

# Enfermedad de Takayasu. Avances en Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento

CRISTIÁN LABARCA SOLAR

## Takayasu Disease. Advances in Pathophysiology, diagnosis and Treatment

### Summary

*Vasculitis are a group of heterogeneous diseases characterized by inflammation of vascular territories and a systemic compromise. Currently we organize the vasculitis syndromes by the size of the affected-vessel (large, medium and small vessel vasculitis). Takayasu disease (TAK) is a type of large-vessel vasculitis. In the pathogenesis of the disease is very important the participation of the dendritic cell in the vascular adventitia and the secondary activation of lymphocytes, specially with responses TH1 and TH17. The aorta and its branches are the most frequently vessels affected. The diagnose of TAK is based in clinical characteristics (vascular claudication, pulse assimetry, arterial pressure assimetry), basic laboratory (ESR and CRP) and images. There is not a good score to evaluate activity of the disease. The images studies are very important in the follow up of these patients. New image studies as PET CT could help in the evaluation of activity.*

*Corticosteroids continue to be the mainstay in the treatment of the patients and there is few evidence of the utility of sparing-corticosteroids drugs . Biological drugs may be in the future a great alternative with very good results in preliminary studies.*

*Vascular interventions are often needed in patients with TAK. Vascular surgery have a good outcomes compared to endovascular procedures. The moment of vascular intervention must be choosed with care because the outcomes are better when the disease is inactive .*

**Keywords:** Takayasu arteritis, vasculitis, treatment.

### Resumen

*Las vasculitis son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizados por inflamación vascular y compromiso sistémico. Actualmente los síndromes vasculíticos se organizan de acuerdo al tamaño de los vasos afectados (vasculitis de vaso grande, medianos y pequeños). La enfermedad de Takayasu es un tipo de vasculitis de vaso grande. En la patogénesis de la enfermedad es muy importante la participación de las células dendríticas en la adventicia vascular y en la activación secundaria de poblaciones linfocitarias con respuestas fundamentalmente de tipo TH1 y TH2. El diagnóstico de Takayasu está basado en características clínicas (claudicación vascular, asimetría de pulsos, asimetría de presión arterial), laboratorio básico (VHS y proteína C reactiva) y estudios de imágenes. En la actualidad no existe un*

Unidad de Reumatología, Clínica Alemana de Santiago, Servicio de Medicina Interna, Hospital Padre Hurtado.

*buen sistema de score para evaluar la actividad de la enfermedad. Los estudios de imágenes son muy importantes en el seguimiento de la enfermedad. Nuevos estudios radiológicos como el PET-CT podrían ayudar en la evaluación de actividad.*

*Los corticoides continúan siendo el tratamiento más importante. Las drogas ahorradoras de esteroides pueden ser utilizadas pero con poca evidencia de efectividad. Las drogas biológicas han probado buena respuesta en estudios preliminares.*

*Las intervenciones vasculares son frecuentemente requeridas en pacientes con Takayasu. Los procedimientos de cirugía vascular han demostrado mejores resultados que las intervenciones endovasculares. Los resultados de las intervenciones vasculares son mejores cuando el procedimiento se realiza con enfermedad inactiva.*

**Palabras clave:** *Enfermedad de Takayasu, vasculitis, tratamiento.*

Las vasculitis corresponden a un grupo heterogéneo de patologías que tienen en común la presencia de inflamación vascular con desarrollo de manifestaciones inflamatorias e isquémicas.

Dado que estas características generales incluyen un gran número de entidades, la clasificación de este grupo no ha sido fácil. Los consensos de Chapel Hill han representado un gran avance en la clasificación de los síndromes vasculíticos. En esta clasificación se divide a las vasculitis de acuerdo al tamaño del vaso fundamentalmente afectado, planteando definiciones para los principales síndromes. En la última actualización de este consenso se ha intentado mejorar las definiciones cambiando nombres históricos (por ejemplo, granulomatosis de Wegener) por denominaciones que destacan elementos histopatológicos diferenciadores. Es importante considerar que el hecho que un síndrome vasculítico afecte, digamos, de manera más importante vasos grandes, no quiere decir que no pueda haber compromiso de vasos de otros tamaños. <sup>(1)</sup> Hay que recordar, por ejemplo, que la enfermedad de Takayasu fue descrita por el oftalmólogo japonés Mikito Takayasu, quien describió la enfermedad observando alteraciones en vasos pequeños de la retina.

De acuerdo al consenso de Chapel Hill 2012, la enfermedad de Takayasu se define como “una arteritis, muchas veces granulomatosa, que predominantemente afecta la aorta y sus ramas principales. El inicio de la enfermedad ocurre antes de la edad de 50 años, lo cual es su mayor distinción con la arteritis de células gigantes“. En relación a la mantención del epónimo “Enfermedad de Takayasu”, hubo una gran discusión por el grupo de estudio, considerándose nombres alternativos como “aortitis/arteritis granulomatosa de inicio temprano”; sin embar-

go, no se alcanzó acuerdo, por lo cual se decide mantener su nombre tradicional. <sup>(1)</sup>

## PATOGÉNESIS

El conocimiento de la patogénesis de las vasculitis ha presentado un gran avance en estas últimas décadas. En el grupo de las vasculitis de vaso grande la mayoría de los estudios se han realizado en arteritis de células gigantes y no directamente en enfermedad de Takayasu. Esto último es debido a que en arteritis de células gigantes la posibilidad de obtener muestras histológicas es de mayor facilidad que en enfermedad de Takayasu, en la cual las pocas muestras histológicas de que se dispone son en relación a procedimientos quirúrgicos. <sup>(2)</sup>

En el origen de la enfermedad de Takayasu pueden influir tanto factores genéticos como del ambiente. <sup>(3)</sup>

La pared de las grandes arterias es una estructura compleja compuesta por tres áreas: una adventicia, una capa media y una capa interna. Esta estructura es irrigada por pequeños vasos sanguíneos ubicados en la adventicia vascular, el vasa vasorum. La pared arterial constituye un “santuario inmunológico”, tal como lo es el ojo o los testículos, lo cual permite mantener la indemnidad de estas estructuras. En las vasculitis de vaso grande se pierde esta tolerancia inmunológica, produciéndose una inflamación panarterial, distorsión de la arquitectura y obstrucción.

La inflamación vascular, a diferencia de otras vasculitis, como las asociadas a ANCA, se inicia a nivel de la adventicia vascular. Dentro de la adventicia se ha identificado un grupo de células dendríticas que serían residentes permanentes de esta área. Estas células, una vez

establecidas en la adventicia, tienen la particularidad de no recircular una vez que han sido activadas, lo cual las diferencia de otras células de este tipo que al estar activas migran a los ganglios linfáticos regionales. Estas células son fundamentales en el inicio de la reacción inflamatoria en esta clase de vasculitis. Las células dendríticas son activadas por un “antígeno”, el cual no es conocido en la actualidad. Estas células activadas son capaces de estimular una reacción inflamatoria linfocitaria. Los linfocitos activados migran a la media vascular, donde despliegan fundamentalmente respuestas de tipo TH1 y TH17. Cada uno de estos tipos de linfocitos es capaz de producir una respuesta de citoquinas características, especialmente interferón gama (respuesta TH1) e interleucina 17 (TH17). Las citoquinas generadas son capaces de estimular diferentes tipos celulares, como células de estirpe monocito-macrófago, formación de células gigantes, y mediante la generación de factores de crecimiento se estimula la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, que pueden migrar a la adventicia vascular, explicando el engrosamiento intimal característico de estas vasculitis. La generación de enzimas proteolíticas puede

producir degradación de la capa de elástica media, con destrucción vascular y formación de aneurismas. <sup>(2)</sup>

Las respuestas de tipo TH1 y TH17 son muy importantes cuando se evalúa la respuesta a los glucocorticoides, que constituyen la principal alternativa terapéutica en la actualidad. Se ha determinado que la respuesta linfocitaria de tipo TH17 es altamente sensible a la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides, no así la respuesta de tipo TH1. Esto explicaría que, a pesar de la rápida respuesta inicial al uso de corticoides, persista actividad inflamatoria subclínica con posibilidad de mantenerse el daño sobre la estructura vascular, a pesar de una buena respuesta clínica. <sup>(2)</sup>

### CUADRO CLÍNICO

Hasta el día de hoy el diagnóstico de enfermedad de Takayasu se realiza utilizando los criterios de la American College of Rheumatology (ACR) publicados en el año 1990. La presencia de tres o más criterios positivos tiene una sensibilidad de 91% y una especificidad de 98% en el diagnóstico de la enfermedad <sup>(4)</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1 : Criterios ACR para el Diagnóstico de Enfermedad de Takayasu**

1. Edad de inicio < 40 años : Desarrollo de síntomas y hallazgos relacionados a enfermedad de Takayasu en menores de 40 años.

---

2. Claudicación de extremidades: Desarrollo y empeoramiento de fatiga y discomfort en músculos de  $\geq 1$  extremidad mientras se encuentra en uso, especialmente en extremidades superiores.

---

3. Disminución de pulsos de arteria braquial: Disminución de pulsos en una o ambas arterias braquiales.

---

4. Diferencias de presión arterial >10 mmHg: Diferencias de presión >10 mm Hg en presión arterial sistólica en ambos brazos.

---

5. Soplos sobre la arteria subclavia o aorta: Sopro audible en la auscultación sobre una o ambas arterias subclavias o aorta abdominal.

---

6. Arteriografía anormal: Estenosis arteriográfica u oclusión de la aorta, sus ramas primarias, arterias principales de las extremidades superiores e inferiores no debidas a enfermedad ateromatosa, displasia fibromuscular u otras causas; cambios usualmente focales o segmentarios.

La presencia de >3 criterios es consistente con el diagnóstico de enfermedad de Takayasu, con una sensibilidad de 91% y una especificidad de 98%

La distribución geográfica de la enfermedad hace pensar en qué factores genéticos son importantes en el desarrollo de la enfermedad. La enfermedad de Takayasu es más frecuente en Asia, aunque la distribución de la enfermedad es mundial.

En una serie clínica de 126 pacientes con enfermedad de Takayasu tratados en la Clínica Mayo, Rochester, Minnesota, el sexo femenino fue el más frecuente (91%), la edad promedio de inicio de los síntomas fue 29,2 (20,5-34,5) años, la edad de diagnóstico fue 31,5 (22,9-39,8) años y el tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico de la enfermedad fue 17,5 (7,0-41,8) meses. <sup>(5)</sup> En esta misma serie, 95% de los pacientes tuvieron menos de 40 años al momento del diagnóstico, 88% presentaron asimetría de pulsos a nivel de extremidades inferiores, 81% tuvieron asimetría en la toma de presión en ambos brazos y soplos audibles fueron encontrados en 81% de los casos. En relación a los exámenes de imagen vascular, las alteraciones arteriográficas compatibles con la enfermedad fueron encontradas en 98% de los pacientes. Uno de los puntos a destacar en esta serie es el hecho que existe un importante retraso entre el momento de inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad, periodo en el cual se acumula daño vascular que no es posible revertir con un tratamiento adecuado. <sup>(5)</sup>

En otra serie de pacientes con enfermedad de Takayasu, los síntomas asociados con compromiso vascular (soplos carotídeos, claudicación, asimetría de pulsos, asimetría de presión arterial, carotidinia, etc.) estuvieron presentes en el 100% de los pacientes, y los síntomas asociados a compromiso del sistema nervioso central (mareos, alteraciones visuales, accidente vascular, trastorno isquémico transitorio) se observaron en 57% de los pacientes. Los síntomas musculoesqueléticos (artralgias, artritis, mialgias) estuvieron presentes en el 53% de los pacientes y los síntomas constitucionales (compromiso del estado general, fiebre, baja de peso, sudoración nocturna) en 43% de los casos. <sup>(6)</sup>

Las arterias afectadas con mayor frecuencia son la aorta, las arterias subclavias, carótidas, arterias vertebrales, arterias renales y mesentéricas. Es importante destacar que también es frecuente el compromiso de las arterias coronarias. Se ha descrito que la frecuencia de compromiso de estas arterias en pacientes con Takayasu fluctúa entre 10% a 30% de los pacientes. El compromiso de las coronarias puede presentarse como estenosis u

oclusión a nivel del ostium coronario o segmentos proximales de las coronarias, arteritis coronaria focal o difusa o aneurismas coronarios. <sup>(7)</sup>

## EVOLUCIÓN

La enfermedad de Takayasu es una enfermedad inflamatoria vascular crónica en cuya evolución destaca la presencia de recaídas frecuentes y acumulación progresiva de daño vascular. En una serie norteamericana de 75 pacientes con enfermedad de Takayasu, 28% logra remisión sostenida de la enfermedad con dosis de prednisona menores a 10 mg, 17% logra mantener remisión al suspender la prednisona y una recaída de la enfermedad se presentó en 96% de los pacientes que habían logrado una remisión sostenida. <sup>(8)</sup> Este mismo comportamiento se observó en la serie de la Clínica Mayo. <sup>(5)</sup> Además, en esta misma serie se describe que los pacientes con enfermedad de Takayasu presentan una menor sobrevida al ser comparada con población general. <sup>(5)</sup> Este comportamiento de periodos de remisión asociados con periodos de actividad está asociado con el desarrollo de lesiones vasculares secuelas no reversibles que influyen en la sobrevida final de los pacientes.

## DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

En el manejo de pacientes con enfermedad de Takayasu, uno de los puntos difíciles de determinar es si la enfermedad se encuentra activa o inactiva. Los síntomas de la enfermedad no siempre están asociadas a cambios en los exámenes de laboratorio. Además, no existe una correlación directa entre los hallazgos de los exámenes de imagen con los resultados de laboratorio.

Los criterios NIH publicados en el año 1994 constituyen los criterios de actividad más frecuentemente utilizados en los estudios clínicos (Tabla 2). En la descripción inicial de estos criterios de actividad se siguieron 60 pacientes con Takayasu. En los casos en que se dispuso de histología, sólo uno de cuatro casos con biopsia compatible con enfermedad activa presentó niveles de VHS elevados. En esta serie la VHS no se correlacionó directamente con la actividad histológica de la enfermedad. <sup>(6)</sup>

Esta dificultad para determinar la actividad ha llevado al desarrollo de nuevas estrategias. El "Indian Takayasu activity score" (ITAS) es un nuevo método de evaluación

de la actividad. Está compuesto por 44 ítems, 33 ítems referidos al sistema cardiovascular. Esta nueva escala ha tenido validación en estudios de seguimiento. Sin embargo, no se ha demostrado que exista una buena correlación entre el score obtenido y la evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico. <sup>(9)</sup>

En este momento no disponemos de una score adecuado para determinar actividad. Lo que es cierto es que para saber si la enfermedad está activa o no hay que considerar tanto los síntomas del paciente como los exámenes de laboratorio y los exámenes de imagen.

**Tabla 2 : Criterios NIH para evaluación de actividad en enfermedad de Takayasu**

1. Manifestaciones sistémicas

2. VHS o proteína C reactiva elevadas.

3. Síntomas de isquemia vascular

4. Características angiográficas típicas.

Se considera la enfermedad activa cuando están presentes dos o más criterios.

## ESTUDIOS DE IMAGEN

**Angiografía:** Permite una adecuada evaluación de los cambios a nivel del lumen de los vasos sanguíneos. Sin embargo, no permite estudiar los cambios a nivel de la pared arterial. Es un método de radiología intervencional, por lo cual requiere un profesional entrenado, el uso de medios de contraste y además está asociado a complicaciones en el sitio de punción. Al ser un procedimiento invasivo, no es útil para el seguimiento por imágenes de la evolución de la enfermedad. En la actualidad este método está reservado para situaciones en las cuales es necesario conocer con certeza la anatomía del lumen arterial (por ejemplo, evaluación pre-operatoria). <sup>(10)</sup>

**Angio-TAC:** El angio TAC posee una excelente resolución espacial. Tiene la ventaja que permite evaluar la

pared arterial, y la impregnación de contraste de la pared podría asociarse a actividad inflamatoria. Además, ha demostrado ser un método útil para el estudio de lesiones a nivel de las arterias coronarias. Se ha determinado que, para el diagnóstico de Takayasu, el angio TAC tiene una sensibilidad de 95% y una especificidad de 100%. Sirve también en el seguimiento de la enfermedad.

A pesar de ser un método de gran utilidad tanto en el diagnóstico como seguimiento de la enfermedad, hay que considerar complicaciones asociadas a su uso, como la necesidad de uso de medios de contraste yodados y la irradiación generada. <sup>(10)</sup>

**Angio-resonancia:** Buen método para evaluar el lumen vascular y la pared vascular. Puede detectar también la presencia de edema de pared, lo cual podría ser indicativo de actividad inflamatoria. Además, un aumento de la captación de gadolinio podría ser igualmente un indicador de actividad. En una serie de pacientes estudiados con angio-resonancia se observó que 94% de los pacientes con actividad clínica de la enfermedad presentan edema de la pared vascular y un 56% de los pacientes en remisión clínica mantienen la presencia de edema, lo cual va en relación con la idea que la remisión clínica no siempre va asociada con remisión histológica. Sin embargo, su uso está contraindicado en pacientes con falla renal, y la definición de este método no es tan buena para vasos medianos y pequeños. <sup>(10, 11)</sup>

**PET-CT:** Permite la determinación de actividad metabólica de las células inflamatorias utilizando 18FDG. Con este estudio es posible evaluar toda la vasculatura corporal. Raramente ha sido utilizado para el diagnóstico de la enfermedad. Su principal utilidad estaría en el seguimiento, pudiendo ser especialmente útil en el estudio de recaídas. Sin embargo, a pesar de su gran potencial, no se ha demostrado la presencia de una buena correlación entre la captación de 18FDG y parámetros de actividad clínica, biológica y de resonancia magnética. En un meta-análisis de estudios de PET-CT para el diagnóstico de actividad de enfermedad, su sensibilidad fluctuó entre 28% a 100% y su especificidad entre 50% a 100%. Con la información disponible actualmente el PET-CT no se ha establecido como una herramienta estándar en el manejo de pacientes con Takayasu. Sin embargo, es necesaria mayor información para conocer con certeza el real potencial de esta técnica. <sup>(10, 12)</sup>

## TRATAMIENTO

**Corticosteroides:** Es el grupo de fármacos más utilizados en el manejo de pacientes con Takayasu. En enfermedad activa se recomiendan dosis altas de corticoides (1 mg/kg de prednisona o equivalentes). La respuesta a dosis altas de corticoides en general es muy favorable. Se ha demostrado, además, que las recaídas son más frecuentes cuando la dosis de glucocorticoides son reducidas. Por esta razón se podría considerar el uso de “ahorradores de corticoides” desde el inicio del tratamiento. (13, 14)

**Metotrexato:** Es una droga frecuentemente utilizada como ahorrador de corticoides en el manejo de pacientes con Takayasu. Es ampliamente disponible y posee un excelente perfil de efectos adversos. Sin embargo, a pesar de su amplio uso en el manejo de Takayasu, la evidencia que apoya su uso proviene fundamentalmente de series clínicas o reportes de casos. En un estudio realizado en 1994, 16 pacientes fueron tratados con corticoides y metotrexato, 81% logra remisión de la enfermedad y 50% de los pacientes mantiene remisión después de 18 meses de seguimiento. (15)

**Azatioprina:** Es un inmunosupresor que es usado con frecuencia como un ahorrador de esteroides en Takayasu. Al igual que con metotrexato, la evidencia de su efectividad está basado sólo en series clínicas con reducidos números de pacientes o reportes de casos. Una sola investigación en India estudió 65 pacientes tratados con azatioprina en dosis de 2 mg/kg más corticoides por un año. No se observó progreso del daño radiológico y disminuyeron los niveles de reactantes de fase aguda en sangre. Sin embargo, no existe seguimiento a largo plazo de esta serie. (16)

**Ciclofosfamida:** Ha sido utilizada en casos graves de la enfermedad (compromiso miocárdico, vasculitis retiniana). Al igual que con metotrexato y azatioprina, la evidencia de efectividad es bastante limitada. En un estudio prospectivo de siete pacientes refractarios al uso de corticoides fueron tratados con ciclofosfamida oral en dosis de 2 mg/kg. En esta pequeña serie no hubo progreso de la enfermedad en 27,5 meses de seguimiento. (17)

**Micofenolato mofetil:** Es una droga comúnmente

empleada en el manejo de enfermedades autoinmunes. Existen resultados promisorios en Takayasu en algunos estudios. En un estudio abierto, 10 pacientes refractarios a otros tratamientos fueron tratados con micofenolato mofetil por 23 meses, presentando una significativa reducción en los reactantes de fase aguda. En un estudio en India en 21 pacientes con un seguimiento promedio de 9,6 meses, se demostró una mejoría en el score ITAS. (18, 19)

**Terapia anti TNF- $\alpha$ :** El uso de este tipo de terapias es plausible desde el punto de vista fisiopatológico y ha demostrado efectividad en varios estudios. Dentro de este grupo de fármacos la droga más estudiada ha sido el infliximab. No existe experiencia con otras drogas, como golimumab o certolizumab pegol. (20)

En un estudio en 84 pacientes refractarios a tratamiento convencional, 75 pacientes fueron tratados con infliximab, 16 pacientes con etanercept y 5 con adalimumab, siendo un 70% de los pacientes tratados concomitantemente con metotrexato. La mediana de seguimiento en este grupo fue de 24 meses. Un 90% de los pacientes responden al tratamiento, un 40% logra suspender la prednisona y sólo 1/3 de los pacientes requirió un aumento posterior de las dosis de prednisona. (21)

En otro estudio en la Clínica Mayo, 20 pacientes fueron tratados con terapia anti TNF- $\alpha$  con un seguimiento promedio de 54 meses. Un 90% de los pacientes logra remisión de la enfermedad. En el seguimiento no se observó el desarrollo de nuevas lesiones vasculares. En esta serie los resultados fueron mejores que en otros estudios. Una de las diferencias existentes entre este estudio con otras experiencias está dado porque los pacientes fueron tratados de manera más precoz con este tipo de tratamiento. (22) A futuro es probable que el uso de terapia biológica se considere de manera más temprana para evitar el desarrollo de daño vascular irreversible.

**Tocilizumab:** La IL6 es una citoquina secretada fundamentalmente por monocitos y posee importantes acciones proinflamatorias. Se ha demostrado la presencia de interleuquina 6 en muestras de aortas de pacientes con Takayasu. (23) Además, los niveles de interleuquina 6 se pueden encontrar elevados en pacientes con actividad activa. (24) El tocilizumab es una droga biológica que bloquea la acción de interleuquina 6, por lo cual su uso podría ser de gran utilidad en esta enfermedad. La experiencia actual publicada con el uso de esta droga

en pacientes con Takayasu es bastante limitada y está basada en reportes de casos o series clínicas con pocos pacientes. Sin embargo, las respuestas obtenidas en este número limitado de pacientes han sido muy buenas, con porcentajes de respuestas de un 100% y con sólo un 18% de recaídas de la enfermedad. <sup>(20)</sup> Por lo anterior, el tocilizumab es una droga muy promisoriosa en el manejo de pacientes con Takayasu.

**Rituximab:** Los linfocitos B podrían ser importantes en la patogénesis de la enfermedad. En muestras de aortas de pacientes con Takayasu se ha observado infiltración de linfocitos B en la pared vascular. Se ha descrito también la presencia de anticuerpos antiendoteliales. Además, en sangre de pacientes con enfermedad de Takayasu activa es posible encontrar un aumento de plasmablastos. Lo anterior da sustento fisiopatológico a terapias biológicas dirigidas contra linfocitos B.

Hasta el momento la experiencia clínica con el uso de rituximab en pacientes con Takayasu es muy limitada. En los pocos casos estudiados se ha demostrado una alta tasa de respuesta y un aumento de la capacidad de reducir las dosis de prednisona junto con reducir el compromiso vascular en los exámenes de imagen. <sup>(20)</sup>

Hasta hoy la evidencia con rituximab es muy limitada y son necesarios estudios con mayor número de pacientes para evaluar la real efectividad de este fármaco.

**Terapia anti-agregante plaquetaria:** A pesar que se usa de manera frecuente en pacientes con Takayasu, la evidencia clínica en relación a su efectividad es bastante pobre. En un estudio retrospectivo observacional realizado en Brasil en 48 pacientes con Takayasu, un 29,2% de los pacientes presentaron complicaciones isquémicas (accidente vascular, trastorno isquémico transitorio o angina). El grupo de pacientes que presentaron eventos isquémicos usaron significativamente menos agentes anti-agregantes plaquetarios (14,3%) en comparación con aquellos pacientes que no presentaron esos eventos (82,4%). <sup>(25)</sup>

La evidencia en relación a la efectividad de la terapia anti-agregante plaquetaria es muy limitada en la actualidad, a pesar de que es muchas veces recomendada en estos pacientes.

## INTERVENCIONES VASCULARES EN PACIENTES CON TAKAYASU

En la evaluación y seguimiento de los pacientes con Takayasu es muy frecuente requerir intervenciones de revascularización. La indicación de este tipo de procedimientos está dada por el desarrollo de complicaciones isquémicas graves de la enfermedad, como compromiso cerebrovascular, hipertensión renovascular refractaria, compromiso coronario o complicaciones isquémicas mesentéricas.

Uno de los principales problemas cuando se realizan intervenciones vasculares en pacientes con Takayasu es el momento óptimo para la realización del procedimiento. Un estudio retrospectivo de intervenciones vasculares realizados en la Clínica Mayo, Rochester, Minnesota, pacientes con Takayasu e intervenciones vasculares fueron seguidos de manera retrospectiva. En esta serie se demostró que el pronóstico general de las intervenciones vasculares es bueno. Además, el grupo de pacientes que fue sometido a una intervención quirúrgica en el momento que la enfermedad se encontraba inactiva presentó un menor número de requerimiento de cirugías de revisión en comparación con pacientes con enfermedad activa en el momento de la intervención. <sup>(26)</sup> En otra investigación realizada en Francia que estudió 166 intervenciones vasculares en pacientes con Takayasu, el número de complicaciones tardías de la intervención fue mayor en aquellos pacientes que fueron intervenidos cuando sus niveles de VHS y de proteína C reactiva estuvieron elevados. <sup>(27)</sup> En la actualidad existe consenso en que, en el caso de requerirse una intervención vascular, ésta debiera realizarse en un paciente en tratamiento con enfermedad inactiva.

Las técnicas de revascularización endovascular surgieron como un método menos invasivo y más eficiente en el manejo de pacientes con complicaciones isquémicas. Los primeros reportes con el uso de estas técnicas mostraron resultados muy favorables. Sin embargo, en estudios posteriores se ha demostrado que las terapias endovasculares están asociadas a un mayor número de complicaciones y a una mayor tasa de re-estenosis, por lo cual su uso en la actualidad es más limitado. La terapia endovascular debería reservarse para situaciones especiales (por ejemplo, áreas de estenosis localizadas). En el caso de lesiones vasculares largas y altamente fibróticas, la cirugía vascular es el procedimiento de elección. El uso de aspirina o clopidogrel ha sido estudiado como una

estrategia para disminuir las complicaciones asociadas a procedimientos endovasculares. <sup>(13)</sup>

## CONCLUSIONES

La enfermedad de Takayasu es una vasculitis de vaso grande poco frecuente que afecta fundamentalmente a población joven. Tiene una evolución crónica, siendo las recaídas frecuentes. El tratamiento de esta enfermedad es complejo. Se tienen que evaluar en conjunto síntomas, exámenes de laboratorio y exámenes de imagen. En la actualidad aún no disponemos de buenos scores para determinar la actividad de la enfermedad. El desarrollo de nuevas técnicas de imagen como el PET-CT podrían ser de utilidad a futuro para determinar actividad versus remisión. Los corticoides constituyen la principal estrategia de tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, las terapias biológicas han demostrado utilidad, y a futuro su uso precoz podría determinar cambios en la evolución de la enfermedad, especialmente disminuyendo el número de complicaciones vasculares. Finalmente, es muy importante evaluar con mucho cuidado los pacientes que requieren intervenciones de revascularización, reservándolas para aquellos pacientes con enfermedad inactiva.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jennette JC, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1-11.
- Weyand CM & Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat. Rev. Rheumatol* 2013; 9:731-40.
- Renauer PA, et al. Identification of Susceptibility Loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an Intergenic Locus on Chromosome 21q22 in Takayasu Arteritis in a Genome-Wide Association Study. *Arthritis Rheumatol* 2015. Hoboken NJ 67:1361-8.
- Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1129-34.
- Schmidt J, et al. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:822-30.
- Kerr GS, et al. Takayasu arteritis. *Ann. Intern. Med* 1994; 120:919-29.
- Rav-Acha M, Plot, L, Peled N. & Amital H. Coronary involvement in Takayasu's arteritis. *Autoimmun. Rev* 2007; 6:566-71.
- Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM & Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1000-9.
- Misra R, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS 2010). *Rheumatol. Oxf Engl* 2013; 52:1795-801.
- Aydin SZ, Merkel PA & Direskeneli H. Outcome measures for Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27:32-7.
- Tso E, et al. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1634-42.
- Arnaud L, et al. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? *Arthritis Rheum* 2009; 60:1193-200.
- Keser G, Direskeneli H & Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatol. Oxf. Engl* 2014; 53:793-801.
- Maksimowicz-McKinnon K, Clark T M & Hoffman G S. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1000-9.
- Hoffman G S, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994; 37:578-82.
- Valsakumar AK, et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J. Rheumatol* 2003; 30:1793-8.
- Shelhamer JH, et al. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann. Intern. Med* 1985; 103:121-6.
- Shinjo SK, Pereira RMR, Tizziani VAP, Radu AS & Levy-Neto M. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin. Rheumatol* 2007; 26:1871-5.
- Goel R, Danda D, Mathew J & Edwin N. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clin. Rheumatol* 2010; 29:329-32.
- Clifford A & Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. *Curr. Opin. Rheumatol* 2014; 26:7-15.
- Comarmond C, et al. Anti TNF- $\alpha$  in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmun. Rev* 2012; 11:678-84.
- Schmidt J, et al. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term follow-up. *Arthritis Care Res* 2012; 64:1079-83.
- Seko Y, et al. Restricted usage of T-cell receptor Valpha-Vbeta genes in infiltrating cells in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation* 1996; 93:1788-90.
- Park MC, Lee SW, Park YB & Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatol. Oxf. Engl* 2006; 45:545-8.
- de Souza AW, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in Takayasu arteritis. *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc* 2010; 74:1236-41.
- Fields CE, et al. Takayasu's arteritis: operative results and influence of disease activity. *J. Vasc. Surg* 2006; 43:64-71.
- Saadoun D, et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation* 2012; 125:813-9.