P=0.005$) y la velocidad de sedimentación globular ($r=0.123$, $P=0.037$). (24)

Índice plaquetas/Linfocitos (PLR)

Ha sido reportado como un marcador que refleja la respuesta inflamatoria en varias enfermedades autoinmunes, en una serie retrospectiva de 88 pacientes con enfermedad de Takayasu se analizó la correlación del (PLR y NLR con la actividad de la enfermedad, se encontró que el punto de cohorte de 183.39 tuvo una correlación positiva con la proteína C reactiva ultrasensible y la VSG (hs-CRP) ($r=0.239$, $p=0.010$) y (VSG) ($r=0.270$, $p=0.010$) respectivamente, con una sensibilidad de 37.8% y especificidad de 93%, con un ABC de 0.69, mientras que el

NLR de 2.417 tuvo una asociación con actividad de acuerdo al score de Kerr ($r=0.284$, $p=0.002$), la proteína C reactiva ultrasensible hs-CRP ($r=0.313$, $p=0.006$) y la VSG ($r=0.249$, $p=0.019$) con una sensibilidad de 75.6%, especificidad de 55.8% con un ABC de 0.69. A la actualidad no existen índices compuestos que hayan evaluado estos parámetros en conjunto para estos pacientes. (25)

El PLR fue significativamente mayor en los pacientes con enfermedad de Takayasu comparado con los controles 137.33 (97.38, 193.37) vs. 120.55 (96.86, 144.60), además de que fue significativamente mayor en los pacientes con enfermedad de Takayasu activa contra los pacientes inactivos (163.43 (123.64, 224.15) contra 110.53 (84.22, 147.24) con $P<0.001$ además de demostrar su decremento tras 6 meses de tratamiento (164.05 (123.29, 226.29) contra 104.67 (77.22, 138.43) $P<0.001$ y obtuvo una correlación positiva con el puntaje de Kerr ($r=0.439$, $P<0.001$), proteína C reactiva ($r=0.328$, $P<0.001$) y velocidad de sedimentación globular ($r=0.410$, $P<0.001$). El valor de PLR de 176.709 fue el mejor punto de corte con una sensibilidad de 44.6% y sensibilidad de 93% con un área bajo la curva de 0.766. Lo que sugiere una relación con la actividad de la enfermedad. (26)

Plaquetas, plaquetocrito y volumen plaquetario medio en arteritis de Takayasu

Las plaquetas parecen tener un rol en la patogénesis de la arteritis de Takayasu. Las arterias con estenosis presentan una mayor agregación plaquetaria y mayores niveles de tromboxano A2. El volumen plaquetario (MPV) está asociado a la función y activación plaquetaria. En la inflamación tiende a aumentar el consumo de plaquetas lo que se asocia con una disminución del MPV. El valor del VPM en

pacientes con arteritis de Takayasu disminuye; en un estudio se mostraron valores de MPV 8.93 ± 1.49 en pacientes con AT vs controles sanos 10.40 ± 0.86 con $p < 0.001$. Comparando a pacientes activos vs inactivos 8.93 ± 1.49 contra 10.23 ± 0.96 ; y se demostró una correlación inversa con el puntaje de actividad de Kerr, niveles de VSG y PCR (27). El VPM incrementó posterior al tratamiento con prednisona y un VPM bajo se asoció a actividad de la enfermedad al compararse con la angi resonancia ($p = 0.03$), aunque no mostró asociación con el ITAS 2010. (28)

Índice Proteína C reactiva/albúmina

La PCR y la albúmina son reactantes de fase aguda (32), el cociente entre estos es considerado un indicador del estado de inflamación del paciente. En un estudio de 32 pacientes turcos con arteritis de Takayasu informó que este índice fue mayor en los pacientes con arteritis de Takayasu activa en comparación a los pacientes sin actividad, con un punto de corte de 1.14 y un área bajo la curva de 0.999 con sensibilidad y especificidad de 96.9%, sin embargo los intervalos de confianza sobrepasaban la unidad presumiblemente por baja muestra (27).

Índice leucoglicémico en arteritis de Takayasu

Se trata del cociente entre las cifras de leucocitos totales y la glucosa, su uso como marcador de actividad en la enfermedad de Takayasu no ha sido bien delimitado, Se ha reportado asociación con procesos inflamatorios sistémicos como Covid-19 grave, además de infarto agudo al miocardio (28).

Índice lipoproteínas de alto peso molecular /triglicéridos en arteritis de Takayasu

Se trata del cociente entre las cifras de colesterol HDL y triglicéridos, su uso como marcador de actividad en la enfermedad de Takayasu no ha sido bien delimitado, Se ha reportado asociación con procesos inflamatorios sistémicos como Covid-19 grave, síndrome metabólico y artritis reumatoide. (29).

En 2015 Gulera et al publicaron el perfil metabolómico sérico medido por espectroscopia de los pacientes con arteritis de Takayasu comparado con controles sanos, y evidenciaron que existe un aumento de los metabolitos de colina, colesterol LDL, N-acetil glicoproteínas y glucosa, además de niveles menores de lactato, lípidos, colesterol HDL y aminoácidos glucogénicos, sin embargo, no se han realizado mediciones de estos metabolitos en cohortes prospectivas. (30)

Otro metabolito involucrado en morbilidad en estos pacientes ha sido la homocisteína, en el contexto de afección coronaria Si Chen et al. Demostró que estos pacientes tienen un aumento de este metabolito comparado con los controles sanos (P menor a 0.0001) además de valores significativamente elevados de colesterol LDL, índice LDL/HDL, colesterol total/HDL, triglicéridos/HDL e índice aterogénico plasmático con un aumento del riesgo coronario 2.5 para el índice Triglicéridos/colesterol HDL (OR: 2.51, IC 95% p < 0.0001 (1.56-4.03). (31)

El uso de estatinas fue significativamente mayor de acuerdo al análisis modelo de regresión multivariable de Cox con un riesgo ajustado de 0.260, con un intervalo de confianza de 95% (0.120-0.563, p = 0.001), además de confirmarse que el uso de estatinas se asoció con un riesgo menor de recaídas con un riesgo 0.153, 95% con intervalo de confianza (0.038-0.616, p = 0.008). (31)

Índice monocito/linfocito en arteritis de Takayasu

En una cohorte de pacientes turcos con arteritis de Takayasu se demostró la asociación con actividad de la enfermedad con una ABC de 0.67 con un punto de corte de 0.24, con sensibilidad del 65.6% y especificidad del 65.6% con $p= 0.015$ (54). En otra cohorte la presencia de monocitosis se asoció con actividad ($p = 0.004$), mientras que el uso de prednisona disminuyó el porcentaje de los monocitos comparado con los controles sanos y se asoció al aumento de la quimiocina CCL22 en muestras de suero de estos pacientes. (32)

Índice albúmina/globulina en arteritis de Takayasu

Se trata del cociente entre las cifras de albúmina y la globulina, su uso como marcador de actividad en la enfermedad de Takayasu no ha sido bien delimitado, Se ha reportado asociación con procesos inflamatorios reumatológicos sistémicos como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y espondiloartropatías. (33).

3. Planteamiento del problema

Dentro de la valoración integral de los pacientes con arteritis de Takayasu se emplean índices clínicos compuestos como el ITAS2010, además de la angioresonancia magnética, esta última a pesar de considerarse el estándar de oro para la evaluación de la actividad en estos pacientes tiene una disponibilidad limitada en la mayoría de los centros de atención de primer y segundo nivel, además de ser costosa en el ámbito clínico privado.

Diversos parámetros de laboratorio han demostrado ser biomarcadores de inflamación en la arteritis de Takayasu, muchos de ellos no están disponibles de forma rutinaria ya sea por el costo, complejidad técnica de su análisis o porque su especificidad y sensibilidad no han demostrado ser costo-efectivas en su comparación con reactantes como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) los cuáles a pesar de su baja especificidad en la identificación de los pacientes con arteritis de Takayasu activa son marcadores altamente disponibles.

Diversos estudios: tanto prospectivos como retrospectivos han reportado la correlación con actividad al analizar diversos índices paraclínicos y citométricos subrogados de forma aislada como el cociente plaqueta/linfocito, neutrófilo/linfocito, el volumen plaquetario medio, RDW, y PCR/albúmina los cuáles sugieren un rendimiento mayor en la detección de actividad de la enfermedad comparado con los reactantes de fase aguda habitualmente solicitados (VSG y PCR), aunque es una constante en estos estudios la pobre significancia estadística debido a la baja muestra de pacientes derivado de la baja prevalencia de la enfermedad a nivel mundial, por lo que en la búsqueda de la utilidad de estos índices es necesario evaluar su rendimiento diagnóstico en conjunto para determinar su utilidad en nuestra población de pacientes.

4. Justificación

El estándar de oro para el diagnóstico y demostración de actividad en la arteritis de Takayasu es la biopsia del tejido afectado, poco utilizada en la práctica

habitual por su relación riesgo-beneficio dadas las complicaciones en la obtención de la muestra (hematoma, fístula arteriovenosa, pseudoaneurisma y trombosis), la exposición a radiación ionizante y riesgo de nefrotoxicidad por medios de contraste. que complementa las escalas de actividad actuales (1).

En los últimos años se han estudiado la utilidad de índices paraclínicos calculados a partir de los análisis clínicos rutinarios que podrían identificar a los pacientes con arteritis de Takayasu activa. De estos índices los cocientes neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito, albúmina globulina y PCR/albumina son los que tienen mayor evidencia de asociación con arteritis de Takayasu activa; existen otros como el cociente lipoproteína de alta densidad (HDL por sus siglas en inglés)/triglicéridos, el índice leucoglicémico los cuáles se han correlacionado a daño en enfermedades cardiovasculares, sepsis u otras afectaciones sistémicas tanto autoinmunes como no autoinmunes, cuyo rol no ha sido completamente dilucidado en la enfermedad de Takayasu y pueden ser potenciales marcadores para el seguimiento de estos pacientes; La ventaja de estos índices es que contemplan determinaciones de laboratorio ampliamente disponibles en centros de primer y segundo nivel, por lo que de demostrar su asociación con actividad de la enfermedad en pacientes con esta enfermedad (32, 33). Conocer el rendimiento diagnóstico de estos índices agrupados en una escala podría mejorar la precisión diagnóstica de los pacientes con enfermedad de Takayasu activa en conjunto con el *Indian Takayasu Clinical Activity Score* (ITAS2010) y los hallazgos de la angi resonancia magnética, reforzando así la toma de decisiones con estos pacientes en la práctica diaria.

5. Pregunta de investigación

1. ¿La aplicación de una escala a partir de índices subrogados puede correlacionar con actividad de acuerdo a la angi resonancia magnética en pacientes con enfermedad de Takayasu?

6. Hipótesis

Hipótesis nula

1. La implementación de una escala basada en índices subrogados relacionados a actividad en la arteritis de Takayasu, no presentan un rendimiento adecuado (área bajo la curva ROC < 0.7) en la identificación de la enfermedad activa con base en la actividad por resonancia magnética nuclear.

Hipótesis alterna o de investigación

1. La implementación de una escala basada en índices subrogados relacionados a actividad en la arteritis de Takayasu, presentan un rendimiento adecuado (área bajo la curva ROC > 0.7) en la identificación de la enfermedad activa con base en la actividad por resonancia magnética nuclear.

7. Objetivos

Objetivo General

Validar una escala basada en índices paraclínicos y citométricos relacionados a actividad paraclínica en la arteritis de Takayasu (área bajo la curva ROC > 0.7) que optimice el rendimiento de los índices en solitario para la identificación de la enfermedad activa con base en la angiotomografía.

Objetivos específicos

1. Analizar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del conjunto de índices con mejor rendimiento para predecir actividad de la enfermedad en la arteritis de Takayasu.
2. Determinar el punto de corte óptimo de cada parámetro en una escala para diferenciar a los pacientes con enfermedad de Takayasu activa de los pacientes sin actividad.
3. Determinar qué conjunto de índices propuestos otorgan un mayor rendimiento (área bajo la curva ROC > 0.7) en la detección de los pacientes con arteritis de Takayasu activa.
4. Buscar el punto de corte con mejor rendimiento para la detección de actividad de la arteritis de Takayasu demostrada por angioresonancia de los índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito, PCR/albúmina y albúmina/globulina.
5. Demostrar la asociación y el punto de corte con mejor rendimiento de los índices leucoglicémico y HDL/triglicéridos para detectar actividad de la arteritis de Takayasu demostrada por angioresonancia.

6. Describir el comportamiento clínico de los pacientes con actividad de la enfermedad demostrada mediante resonancia magnética de acuerdo a los criterios de ITAS2010.

8. Pacientes y métodos

Se incluyeron 57 reportes de resonancia magnética los cuáles demostraban datos sugestivos de actividad en 33 de ellos e inactividad de la enfermedad en 24, correspondientes a una población final de 33 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de AT (de acuerdo a los criterios del ACR 1990) de los cuáles 4 eran hombres y 29 mujeres, todos ellos registrados en la base de datos del Área de Información Médica y Archivo Clínico del Centro Médico Nacional Siglo XXI bajo la clave de “síndrome de cayado aórtico” con seguimiento y reporte de notas dentro del expediente clínico electrónico de la consulta externa de reumatología en el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2022. Se recolectaron los datos de los expedientes y sistemas electrónicos de febrero a abril de 2023 tomando en cuenta los registros de las notas médicas de las citas que contemplaban la revisión de angioresonancia magnética, ya sea como control o como tamizaje de actividad, obteniendo además la puntuación de actividad clínica por ITAS 2010, se recabaron los parámetros de laboratorio necesarios para la obtención de los índices subrogados (cuenta total de plaquetas, recuento absoluto de leucocitos, neutrófilos y linfocitos, glucosa, triglicéridos, colesterol HDL, albúmina, globulina, VSG y PCR) de acuerdo ya sea a la nota de valoración o al sistema de laboratorio clínico, contemplando mediciones no mayores a 3 meses previos a la toma de muestra de

los estudios y la evaluación por la consulta externa, se recopiló el tratamiento inmunosupresor durante cada evaluación y los datos clínicos sugestivos de actividad tanto al interrogatorio como a la exploración.

Se agruparon a los pacientes con y sin actividad de la enfermedad de acuerdo a los criterios imagenológicos reportados, para posteriormente analizar la sensibilidad y especificidad de cada índice mediante curvas de ROC a modo de obtener los índices con mayor área bajo la curva (ABC) y los puntos de corte con mayor rendimiento para detectar actividad de la enfermedad.

9. Diseño del estudio

Para resolver las preguntas de investigación, se diseñó un estudio de las siguientes características.

Por el diseño: Analítico.

Por la maniobra del investigador: Observacional.

Por el número de mediciones: Longitudinal.

Por la dirección del estudio: Retrospectivo

Por la recolección de datos: Retrolectivo.

10. Tamaño de muestra y análisis estadístico

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó el software easyRoc versión 1.3.1(34); contemplando una muestra mínima necesaria de 48 pacientes en relación

1.3:1 entre inactivos y activos requiriendo una muestra total de 48 pacientes (21 activos y 27 controles) para un poder estadístico del 80% ($\beta = 0.80$), considerando un nivel de significancia de 0.05 ($\alpha = 0.05$) con un área bajo la curva (ABC) de 0.70. Nuestra muestra final contempló 57 mediciones, 24 de actividad y 33 controles, manteniendo una relación de 1.37:1, y contemplando una pérdida del 20% de la muestra.

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 25, los datos de las variables cualitativas fueron agrupados en número y porcentaje. Las variables cuantitativas con distribución normal se reportaron en media y desviación estándar. Para el análisis del valor diagnóstico se analizó de primera determinará de primera instancia la curva ROC de cada índice de actividad, obteniendo el corte con el ABC con mayor rendimiento según el índice de Youden contemplando su capacidad discriminativa según su valor: excelente = 0.9-1, muy buena = 0.8-0.9, buena = 0.7-0.8, suficiente = 0.6-0.7, mala = 0.5-0.6 y no útil = <0.5 (52). De acuerdo al índice de Youden se determinó la sensibilidad, especificidad, los valores predictivo positivo y negativo de cada índice; si se presentaba una distribución normal se usó la correlación de Pearson y en caso de una distribución libre se ocupó el coeficiente de correlación de Spearman para demostrar su correlación con la actividad de acuerdo con el reporte de la angioresonancia magnética. Para el reporte de la relación entre manifestaciones clínicas y actividad por RMN se hizo un análisis descriptivo mediante tablas cruzadas.

De forma paralela y a modo de subanálisis se hizo la revisión de las características clínicas reportadas en el interrogatorio y exploración física de cada paciente (cefalea, alteraciones visuales, dolor abdominal, dolor torácico, carotidinia,

claudicación, síncope, pérdida de pulsos, disminución de pulsos, pérdida de peso, hipertensión sistólica, hipertensión diastólica, soplos carotídeos, subclavios, abdominales, pulmonares y la puntuación de actividad de acuerdo a la escala ITAS2010, diferenciando entre activos e inactivos, se obtuvo la prevalencia de acuerdo a la clasificación de Numano reportada, reportando las variables en número y porcentaje como análisis descriptivo mediante el software SPSS versión 25.

11. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión

- Evaluaciones en pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de arteritis de Takayasu de acuerdo con los criterios de ACR de 1990.
- Con reporte de actividad de la enfermedad por angiotomografía registrado en el sistema de estudios de imagenología de nuestro centro o registrado en notas del sistema clínico electrónico.
- Con reporte de los paraclínicos necesarios para la aplicación de los índices (cuenta total de plaquetas, recuento absoluto de leucocitos, neutrófilos y linfocitos, glucosa, triglicéridos, colesterol HDL, albúmina, globulina, VSG y PCR) con relación temporal no mayor a 3 meses previos a la consulta donde se evaluaron los hallazgos de la angiografía.

Exclusión

- Evaluaciones que de acuerdo a los registros presentaron datos sugestivos de infecciones activas o crónicas.

- Evaluaciones que reporten el diagnóstico o sospecha de cualquier otra enfermedad autoinmune limitada o sistémica sobreagregada confirmada o con sospecha no descartada tras el seguimiento.
- Evaluaciones donde en donde se reporte al paciente con insuficiencia renal crónica terminal o en pre-diálisis.
- Evaluaciones en pacientes con cáncer confirmado o sospecha no descartada tras el seguimiento.
- Evaluaciones en pacientes embarazadas

Eliminación

- Evaluaciones con reportes de laboratorio incompletos o sin reporte en sistema.
- Evaluaciones en donde se utilizó otro método de imagen en lugar de angioresonancia para evaluar actividad de la enfermedad (ultrasonido, angiotomografía).
- Evaluaciones con hallazgos sugestivos de infección subclínica durante el abordaje.
- Evaluaciones en las que de acuerdo al seguimiento se descartó la enfermedad de Takayasu.

12. Definición de las variables

Dependientes o de respuestas

Actividad de la enfermedad evaluada por la Resonancia Magnética

Definición conceptual: Se refiere a los hallazgos en el estudio por resonancia magnética que permiten considerar actividad o daño relacionado con la arteritis de Takayasu.

Definición operacional: Es la presencia de edema de la pared vascular definido por un incremento de la intensidad de la pared de esta en las imágenes ponderadas en T2 más alguno de los siguientes: 1) engrosamiento de la pared vascular > 1 mm en las imágenes ponderadas en T1; 2) presencia de captación mural (realce a la aplicación de contraste).

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Indicadores: 0 = arteritis de Takayasu inactiva; 1 arteritis de Takayasu activa.

Actividad de la enfermedad evaluada por el ITAS2010

Definición conceptual: Signos y síntomas que se han encontrado en relación con la actividad clínica de la arteritis de Takayasu.

Definición operacional: Puntaje del índice ITAS2010 considerado como actividad en los últimos 3 meses >1 punto y de ITAS-A >4 puntos.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Indicadores: 0 = arteritis de Takayasu inactiva; 1 arteritis de Takayasu activa.

Independientes o factor de estudio

Índice PCR/albúmina

Definición conceptual: Cociente entre dos reactantes de fase aguda de origen protéico que se han visto relacionados en la actividad de la enfermedad

Definición operacional: Cociente entre la concentración sérica de la proteína C reactiva medida en mg/dL y la concentración de albúmina en g/dL en sangre periférica.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Índice neutrófilo/linfocito

Definición conceptual: Parámetro citométrico asociado a estrés fisiológico descrito en otras enfermedades sistémicas, tanto autoinmunes como no autoinmunes.

Definición operacional: Cociente entre el recuento absoluto de neutrófilos (mm^3/mL) y el número de linfocitos (mm^3/mL) en sangre periférica.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Índice plaqueta/linfocito

Definición conceptual: Parámetro citométrico asociado a estrés fisiológico descrito en otras enfermedades sistémicas, tanto autoinmunes como no autoinmunes.

Definición operacional: Resultado del cociente entre el número de plaquetas (mm^3/mL) y el número de linfocitos (mm^3/mL).

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Índice leucoglicémico

Definición conceptual: Parámetro de laboratorio asociado a inflamación descrito en otras enfermedades principalmente cardiovasculares isquémicas no autoinmunes.

Definición operacional: Cociente entre el número el número de leucocitos totales en (mm^3/mL) y glucosa en (mg/dL) en sangre periférica.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Índice lipoproteínas de bajo peso molecular (HDL) /triglicéridos

Definición conceptual: Es un parámetro de laboratorio asociado a inflamación descrito en otras enfermedades inflamatorias, infección por SARS-CoV2, síndrome metabólico y principalmente cardiovasculares no autoinmunes.

Definición operacional: Cociente entre las cifras de colesterol HDL en (mg/dL) y triglicéridos en (mg/dL) en sangre periférica.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Índice albúmina/globulina

Definición conceptual: Es un parámetro de laboratorio asociado a inflamación descrito en otras enfermedades inflamatorias autoinmunes y no autoinmunes.

Definición operacional: Cociente entre la concentración de albúmina (mg/dL) y la concentración de globulinas (mg/dL).

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

13. Consideraciones éticas

Los procedimientos propuestos en este proyecto de investigación estuvieron de acuerdo con las normas éticas vigentes. En congruencia con la Declaración de Helsinki contemplando que la población de estudio obtendrá un potencial beneficio al utilizar las variables para evaluar la actividad de la enfermedad. Conforme al informe de Belmont este estudio cumple con los 4 principios esenciales (no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia). Con el objetivo de respetar los principios contenidos en los códigos de ética y las normas internacionales vigentes

para las buenas prácticas en la investigación clínica, se consideraron los siguientes apartados:

Riesgo de la investigación: Con base en lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el título II, Capítulo primario, artículo 17, este estudio se consideró un estudio de riesgo mínimo. Pues se trata de un estudio retrospectivo donde se aplicará un método de recolección de datos retrolectivo a partir de la revisión del expediente clínico y diversos sistemas institucionales de reportes de estudios paraclínicos

Posibles beneficios: No tuvieron un beneficio directo. Sin embargo, de acuerdo al título quinto de la Ley General de Salud los resultados del estudio contribuirán al estudio de un método que se emplee para la prestación de un servicio de salud (evaluar la actividad de la enfermedad en la consulta externa) recabando información sobre la precisión diagnóstica de biomarcadores que apoyen con el seguimiento de estos pacientes en futuras consultas.

Posibles riesgos: De acuerdo al Art. 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud al tratarse de un estudio observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo y retrolectivo se considera un estudio de riesgo mínimo.

Balance riesgo-beneficio: Se consideró un balance riesgo-beneficio favorable, el estudio no requirió estudios adicionales a los ya reportados en las notas del expediente clínico electrónico como parte del seguimiento rutinario de su enfermedad.

Confidencialidad: Se garantizó mediante el principio del secreto profesional proteger el derecho del paciente a la confidencialidad de los datos a recabar, no

debiendo divulgarlo. Este proyecto se apegó a la Ley Federal de protección de datos personales en posesión de particulares vigente en nuestro país, se registraron los datos recolectados del expediente clínico en una base de datos. Los resultados de exámenes de laboratorio y rayos x se identificaron con el nombre y número de seguridad social del participante, sin embargo, al momento de la publicación de resultados se mantendrá el anonimato, cumpliendo el criterio de disociación (procedimiento mediante el cual los datos personales no pueden asociarse al titular ni permitir, por su estructura, contenido o grado de desagregación, la identificación del mismo).

Consentimiento informado: Al tratarse de un estudio retrospectivo, no se considera necesario la obtención del consentimiento informado previo a la inclusión al estudio.

Selección de los participantes: Mediante el muestreo no probabilístico de casos consecutivos se respetó el principio de justicia en la selección de participantes.

Población vulnerable: El estudio no contempló la inclusión de población vulnerable.

En concordancia con lo dispuesto en la Ley General de Salud (Reforma DOF 02-04-2014) en su artículo 41bis el protocolo se someterá a juicio del comité nacional de ética e investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social para su aprobación o formulación de las recomendaciones de carácter ético que correspondan.

14.RESULTADOS

Se obtuvo una muestra total de 57 resonancias magnéticas de las cuales 34 (59.64%) mostraban datos de inactividad de la enfermedad y 23 (40.36%) con actividad (Tabla 1), de las cuáles solo 4 de ellas corresponden a varones (7.01%); la media de edad reportada fue de 41 años en el grupo de actividad por resonancia magnética (Tabla 2), mientras que la media en el grupo de inactividad fue de 51 años, la edad media del diagnóstico en el grupo de inactividad fue de 33 años, comparado con 37 años como media de edad al inicio en el grupo con inactividad (Tabla 3). Los años de diagnóstico en el grupo de actividad fueron de 5.01 años, comparado con la media de 18.19 años del diagnóstico en los pacientes inactivos. La clasificación Numano V fue la más prevalente con 57% de casos, similar a lo reportado en cohortes nacionales, siendo la segunda más prevalente la clasificación Numano I con 17.5% de los casos (Tabla 4). En cuanto a la actividad por ITAS2010, 36 (63.2%) de las evaluaciones se encontraban con inactividad y 21 (36.8%) se reportaron como activas (Tabla 5).

Prednisona fue el inmunosupresor más utilizado con una frecuencia del 45% de los casos, y metotrexato fue el ahorrador de esteroide más utilizado en el 63% de las evaluaciones, el uso de prednisona y metotrexato mostraron frecuencia similar en ambos grupos de la muestra. No hubo reporte del uso de biológicos durante el seguimiento (Tabla 6.).

Tabla 1. Grupo RM

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido		1	1.7	1.7	1.7
	Inactivos	33	56.9	56.9	58.6
	Activos	24	41.4	41.4	100.0
	Total	58	100.0	100.0	

Tabla 1. Reporte de pacientes registrados como activos e inactivos de acuerdo a los hallazgos por resonancia magnética.

Tabla 2. Edad

RM actividad	Media	N	Desv. Desviación
Pacientes inactivos	51.84	37	14.955
Pacientes activos	41.70	20	10.902
Total	48.28	57	14.419

Tabla 3. Edad de los pacientes de acuerdo al momento de la valoración

Tabla 3. Edad al diagnóstico

RM actividad	Media	N	Desv. Desviación
Pacientes inactivos	33.65	37	11.896
Pacientes activos	37.95	20	10.758
Total	35.16	57	11.599

Tabla 4. Edad de los pacientes al momento del diagnóstico de la enfermedad de acuerdo a los criterios ACR 1990.

Tabla 4. Clasificación de Numano

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	10	17.5	17.5	17.5
	2	2	3.5	3.5	21.1
	3	5	8.8	8.8	29.8
	4	1	1.8	1.8	31.6
	5	6	10.5	10.5	42.1
	6	33	57.9	57.9	100.0
	Total	57	100.0	100.0	

Tabla 5. Distribución de los pacientes de acuerdo a la clasificación de Numano.

Tabla 5. ITAS2010

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Inactivo	36	63.2	63.2	63.2
	Activo	21	36.8	36.8	100.0
	Total	57	100.0	100.0	

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de pacientes con y sin actividad de acuerdo al ITAS2010.

**Tablas 6. Análisis descriptivo:
Tablas cruzadas del tratamiento inmunosupresor.**

6.1 Uso de prednisona y metotrexato *Grupo RM

			Grupo RM		Total
			Activo	Inactivo	
Prednisona	Ausente	Recuento	10	21	31
		% dentro de Grupo RM	41.7%	63.6%	54.4%
		% del total	17.5%	36.8%	54.4%
	Presente	Recuento	14	12	26
		% dentro de Grupo RM	58.3%	36.4%	45.6%
		% del total	24.6%	21.1%	45.6%
Metotrexato	Ausente	Recuento	9	12	21
		% dentro de Grupo RM	37.5%	36.4%	36.8%
		% del total	15.8%	21.1%	36.8%
	Presente	Recuento	15	21	36
		% dentro de Grupo RM	62.5%	63.6%	63.2%
		% del total	26.3%	36.8%	63.2%

Tabla 6: Análisis descriptivo mediante tablas cruzadas del uso de prednisona y metotrexato en relación con los pacientes activos e inactivos de acuerdo a la resonancia magnética

Sobre el análisis de las curvas de ROC, los índices de Youden para los índices subrogados cabe destacar que sólo el índice PCR/albúmina y el HDL/triglicéridos obtuvieron la calificación de “suficiente” (ABC 0.6-0.7), mientras que el resto de índices (neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito, albúmina/globulina y leucoglicémico) se encontraron dentro de la clasificación mala = 0.5–0.6 o no útil = <0.5 (Tabla 7 Y Gráfico 1)

Cabe destacar que a pesar de que el índice HDL/triglicéridos se mostró como un marcador potencial de actividad, sólo el 13% de los pacientes de la muestra total (20% de los pacientes activos) tenían la medición de ambos parámetros durante la evaluación para lograr calcular el índice, motivo por el que no es posible realizar una escala conjunta de actividad a partir de los datos obtenidos actualmente, no pudiendo ni aceptar ni rechazar nuestra hipótesis nula (Tabla 7 y Gráfico 1).

Como análisis secundario sobre la actividad clínica de la enfermedad y su relación con los reportes de hallazgo de vasculitis por angiografía, la pérdida de peso como parte de la respuesta inflamatoria sistémica sólo se reportó en el 4.2% de los pacientes con actividad de la enfermedad, sin reporte de este hallazgo en el grupo control, no hubo reporte de síncope en ninguno de los pacientes de la muestra total; la mención de claudicación ya sea en brazos o piernas fue reportada en el 20.8% de los pacientes con actividad de la enfermedad, mientras que el grupo control tuvo una prevalencia del 21.2% (Tabla 8).

Tabla 7. Índices de Youden para cada índice propuesto

Variables de resultado de prueba: HDL/Tri

Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.607	.164	.520	.286	.929

Variables de resultado de prueba: Alb/Glob

Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.332	.085	.057	.165	.499

Variables de resultado de prueba: PlaQ/Lin

Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.590	.082	.266	.430	.750

Variables de resultado de prueba: PCR/alb

Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.654	.086	.069	.487	.822

Variables de resultado de prueba: Leu/Glu

Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.484	.094	.856	.299	.669

Variables de resultado de prueba: Neu/Lin

Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.594	.080	.245	.437	.751

Tabla 6: Áreas bajo la curva e intervalos de confianza de los índices de Youden con mayor

área bajo la curva para cada índice de actividad propuesto, el cociente PCR/albúmina (ABC

0.654) tiene el mejor rendimiento para detectar actividad (IC 95% 0.487-0.822)

Gráfico 1. Curvas de ROC para cada índice calculado

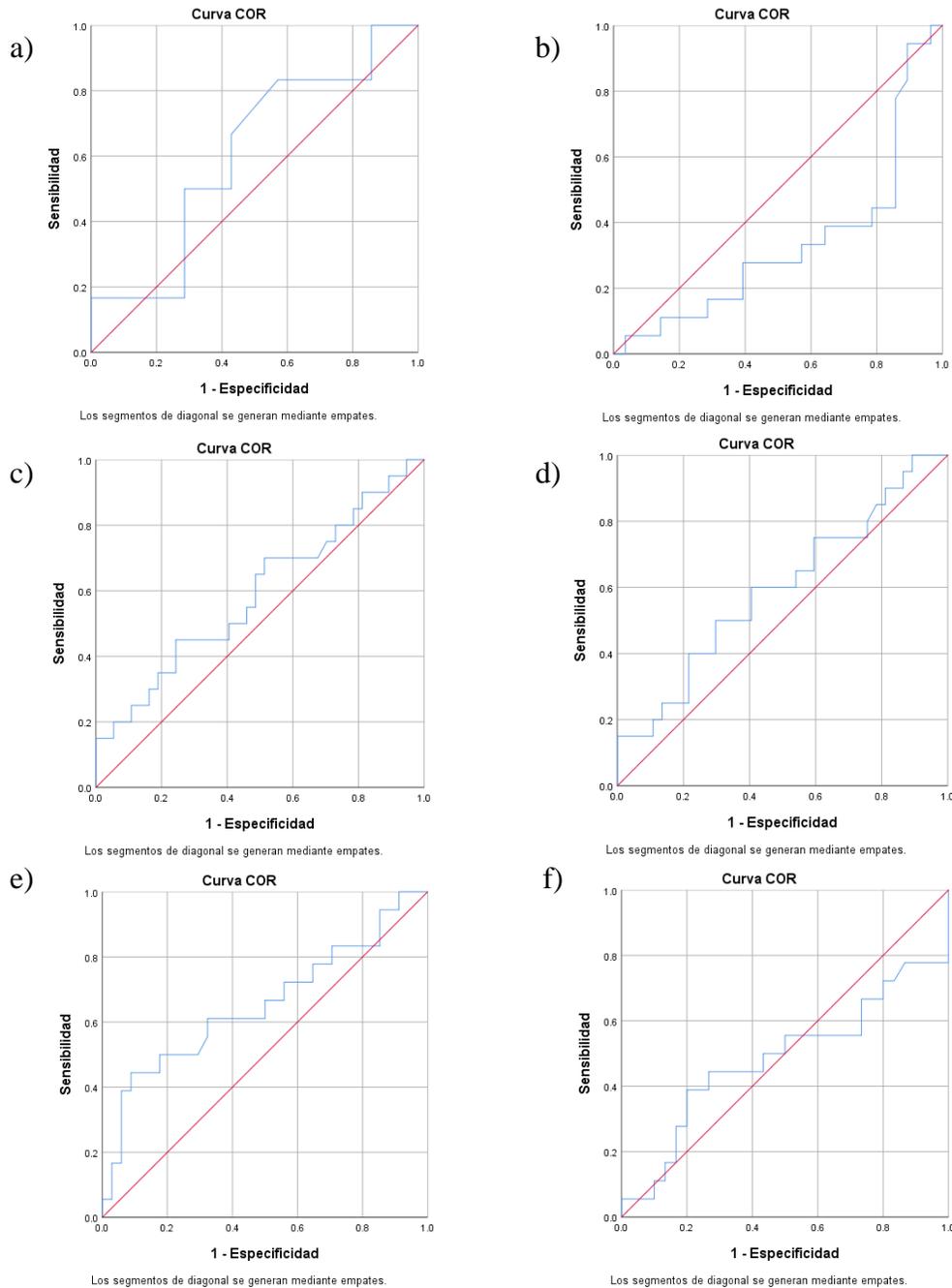


Gráfico 1: Curva ROC para los cocientes a) HDL/triglicéridos, b) albúmina/globulina, c) plaqueta/linfocito, d) neutrófilo/linfocito, e) PCR/albúmina, f) leucocitos/glucosa, podemos señalar que el índice PCR/albúmina es el único que alcanza un ABC 0.6-0.7, lo que le da un estatus de “suficiente” para ser relacionado con actividad de la enfermedad por resonancia.

A la exploración física la presencia de carotidinia no fue corroborada en ninguna de las evaluaciones, sin embargo la cefalea se mencionó en la valoración del 4.2% de los pacientes con actividad de la enfermedad y en 18.2% de los pacientes sin actividad, el dolor torácico se presentó en el 16.7% de los pacientes con enfermedad activa sin registro de este hallazgo en los pacientes sin actividad; la presencia de dolor abdominal tuvo una prevalencia del 8.3% en los pacientes con actividad de la enfermedad de nuevo sin evidencia de su hallazgo en el grupo control; el porcentaje de disminución de pulsos tuvo una prevalencia del 50% en ambos grupos: con y sin actividad, no se realizó un subanálisis de las características ni localización de los pulsos, la mención de cambios visuales agudos fue reportada en el 12.5% de los pacientes con evidencia de actividad y en el 6.1% en los pacientes sin actividad. Sobre el reporte de tensión arterial durante las valoraciones, se registró una prevalencia de hipertensión sistólica en el 20.8% de los pacientes con actividad y 12.1% en los pacientes sin actividad, mientras que la hipertensión diastólica tuvo una marcada tendencia a ser más frecuente en las evaluaciones de pacientes activos (16.7%) comparado con el 6.1% de los pacientes inactivos. Se reportó la auscultación de soplos abdominales en al 16.7% de los pacientes con enfermedad activa, con una prevalencia menor (3%) en los pacientes sin evidencia de actividad, los soplos pulmonares fueron evidenciados en proporciones semejantes entre pacientes con y sin actividad con una frecuencia de 4.2 y 3.0% respectivamente; el soplo subclavio mostro una prevalencia de 12.5% en las valoraciones con actividad y 6.1% sin actividad; el soplo carotideo demostró una asociación similar entre el grupo con actividad y sin actividad con una frecuencia de 12.5 y 12.1%

respectivamente. De la sintomatología reportada el 28.1% de pacientes presentaban disminución de pulsos, seguido de hipertensión arterial sistólica en 15.8% de las evaluaciones, ningún paciente reportó síncope durante el seguimiento (Tabla 8)..

Tabla 8.0. Análisis descriptivo:

Tablas cruzadas de las manifestaciones clínicas y su relación con actividad

		Grupo RM			
			Activo	Inactivo	Total
Cefalea	Ausente	Recuento	23	27	50
		% dentro de Grupo RM	95.8%	81.8%	87.7%
		% del total	40.4%	47.4%	87.7%
	Presente	Recuento	1	6	7
		% dentro de Grupo RM	4.2%	18.2%	12.3%
		% del total	1.8%	10.5%	12.3%
Alteraciones visuales	Ausente	Recuento	21	31	52
		% dentro de Grupo RM	87.5%	93.9%	91.2%
		% del total	36.8%	54.4%	91.2%
	Presente	Recuento	3	2	5
		% dentro de Grupo RM	12.5%	6.1%	8.8%
		% del total	5.3%	3.5%	8.8%
Dolor abdominal	Ausente	Recuento	22	33	55
		% dentro de Dolor abdominal	40.0%	60.0%	100.0%
		% del total	38.6%	57.9%	96.5%
	Presente	Recuento	2	0	2
		% dentro de Grupo RM	8.3%	0.0%	3.5%
		% del total	3.5%	0.0%	3.5%
Dolor torácico	Ausente	Recuento	20	33	53
		% dentro de Grupo RM	83.3%	100.0%	93.0%
		% del total	35.1%	57.9%	93.0%
	Presente	Recuento	4	0	4
		% dentro de Grupo RM	16.7%	0.0%	7.0%
		% del total	7.0%	0.0%	7.0%

			Activo	Inactivo	Total
Claudicación	Ausente	Recuento	19	26	45
		% dentro de Grupo RM	79.2%	78.8%	78.9%
		% del total	33.3%	45.6%	78.9%
	Presente	Recuento	5	7	12
		% dentro de Grupo RM	20.8%	21.2%	21.1%
		% del total	8.8%	12.3%	21.1%
Pérdida de peso	Ausente	Recuento	23	33	56
		% dentro de Grupo RM	95.8%	100.0%	98.2%
		% del total	40.4%	57.9%	98.2%
	Presente	Recuento	1	0	1
		% dentro de Grupo RM	4.2%	0.0%	1.8%
		% del total	1.8%	0.0%	1.8%
Hipertensión diastólica	Ausente	Recuento	20	31	51
		% dentro de Grupo RM	83.3%	93.9%	89.5%
		% del total	35.1%	54.4%	89.5%
	Presente	Recuento	4	2	6
		% dentro de Grupo RM	16.7%	6.1%	10.5%
		% del total	7.0%	3.5%	10.5%
Hipertensión sistólica	Ausente	Recuento	19	29	48
		% dentro de Grupo RM	79.2%	87.9%	84.2%
		% del total	33.3%	50.9%	84.2%
	Presente	Recuento	5	4	9
		% dentro de Grupo RM	20.8%	12.1%	15.8%
		% del total	8.8%	7.0%	15.8%
Pérdida de pulsos	Ausente	Recuento	20	33	53
		% dentro de Grupo RM	83.3%	100.0%	93.0%
		% del total	35.1%	57.9%	93.0%
	Presente	Recuento	4	0	4
		% dentro de Grupo RM	16.7%	0.0%	7.0%
		% del total	7.0%	0.0%	7.0%
Disminución de pulsos	Ausente	Recuento	16	25	41
		% dentro de Grupo RM	66.7%	75.8%	71.9%
		% del total	28.1%	43.9%	71.9%
	Presente	Recuento	8	8	16
		% dentro de Grupo RM	33.3%	24.2%	28.1%
		% del total	14.0%	14.0%	28.1%

			Activo	Inactivo	
Soplo carotideo	Ausente	Recuento	21	29	50
		% dentro de Grupo RM	87.5%	87.9%	87.7%
		% del total	36.8%	50.9%	87.7%
	Presente	Recuento	3	4	7
		% dentro de Grupo RM	12.5%	12.1%	12.3%
		% del total	5.3%	7.0%	12.3%
Soplo subclavio	Ausente	Recuento	21	31	52
		% dentro de Grupo RM	87.5%	93.9%	91.2%
		% del total	36.8%	54.4%	91.2%
	Presente	Recuento	3	2	5
		% dentro de Grupo RM	12.5%	6.1%	8.8%
		% del total	5.3%	3.5%	8.8%
Soplo abdominal	Ausente	Recuento	20	32	52
		% dentro de Grupo RM	83.3%	97.0%	91.2%
		% del total	35.1%	56.1%	91.2%
	Presente	Recuento	4	1	5
		% dentro de Grupo RM	16.7%	3.0%	8.8%
		% del total	7.0%	1.8%	8.8%
Soplo pulmonar	Ausente	Recuento	23	32	55
		% dentro de Grupo RM	95.8%	97.0%	96.5%
		% del total	40.4%	56.1%	96.5%
	Presente	Recuento	1	1	2
		% dentro de Grupo RM	4.2%	3.0%	3.5%
		% del total	1.8%	1.8%	3.5%
Carotidinia	Ausente	Recuento	24	33	57
		% dentro de Grupo RM	100.0%	100.0%	100.0%
		% del total	42.1%	57.9%	100.0%
Sincope	Ausente	Recuento	24	33	57
		% dentro de Grupo RM	100.0%	100.0%	100.0%
		% del total	42.1%	57.9%	100.0%

Tabla 8.0 Análisis descriptivo mediante tablas cruzadas de las manifestaciones clínicas y su relación con la presencia de actividad mediante angi resonancia magnética.

15. DISCUSIÓN

La valoración de actividad en los pacientes de Takayasu es un reto para el reumatólogo por el poco rendimiento de la mayoría de pruebas disponibles para su valoración, la implementación de la valoración integral de los pacientes, sin embargo de han descrito recaídas de la enfermedad de acuerdo a los hallazgos por angioresonancia que discrepan de lo encontrado en las escalas clínicas como el ITAS2010 y los reactantes de fase aguda habituales (PCR y VSG) no pudiendo identificar la actividad previa a la oclusión de los vasos involucrados en muchos casos. La implementación de una escala conjunta en la que se contemplen índices que han demostrado su relación en enfermedades sistémicas tanto autoinmunes como no autoinmunes.

En nuestro estudio de acuerdo a la valoración de las curvas ROC sólo dos índices alcanzaron la categoría de “suficientes” (ABC 0.6-0.7) para detectar la actividad de la enfermedad demostrada por angioresonancia; el índice con mejor ABC en su relación con actividad fue el índice PCR/albúmina con 0.654, (IC 95% 0.48 – 0.822), seguido del índice HDL/Tri con un ABC de 0.607 (IC 95% 0.2 – 0.929), cabe destacar que sólo el 13 pacientes de la muestra total (N= 57) tuvo el recuento de triglicéridos y colesterol HDL durante el análisis, por lo que a pesar de demostrar una buena ABC de acuerdo a la curva ROC, su aplicación pierde significancia estadística por pérdida de muestra, siendo descartado para su adición en la propuesta de escala de actividad, por tal motivo no es posible afirmar ni descartar la hipótesis nula de este estudio de acuerdo a estos dos parámetros debido a las

limitaciones presentadas para la recolección de datos y por ende no se alcanzó el objetivo primario de nuestro trabajo.

Los siguientes índices demostraron una utilidad “mala” para la detección de actividad (ABC 0.5–0.6): plaqueta/linfocito (ABC 0.590 IC 95% 0.430 – 0.750), neutrófilo/linfocito (ABC 0.594 IC95% 0.437 – 0.751) afirmando la hipótesis nula, por lo que no fueron contemplados para la elaboración de la escala de actividad.

El resto de los índices demostraron un índice de Youden “no útil” para la detección de actividad de la enfermedad (ABC menor a 0.5): índice leucoglicémico (ABC 0.48 IC 95% 0.299 – 0.669) y albúmina/globulina (ABC 0.334 IC 95% 0.165 – 0.499), lo que traduce a afirmar la hipótesis nula para este trabajo, motivo por el que fueron descartados para la elaboración de la escala de actividad.

En cuanto a la asociación entre manifestaciones clínicas y actividad por angioresonancia podemos señalar la tendencia que tienen los signos sugestivos de afección a vasos de mayor calibre como el dolor abdominal, dolor torácico, los soplos subclavios y abdominales los cuáles tuvieron una frecuencia mayor en pacientes activos, además de la disminución o pérdida de pulsos no reportada previamente y nuevas alteraciones visuales.

En cuanto a la hipertensión arterial, cabe señalar que la frecuencia de la elevación tanto sistólica como diastólica es porcentualmente mayor en los pacientes con actividad de la enfermedad, pero el aumento de la tensión diastólica mayor a

90mmHg tiene mayor prevalencia en los pacientes con actividad (66.7% contra 33.3%).

EL comportamiento clínico del soplo carotídeo y la claudicación de miembros mostro un comportamiento similar en pacientes con y sin actividad, nuevas líneas de investigación podrían contemplar la evaluación cuantitativa de estos parámetros a modo de identificar resolución parcial que justifique la presencia de estos hallazgos como parte de una secuela de la enfermedad.

La presencia de cefalea fue mayor en los pacientes sin enfermedad activa, dados los diferentes diagnósticos diferenciales de la cefalea, esta representa un reto diagnóstico en su asociación como dato agregado a la actividad de la enfermedad, o más bien provenir de un origen multifactorial, dado que se contempló como una variable dicotómica no es posible inferir sobre un patrón característico de la cefalea entre los grupos con y sin actividad.

En nuestro estudio no obtuvimos pacientes que refirieran carotidinia ni síncope al momento de las evaluaciones.

16. CONCLUSIONES

El abordaje de los pacientes con enfermedad de Takayasu ha sido un reto diagnóstico para el reumatólogo por el poco rendimiento de la exploración física y los reactantes de fase aguda habitualmente disponibles para su valoración, por lo general en nuestro medio la sospecha de actividad se complementa con estudios de gabinete donde la angioresonancia magnética ha logrado discriminar a los pacientes activos de los inactivos; método que a pesar de ser eficaz no suele estar disponible en los primeros niveles de atención, lo cual puede retrasar la toma de decisiones.

Dado el pobre rendimiento de los índices propuestos en este estudio de acuerdo a los índices de Youden para evaluar la actividad de la enfermedad en su relación con los hallazgos de angioresonancia, es imposible delimitar una escala de actividad mediante los datos actuales.

17. REFERENCIAS

1. Grayson, P. C., Ponte, C., Suppiah, R., Robson, J. C., Gribbons, K. B., Judge, A., Craven, A., Khalid, S., Hutchings, A., Danda, D., Luqmani, R. A., Watts, R. A., Merkel, P. A., & DCVAS Study Group. (2022). 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(12), 1654–1660. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223482>
2. Sanchez-Alvarez, C., Mertz, L. E., Thomas, C. S., Cochuyt, J. J., & Abril, A. (2019). Demographic, clinical, and radiologic characteristics of a cohort of patients with Takayasu arteritis. *The American Journal of Medicine*, 132(5), 647–651. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.017>
3. Alibaz-Oner, F., Yentür, S. P., Saruhan-Direskeneli, G., & Direskeneli, H. (2015). Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 33(2 Suppl 89), S-32-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25436391/>
4. Du, J., Ren, Y., Liu, J., Li, T., Zhang, Y., Yang, S., Kang, T., Ning, S., Chen, L., Guo, X., Liu, W., & Pan, L. (2022). Association of prolonged disease duration and TG/HDL-C ratio in accelerating atherosclerosis in patients with takayasu's arteritis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 28, 10760296221121296. <https://doi.org/10.1177/10760296221121297>

5. 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(8):1129-34.
6. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Takayasu arteritis: an update. *Turk J Med Sci.* 2018; 48(4):681-697.
7. Misra DP, Wakhlu A, Agarwal V, Danda D. Recent advances in the management of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2019; 22 Suppl 1:60-68.
8. Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(1 Suppl 64):S86-91.
9. Jiang L, Li D, Yan F, Dai X, Li Y, Ma L. Evaluation of Takayasu arteritis activity by delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol.* 2012; 155(2):262-7.
10. Alibaz-Oner, F., Yentür, S. P., Saruhan-Direskeneli, G., & Direskeneli, H. (2015). Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 33(2 Suppl 89), S-32-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25436391/>.
11. Aydin, S. Z., Yilmaz, N., Akar, S., Aksu, K., Kamali, S., Yucel, E., Karadag, O., Bicakcigil, M., Ozer, H. T. E., Kiraz, S., Onen, F., Inanc, M., Keser, G., Akkoc, N., & Direskeneli, H. (2010). Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index-Takayasu. *Rheumatology*, 49(10), 1889-1893. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq171>

12. Alibaz-Oner, F., Aydin, S. Z., Akar, S., Aksu, K., Kamali, S., Yucel, E., Karadag, O., Ozer, H. T. E., Kiraz, S., Onen, F., Inanc, M., Keser, G., Akkoc, N., & Direskeneli, H. (2015). Assessment of Patients with Takayasu Arteritis in Routine Practice with Indian Takayasu Clinical Activity Score. *The Journal of Rheumatology*, 42(8), 1443-1447. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140817>
13. Kwon, O. J., & Park, M. S. (2022). Derivation and Validation of a New Disease Activity Assessment Tool With Higher Accuracy for Takayasu Arteritis. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.925341>
14. Akkeçeci, N. S., Cetin, G. Y., Gogebakan, H., & Acipayam, C. (2019). The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Medical Science Monitor*, 25, 1401-1409. <https://doi.org/10.12659/msm.912495>
15. Chen, B., Wang, X., Yin, W., Gao, Y., Hou, Z., An, Y., Li, Z., Ren, X., Zhao, S., Das, P., & Lu, B. (2019). Assessment of disease activity in Takayasu arteritis: A quantitative study with computed tomography angiography. *International Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.04.086>
16. Zhang, N., Pan, L., Liu, J., Li, Y. Y., Xu, L., Sun, Z., & Wang, Z. (2022). Comparison of Different Thoracic Aortic Wall Characteristics for Assessment of Disease Activity in Takayasu Arteritis: A Quantitative Study

- with 3.0 T Magnetic Resonance Imaging. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 23(3), 092. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2303092>
17. Fukui, S., Ichinose, K., Tsuji, S., Umeda, M., Nishino, A., Nakashima, Y., Suzuki, T., Horai, Y., Koga, T., Kawashiri, S., Iwamoto, N., Hirai, Y., Tamai, M., Nakamura, H., Sato, S., Aramaki, T., Iwanaga, N., Izumi, Y., Origuchi, T., . . . Kawakami, A. (2016). Hypocholesterolemia predicts relapses in patients with Takayasu arteritis. *Modern Rheumatology*, 26(3), 415-420. <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1083148>
18. Zhang, N., Pan, L., Liu, J., Li, Y. Y., Xu, L., Sun, Z., & Wang, Z. (2022). Comparison of Different Thoracic Aortic Wall Characteristics for Assessment of Disease Activity in Takayasu Arteritis: A Quantitative Study with 3.0 T Magnetic Resonance Imaging. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 23(3), 092. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2303092>
19. Villa I, Agudo Bilbao M, Martínez-Taboada VM. Avances en el diagnóstico de las vasculitis de vasos de gran calibre: identificación de biomarcadores y estudios de imagen [Advances in the diagnosis of large vessel vasculitis: identification of biomarkers and imaging studies]. *Reumatol Clin*. 2011; 7 Suppl 3:S22-7.
20. Villa I, Agudo Bilbao M, Martínez-Taboada VM. Avances en el diagnóstico de las vasculitis de vasos de gran calibre: identificación de biomarcadores y estudios de imagen [Advances in the diagnosis of large vessel vasculitis:

- identification of biomarkers and imaging studies]. *Reumatol Clin.* 2011; 7 Suppl 3:S22-7.
21. Villa I, Agudo Bilbao M, Martínez-Taboada VM. Avances en el diagnóstico de las vasculitis de vasos de gran calibre: identificación de biomarcadores y estudios de imagen [Advances in the diagnosis of large vessel vasculitis: identification of biomarkers and imaging studies]. *Reumatol Clin.* 2011; 7 Suppl 3:S22-7.
22. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, Bozzolo EP, Franchini S, Doglioni C, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 2011; 155(7):425-33.
23. Peng, Y., & Deng, Y. (2017). Serum Bilirubin Concentrations in Patients With Takayasu Arteritis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 141(6), 846-850. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0362-oa>
24. Li, Z. B., Zheng, Z. P., Du, W., Lx, P., Li, Y., Wu, Z., & Zhu, P. (2018). [Association between platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with disease activity in Takayasu arteritis patients]. *Chinese Journal of Cardiology*, 46(9), 713-718. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.008>
25. Pan, L., Du, J., Li, T., & Liao, H. (2017). Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with disease activity in patients with Takayasu's arteritis: a case-control study. *BMJ Open*, 7(4), e014451. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014451>

26. Li, Z. B., Zheng, Z. P., Du, W., Lx, P., Li, Y., Wu, Z., & Zhu, P. (2018b). [Association between platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with disease activity in Takayasu arteritis patients]. *Chinese Journal of Cardiology*, *46*(9), 713-718. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.008>
27. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; *352*(10):1011-23.
28. León-Aliz E, Moreno-Martínez FL, Pérez-Fernández GA, Vega-Fleites LF, Rabassa-López-Calleja MA. Índice leuco-glucémico como marcador pronóstico de la evolución intrahospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST. *Clin Investig Arterioscler* *26*(4):168–75.
29. Park B, Jung DH, Lee HS, Lee YJ. Triglyceride to HDL-cholesterol ratio and the incident risk of ischemic heart disease among Koreans without diabetes: A longitudinal study using National Health Insurance data. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021;8:716698.
30. Kumar, D., Misra, D. P., Rawat, A., Dubey, D., Khetrpal, C. L., Bacon, P. A., Misra, R., & Kumar, D. (2015). NMR-Based Serum Metabolomics Discriminates Takayasu Arteritis from Healthy Individuals: A Proof-of-Principle Study. *Journal of Proteome Research*, *14*(8), 3372-3381. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00422>
31. Chen, S., Luan, H., He, J., Wang, Y., Zeng, X., Li, Y., & Yuan, H. (2020b). The relationships of serum homocysteine levels and traditional lipid

indicators with disease activity and coronary artery involvement in Takayasu arteritis. *Immunologic Research*. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09157-1>

32. De Aguiar, M. F., Torquato, H., Salu, B. R., Oliveira, A. C. D., Oliva, M. L. V., Paredes-Gamero, E. J., Abdulahad, W. H., Brouwer, E., & De Souza, A. W. S. (2023). Monocyte subsets and monocyte-related chemokines in Takayasu arteritis. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29369-3>

33. Chen Y, Chen Y, Zhao L, He H, Wei L, Lai W, et al. Albumin/globulin ratio as yin-yang in rheumatoid arthritis and its correlation to inflamm-aging cytokines. *J Inflamm Res* [Internet]. 2021;14:5501.

34. Goksuluk D, Korkmaz S, Zararsiz G, Karaagaoglu AE. easyROC: An Interactive Web-tool for ROC Curve Analysis Using R Language Environment. *The R journal*. 2016; 8(2):213-30.

18. ANEXOS

ANEXO 1. ITAS2010. Indian Takayasu's Activity Score

ITAS2010 – Indian Takayasu's Arteritis Activity Score. Spanish version	
Marque la casilla solo si la alteración está presente y es nueva o empeoró en los últimos 3 meses (3/12). Marque la casilla solo si la alteración se atribuye actualmente a la vasculitis activa.	Nombre: Nombre de la unidad: Fecha: Investigador:

	PRESENTE		PRESENTE
1. CONSTITUCIONALES		4. RENAL	
Ninguna <input type="checkbox"/>		Ninguna <input type="checkbox"/>	
Malestar general/Pérdida de peso > 2kg <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Hipertensión diastólica (>90 mmHg) <input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mialgia/Artralgia/Artritis <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Hipertensión sistólica (>140 mmHg) <input type="radio"/>	
Cefalea <input type="radio"/>			
2. ABDOMEN		5. SISTEMA NERVIOSO	
Ninguna <input type="checkbox"/>		Ninguna <input type="checkbox"/>	
Dolor abdominal severo/grave <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Evento Vascular Cerebral <input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. SISTEMA GENITOURINARIO		Convulsiones (NO hipertensivas) <input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ninguna <input type="checkbox"/>		Sincope <input type="radio"/>	
Abortos <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Vertigo/mareos <input type="radio"/>	
6. SISTEMA CARDIOVASCULAR		6a. Soplos	
Ninguna <input type="checkbox"/>		Derecha	Izquierda
Soplos (ver 6a) <input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Carótida <input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Subclavia <input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Renal <input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Desigualdad o asimetría del pulso (Ver 6b) <input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	6b. Desigualdad o asimetría en los pulsos o la presión arterial	
		Presente <input type="radio"/>	
Nueva pérdida de pulsos (Ver 6c) <input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	6c. Ausencia del pulso	
Claudicación (ver 6d) <input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Derecha	Izquierda
Carotidinia <input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Carótida <input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Subclavia <input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Braquial <input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Radial <input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Femoral <input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Popliteo <input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Dorsal del pie (pedio) <input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Insuficiencia valvular aórtica <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	6d. Claudicación	
Infarto de miocardio / angina <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Brazo <input type="radio"/>	
Cardiomiopatía / Insuficiencia cardíaca <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Pierna <input type="radio"/>	

Otras alteraciones de la vasculitis: _____

Evaluación Global del Médico

VSG: _____ mm/h PCR: _____ mg/dl

Activa Recurrente o persistente Inactiva

Puntuación de los ítems = 0 = 1 = 2

Estudio nuevo de imagen Si / No

Puntuación ITAS2010: Sumar las puntuaciones de los ítems. En el sistema cardiovascular, si tanto el círculo encuadrado como el círculo están marcados, sume ambos (consulte el glosario).

Especificar: _____

Puntuación ITAS.A incluyendo los reactantes de fase aguda.

Para VSG, puntúe el ITAS más: 0 para <20; 1 para VSG 21-39; 2 para VSG 40-59; y 3 para VSG > 60 mm/h

Para PCR, puntúe el ITAS más: 0 para PCR <5; 1 para PCR 6-10; 2 para PCR 11-20; y 3 para PCR > 20 mg/dl

ITAS2010 form. M.R Sivakumar, R.Misra, D.Danda & P.A.Bacon - Mar'10
 ITAS.A form - ibid Oct 2012

Glosario complementario de los términos utilizados en ITAS2010 e ITAS.A

Finalidad de la evaluación y puntuación del ITAS

El propósito de ITAS2010 es capturar las manifestaciones relacionadas con la arteritis de Takayasu (AT) que son atribuibles a la actividad de la arteritis de Takayasu durante los últimos 3 meses. Las características de la enfermedad solo se puntúan si son atribuibles a la vasculitis, después de excluir otras causas como infección. El ITAS2010 captura la actividad clínica, incluye a los reactantes de fase aguda y las alteraciones documentadas en los estudios de imagen, aunque en general las modalidades de imagen se realizan con menos frecuencia y no a los 3 meses. Al puntuar las características del Sistema cardiovascular como la pérdida de pulsos, se debe tener en cuenta cualquier imagen realizada antes del análisis.

Cualquier característica no incluida que el médico considere atribuible a la AT, debido a la actividad actual de la enfermedad o que requiera tratamiento inmunosupresor, puede registrarse en el cuadro "otras alteraciones de la vasculitis". Las características persistentes presentes por más de 3 meses, que se consideren el resultado final de la inflamación o de las complicaciones del tratamiento y que no son susceptibles de revertirse con el tratamiento médico, deben excluirse.

Instrucciones para completar el formulario.

Complete el nombre del paciente y el número de unidad (o detalles de identificación del hospital/clínica). Luego, el formulario debe estar firmado (nombre y firma).

Glosario de términos

1. Constitucionales

- a) Malestar: un estado de malestar o de fatiga fácil. En la AT puede deberse a una inflamación sistémica.
- b) Pérdida de peso: pérdida inexplicable de >2 kg. Excluya el adelgazamiento intencional y otras afecciones como diabetes mellitus, tuberculosis, VIH, malignidad, etc.
- c) Mialgia: molestias y dolores musculares generalizados, debidos a inflamación sistémica. No confundir con el dolor por claudicación, que empeora con la actividad física de un grupo seleccionado de músculos.
- d) Artralgia: dolores articulares.
- e) Artritis: inflamación de las articulaciones con hinchazón y sensibilidad, a menudo con eritema y calor asociados en la piel, con o sin restricción de movimiento.
- f) Fiebre: temperatura documentada $\geq 38^{\circ}$ C.
- g) Cefalea: cefalea persistente, nueva o inusual. En AT suele asociarse a hipertensión.

2. Abdomen

- a) Dolor abdominal severo: dolor que se presenta como una emergencia con características de isquemia intestinal (angina intestinal), que se confirma mejor por medio de los estudios de imagen o cirugía. Se deben excluir otras causas que dan lugar a dolor abdominal severo, como la úlcera péptica, enfermedad hepática o de la vesícula biliar, pancreatitis, colelitiasis, litos en vejiga, riñones o en el sistema urinario, peritonitis, apendicitis, colitis y pólipos.

3. Genitourinario

- a) Abortos: pérdida fetal espontánea dentro de las 12 semanas, no atribuida a la genética, infecciones maternas, anticuerpos como el anticoagulante lúpico o cualquier otra afección materna.

4. Renal

- a) Hipertensión: presión arterial diastólica >90 o sistólica >140 mmHg medida en el momento del examen. Si un médico ha observado que el paciente es hipertenso por primera vez dentro de los 3 meses y está en tratamiento antihipertensivo, se debe calificar la hipertensión como nueva, incluso si la presión arterial ya está controlada.

5. Neurológico

- b) Evento vascular cerebral: accidente cerebrovascular que produce signos neurológicos focales. Se deben considerar otras causas como la aterosclerosis.
- c) Convulsiones: movimientos clónicos y tónicos característicos, a menudo asociados con cambios de comportamiento, debido a descargas eléctricas paroxísticas en el cerebro.
- d) Síncope: pérdida temporal y súbita del conocimiento, en ausencia de trauma, intoxicación, etc. A menudo asociada con caídas inexplicables.
- e) Vértigo/mareo: episodios de sensación de desequilibrio, dificultad para mantenerse en pie o sensación de dar vueltas sin causas externas.

6. Sistema cardiovascular. El sistema CV presenta la mayor parte de las alteraciones de la AT y cinco ítems se ponderan para obtener una puntuación de 2. Cuatro de ellos llevan al observador a documentar el grado de afectación. Todos los sitios potenciales necesitan ser examinados en cada evaluación y las imágenes como tomografía o angioresonancia magnética realizadas antes de la evaluación deben tenerse en cuenta para mostrar la pérdida del pulso.

- a) Soplos: Sonidos audibles de un lado a otro sobre las arterias. Si está presente, marque la casilla del ítem 6 y también documente que arterias están involucradas

en las casillas apropiadas del ítem 6a. Es fundamental auscultar bilateralmente las arterias carótidas, subclavias y renales.

- b) Desigualdad o asimetría en los pulsos o en la presión arterial: pulso débil en un lado en comparación con el mismo pulso en la extremidad opuesta. Confirme mediante la medición de la presión arterial y si la presión sistólica difiere en >10 mmHg entre las 2 extremidades, marque la casilla 6b.
- c) Nueva pérdida de pulsos: ausencia de pulso observado previamente. Marque el cuadrado y luego registre las pérdidas específicas en el ítem 6c.
- d) Claudicación: dolor en los músculos de las extremidades durante los movimientos o la actividad. Marque la casilla y muévase a 6d para registrar el sitio de claudicación en el brazo o la pierna. Los síntomas del tipo del “síndrome del robo de la subclavia” relacionados con el ejercicio también pueden registrarse como claudicación.
- e) Carotidinia: sensibilidad o dolor durante la palpación de las arterias carótidas.
- f) Insuficiencia valvular aórtica: Presencia de fuga de la válvula aórtica detectada clínicamente o por ecocardiografía.
- g) Dolor cardíaco isquémico: Presencia de angina precipitado por las comidas o el esfuerzo, que se alivia con el reposo o los nitratos.
- h) Infarto de miocardio: cuadro clínico típico de dolor severo en el pecho/brazo apoyado por electrocardiograma y cambios enzimáticos. Es importante la documentación del cardiólogo o de los médicos.

7. Otras alteraciones de la vasculitis

Cualquier ítem que no esté incluido anteriormente pero que el médico considere que se debe a una enfermedad activa en el caso de que se esté examinando AT.

8. Medidas de laboratorio no específicas de inflamación

VSG: medida por el método Westergren.

PCR: proteína C reactiva convencional medida por medio de algún método cuantitativo.

9. Evaluación global del médico: evaluación de los médicos del estado general de la actividad actual de la enfermedad en este paciente. Encierre en un círculo o subraye una de las tres categorías: A enfermedad activa; B enfermedad recurrente o persistente; C enfermedad inactiva.

10. Nuevas imágenes. Si se realizó en los últimos 3 meses, documente cualquier cambio con respecto a las imágenes anteriores, en particular el estrechamiento o la oclusión de los vasos sanguíneos, además de cualquier cambio en el vaso.

Cálculo de ITAS2010: Sumar todas las puntuaciones. Tenga en cuenta que 5 ítems del sistema cardiovascular, junto con la hipertensión diastólica y el accidente cerebrovascular se ponderan con una puntuación de 2. Todos los demás ítems tienen una calificación de 1 punto. En el sistema cardiovascular, si tanto el círculo encuadrado como el círculo están marcados, sume ambos. Por ejemplo, un paciente con una nueva pérdida del pulso (2 puntos) observada en las arterias carótida derecha (1 punto), subclavia derecha (1 punto) y braquial izquierda (1 punto) tendrá una puntuación de 5 para esta sección.

Cálculo de ITAS.A. Calcule el puntaje del ITAS2010 y agregue la puntuación para los reactantes de fase aguda de la siguiente manera:

- 1) ITAS –VSG. Sume 0 si la VSG es ≤ 20 ; 1 para el valor de la VSG entre 21 y 39; 2 si el valor de la VSG está entre 40 y 59; y 3 si el valor de la VSG es ≥ 60 mm/hr, por el método Westergren.
- 2) ITAS-PCR. Sume 0 si el valor de la PCR <5 ; 1 si el valor de la PCR esta entre 6 y 10; 2 si el valor de la PCR está entre 11 y 20: y 3 si el valor de la PCR es >20 mg/dL.

ANEXO 2. Carta de excepción de consentimiento informado (anverso).



Fecha: 16 de enero de 2023

SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicitó al Comité de Ética en Investigación de **Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XX IMSS** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "**VALIDACIÓN DE UNA ESCALA PARACLÍNICA DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTERITIS DE TAKAYASU.**" es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Edad.
- b) Género.
- c) Tiempo de diagnóstico.
- d) Reporte de paraclínicos (biometría hemática, química sanguínea, perfil hepático, angi resonancia y valoración ITAS 2010).
- e) Tratamiento inmunosupresor.



ANEXO 2. Carta de excepción de consentimiento informado (reverso).



MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como modificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardar, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo de cuyo propósito es producto tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente.

Dr. José Antonio Cerezo García
Residente de primer año de reumatología.

Dr. Mario Pérez Cristóbal
Investigador(a) Responsable.



ANEXO 3. Carta de no inconveniencia.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Carta de no inconveniencia

**UMAE Hospital de Especialidades
Bernardo Sepúlveda Gutiérrez
Centro Médico Nacional Siglo XXI**

Fecha: 29 de marzo de 2023

Comité Local de Investigación en Salud
Comité de Ética en Investigación
Presente:

En mi carácter de encargada de la Dirección General de la UMAE Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, declaro que no tengo inconveniente en que se lleve a cabo en esta Unidad, el protocolo de investigación con título: "Validación de una escala paraclínica de actividad de la enfermedad en pacientes con arteritis de Takayasu" que será realizado por el Dr. José Antonio Cerezo García como Investigador Responsable, y por el Dr. Mario Pérez Cristóbal como tutor principal; siendo un estudio observacional analítico, retrospectivo y retrolectivo en el servicio de Reumatología; que en caso de que sea aprobado por ambos Comités de Evaluación, estudio no requiere recursos financieros.

Sin otro particular, reciba con el presente un saludo cordial.

Atentamente

Dra. Natividad Neri Muñoz
Encargada de la Dirección

Vo Bo.