

Rendimiento diagnóstico de marcadores bioquímicos para diferenciar vasculitis activas de vasculopatías no inflamatorias

Antonio Iglesias, Carlos Cañas, Octavio Martínez, Cilia Rojas, Jenny Amador, César Jiménez, José Félix Restrepo, Federico Rondón, Alvaro Sánchez, Mario Peña, Rafael Valle

Objetivo: conocer el rendimiento diagnóstico de varios marcadores bioquímicos utilizados para conocer la actividad de vasculitis, en la diferenciación entre vasculitis activa y vasculopatías no inflamatorias (VNI), con evento trombotico isquémico agudo.

Método: se estudiaron 79 sueros (57 de pacientes con vasculitis activa y 22 con VNI), para determinar el factor reumatoideo (FR), la proteína C reactiva (PCR), los anticuerpos anticitoplasmáticos del neutrófilo clásicos (cANCA), la molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM-1), la molécula-1 de adhesión celular vascular (VCAM-1), selectinas E, P y L, interleuquina (IL)-2, IL-4, IL-10 y el interferón gamma (INF- γ). Se realiza el análisis de rendimiento diagnóstico de vasculitis frente a VNI de cada una de las pruebas, basados en el estudio de razones de probabilidad positivas ("Likelihood ratio positivo - LR+).

Resultados: los 57 casos de vasculitis, 19 hombres (33,33%)

y 38 mujeres (66,6%), cumplieron criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), para la clasificación de las vasculitis, y criterios de actividad según el puntaje de actividad de vasculitis de Birmingham (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS). La edad promedio fue de 35,5 años con una desviación estándar de 10,9 años. El factor reumatoideo fue positivo en 13 pacientes con vasculitis (22,8%), y en ningún caso de VNI ($p=0,015$). La PCR fue positiva en 34 pacientes con vasculitis (59,6%) y en nueve casos con VNI (41%) (Chi cuadrado de 2,25; $p = 0,1338$). Los cANCA fueron positivos en nueve casos de vasculitis (15,7%) y en tres (13,6%) VNI (Chi cuadrado de 0,06; $p = 0,8111$). Los LR (+) de las otras pruebas para puntos de corte de sus concentraciones al nivel de percentil 75: para ICAM-1: 7,75, VCAM-1:2, selectina E: 1,8, selectinas P: 1, IL-2: 0,87, IL-4:1,08, IL-10:0,94 e INF-g: 1,08.

Conclusión: la ICAM-1 fue la mejor prueba para diferenciar vasculitis activa de VNI con evento isquémicotrombotico agudo.

Introducción

Las enfermedades vasculares de carácter sistémico constituyen un grupo heterogéneo de procesos clinicopatológicos que afectan los vasos sanguíneos, que pueden ser debidas a una reacción inflamatoria que compromete las paredes de los vasos con necrosis fibrinoide, trombosis y con presencia o no de reacción granulomatosa, condición conocida como vasculitis; o ser secundaria a una lesión diferente del proceso inflamatorio clásico, en el cual se puede presentar un estímulo proliferativo del endotelio, la íntima o la muscular del vaso, con el desarrollo secundario de oclusión o trombosis, condición que denominamos vasculopatía no inflamatoria (VNI); en éstas se

Dres. Antonio Iglesias, Alvaro Sánchez: Profesores Asociados; Dr. Carlos Cañas: Residente de Reumatología; Dra. Cilia Rojas: Profesor Asistente; Dra. Jenny Amador: Estudiante de Bacteriología; Dr. César Jiménez: Residente de Reumatología; Dres. José Félix Restrepo, Federico Rondón: Profesores Asistentes; Dr. Mario Peña: Profesor Emérito y Titular. Unidad de Reumatología; Dr. Octavio Martínez: Profesor Asistente, Unidad de Hematología. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; Dr. Rafael Valle: Reumatólogo, Hospital Militar Central. Santa Fe de Bogotá.

incluyen entre otras la ateroesclerosis, la vasculopatía secundaria a escleroderma o al síndrome antifosfolípido/cofactor.

Las vasculitis se pueden deber a un proceso primario como la arteritis de Takayasu, la poliarteritis nodosa (PAN), la granulomatosis de Wegener (GW), y la enfermedad de Degos, o ser secundaria a una serie de enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoidea (AR), el síndrome de Sjögren primario (SS), la enfermedad mixta del tejido conectivo; a la idiosincrasia ante algunos medicamentos como antibióticos, yoduros, anticonceptivos, etc.: a infecciones como las ocasionadas por la *Pseudomonas aeruginosa*, y los virus de hepatitis B o C; o a diversas neoplasias (1). El daño vascular puede presentarse en vénulas, capilares, arteriolas o arterias de mediano y gran calibre, produciéndose manifestaciones clínicas generales o locales, de acuerdo con los órganos o sistemas comprometidos. También influyen en su presentación clínica la extensión del proceso patológico, la duración y los tratamientos. El reconocimiento de estos elementos, y su confirmación con algunas pruebas paraclínicas que incluyen los estudios histopatológicos, permiten el diagnóstico definitivo de cada una de las entidades. El clínico cuando tiene un diagnóstico definido debe hacer un análisis que le permita valorar el grado de actividad en que se encuentra la enfermedad y consecuentemente definir el tratamiento. Para facilitar este proceso y basándose en los métodos utilizados el LES, se han planteado varias propuestas de criterios de actividad en

vasculitis, como son el índice de daño por vasculitis necrosante sistémica (*Systemic Necrotizing Vasculitis Damage Index, SNVDI*) (2), y el BVAS (3). Estos últimos criterios han sido validados y empiezan a ser recomendados y aplicados. La medición de las sustancias que participan en los procesos inflamatorios y que son solubles en la sangre, se han propuesto también como posibles marcadores de actividad de las vasculitis. En el proceso inflamatorio autoinmune participan entre otros elementos bioquímicos, diversos tipos de anticuerpos, complejos inmunes, moléculas de adhesión, citoquinas y factores de crecimiento, algunos de los cuales son solubles. Los principales marcadores propuestos son: reactantes de fase aguda, moléculas de adhesión, citoquinas, cANCA, anticuerpos anticélula endotelial, (AECAs) marcadores de activación o daño endotelial, linfocitotoxina y factor reumatoideo (FR). Clásicamente los clínicos hemos utilizado los "reactantes de fase aguda" (ejemplo: fibrinógeno, proteína C reactiva - PCR- y haptoglobina). los cuales se aumentan en gran variedad de procesos inflamatorios, infecciosos, neoplásicos o traumáticos. El incremento de la producción de tales proteínas o su expresión en pruebas de laboratorio como la velocidad de sedimentación globular (VSG), a menudo han sido utilizadas como medidores de la actividad de las enfermedades. Tales marcadores tienen el inconveniente de la carencia de especificidad y sensibilidad. Esta situación se encuentra especialmente en las vasculitis, donde la VSG ha presentado discordancia con el gra-

do de actividad en más de 20% de los pacientes con GW (4), y 20 a 48% con polimialgia reumática/arteritis de células gigantes (5-7). Cada vez se informan más casos de polimialgia con VSG normal. También se puede presentar una VSG normal en 14 a 56% de los casos de arteritis de Takayasu (8, 9). Los niveles de cANCA y de FR son específicos, pero tienen el inconveniente de que en muy pocos pacientes son positivos y no son útiles universalmente. Los marcadores más específicos y sensibles parecen ser las moléculas de adhesión solubles, cuyos niveles podrían reflejar mejor el grado de actividad de las vasculitis.

En cuanto a los estudios de los marcadores bioquímicos en las VNI, se han limitado al conocimiento patogénico de dichas enfermedades. Por ejemplo, se acepta la importancia patogénica de ciertas moléculas de adhesión y citoquinas en la génesis de la ateroesclerosis (10-11), y posiblemente en el síndrome antifosfolípido (12). Estos estudios básicamente buscan la expresión de las moléculas a nivel local (13). Menos estudiadas han sido estas moléculas a nivel periférico, aunque se sabe que sus niveles pueden elevarse en casos avanzados y con compromiso agudo o extenso (14).

En muchas ocasiones es difícil diferenciar una vasculitis activa de un fenómeno trombotico isquémico secundario a una VNI. Aplicando los conocimientos antes anotados decidimos realizar el presente estudio con el fin de conocer el rendimiento diagnóstico de diferentes marcadores bioquímicos (en particular algunas moléculas de adhesión

y citoquinas solubles), para diferenciar de vasculitis la VNI en fase activa.

Material y método

Diseño del estudio. Se diseñó un estudio de tipo transversal, con objetivos descriptivos y analíticos. La inclusión de los pacientes en el estudio se realizó mediante criterios de conveniencia, seleccionando pacientes con diagnóstico clínico de vasculitis activa según las normas diagnósticas del ACR (15) para las diferentes entidades nosológicas, y criterios de actividad del BVAS (3). Igualmente se seleccionaron pacientes con sumatoria de eventos clínicos y hallazgos paraclínicos que en forma directa o inferencial hicieran el diagnóstico de VNI, así:

-Aterosclerosis: pacientes hospitalizados con evento isquémico trombótico cerebral, coronario o vascular periférico, documentados por estudios imagenológicos y confirmados con arteriografía.

-Síndrome antifosfolípido primario con evento trombótico agudo, documentado según criterios de Alarcón-Segovia (16). sin criterios de exclusión para síndrome antifosfolípido primario (17).

Esclerosis sistémica progresiva, variedad limitada (CREST) con evento isquémico reciente en dedos.

Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos dependiendo de la etiología inflamatoria (vasculitis - casos), y no inflamatoria (VNI - no casos).

Marcadores bioquímicos de inflamación.

A cada paciente en ambos grupos se le efectuaron determina-

ciones únicas en sangre venosa total de VCAM-1, ICAM-1, selectina E, selectina P, selectina L, IL-2, IL-4, IL-10 e IFN- γ ; empleando reactivos comerciales, y técnicas convencionales. Además, se efectuaron determinaciones cualitativas de cANCA, PCR y FR, dada su connotación biológica como marcador inespecífico de actividad de las vasculitis. El FR y la PCR se determinaron por turbidimetría con reactivos y equipo Behring Turbitimer versión TT3.0. Se consideran positivos niveles por encima de 40 UI/cc para FR y de 0.5 mg/dL para PCR. Los cANCA se determinaron por inmunofluorescencia indirecta, utilizando como sustrato polimorfonucleares (PMN) fijados con etanol, y se clasifican los pacientes según sean positivos o negativos, sin tener en cuenta niveles, dado que nos interesa solamente conocer si se trata de un paciente "cANCA positivo" o no, es decir, si se encuentra bajo los efectos patogénicos del fenómeno autoinmune o no. Las moléculas de adhesión y las citoquinas se determinaron en suero por Elisa de R6D systems, en el cual cada poso contiene un anticuerpo murino monoclonal específico para VCAM-1, ICAM-1, selectina E, selectina P, selectina L, IL-2, IL-4, IL-10 e IFN-g. Se diluyen las muestras, y luego de su incubación se le adiciona el conjugado; posteriormente se aplica el sustrato y por último la solución "stop". Se lee en un lector para microelisa Microlab BP 60 densidad óptica de 450 nm y con una corrección de 600 nm. Se consideran niveles elevados los que tienen una concentración mayor de

los "puntos de corte convencional": 337 ng/mL para ICAM-1, 2103 ng/dL para VCAM-1, 71,8 ng/mL para E-selectina, 113 ng/mL para P-selectina, 1058 ng/mL para L-selectina, 31,2 pg/mL para IL-2, 31,2 pg/mL para IL-4, 7,8 pg/mL para IL-10 y 15,6 pg/mL para IFN-g.

Métodos estadísticos

Se empleó estadística descriptiva para variables numéricas continuas, informándose la media y la desviación estándar. Para la descripción de variables nominales y ordinales se informan porcentajes y frecuencia modal. La correlación de variables dicotómicas entre grupos se realizó mediante Chi cuadrado, empleando la prueba de Fisher exacto o la corrección de Yates si la situación lo ameritaba. Se establecieron cuatro rangos para cada variable numérica continua, tomando como valor superior de cada intervalo, los percentiles 25, 50 y 75, en las diferentes distribuciones. En los casos en que no se contó con una distribución por percentiles se consideraron puntos de corte convencionales dicotómicos para normalidad, o bien a nivel del percentil 50.

La sensibilidad y especificidad de las pruebas de laboratorio como las empleadas en este estudio están determinadas por comparaciones de poblaciones altamente seleccionadas, "idealizadas", en las que la presencia o ausencia de enfermedad se conocen con certeza. En la práctica, sin embargo, cuando una prueba se aplica en condiciones más reales, las variaciones de las características clínicas, severidad de la enfermedad y métodos de ejecución de las pruebas pueden afectar los estimados de

sensibilidad y especificidad de las pruebas. Por esta razón, la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas, no son suficientes para tomar una decisión cuando se está frente a un paciente con un resultado de una prueba. Falta involucrar en él los resultados del examen físico y de otros exámenes que podamos tener. Este complejo de información constituye lo que se llama la probabilidad preprueba de tener la enfermedad. Los LR son la mejor aproximación a la integración de la información en la interpretación de los resultados de pruebas diagnósticas. Este empleo de los likelihood ratio representa su principal ventaja sobre los conceptos de sensibilidad y especificidad cuando se elaboran decisiones clínicas. Por estas razones, la evaluación del rendimiento diagnóstico de las diferentes pruebas que son variables continuas se realizó mediante el cálculo de la razón de probabilidades positivas o LR+, para diferentes intervalos de una misma variable (18).

Para la muestra de 79 pacientes, estimando que la sensibilidad del análisis clínico en la diferenciación diagnóstica de vasculitis y VNI es de 80%, y asumiendo como clínicamente importante una sensibilidad de los diferentes marcadores bioquímicos de inflamación mayor o igual a 60%, el poder del estudio es de 90%, para un error alfa de dos colas de 0,05 (19).

Resultados

Se investigaron 57 pacientes con vasculitis y 22 con VNI. cuya distribución de frecuencias por enfermedad específica, edad y sexo, se muestran en la Tabla 1. La determinación de actividad

del grupo con vasculitis mostró una frecuencia modal del índice BVAS de actividad de 15.

El FR fue positivo en 13 pacientes con vasculitis (22,8%), y negativo en todos los pacientes con VNI, lo cual le da valor significativo para el diagnóstico diferencial. El valor de P de la prueba de Fisher exacto de dos colas fue 0,015. La PCR fue positiva en 34 pacientes con vasculitis (59,6%) y en nueve casos con VNI (41%), y por esto no tiene valor para diferenciar los dos grupos de enfermedad vascular (Chi cuadrado de 2,25 y valor de $p = 0,1338$). Los cANCA fueron positivos en nueve casos de vasculitis (15,7%) y en tres (13,6%) con VNI, sin demostrar tampoco valor en el diagnóstico diferencial (Chi cuadrado de 0,06 y un valor de $p = 0,8111$).

En cuanto a la ICAM-1, utilizando el punto de corte convencional (337 ng/mL), se presentaron títulos anormales en 51 pacientes

(89,5%) con vasculitis y 16 con VNI (72,7%). Un punto de corte de 527 ng/mL determinó una razón de probabilidad positiva. (Tabla 2). La VCAM-1, fue anormalmente alta en 28 pacientes (49%) con vasculitis y en cinco con VNI (22,7%), utilizando el punto de corte convencional (2103 ng/dL). Haciendo dicho corte a nivel de 2651 ng/dL, presentó una razón de probabilidad positiva (Tabla 2). Los niveles de selectina-E utilizando el punto de corte convencional (71,8 ng/mL), fueron anormalmente altos en 31 casos (54,4%) con vasculitis y en siete con VNI (31,8%). Un punto de corte en 111 ng/mL determinó una razón de probabilidad positiva (Tabla 2). Utilizando el punto de corte convencional (113 ng/mL), se presentaron títulos anormales de selectina-P en 22 pacientes (38,6%) con vasculitis y en nueve con VNI (40,9%). Un punto de corte en percentiles 25, 50,75, no demostró una razón de

Enfermedad	Número de casos Promedio y D.E.(+/-)	Edad (años)	Hombres/mujeres
Vasculitis: (n:57)			
LES	19	32,7+/-8,5	4/15
Enfermedad de Buerger	10	37,1+/-8,4	7/3
PAN	9	37,4+/-12,6	3/6
G. de Wegener	4	42,5+/-9,2	2/2
Vasculitis cutánea	4	36+/-16,3	0/4
Arteritis de Takayasu	3	39,6+/-7,4	0/3
Vasculitis primaria	2	36+/-20	0/2
SS	2	31,5+/-4,5	0/2
Poliangiitis microscópica	1	22	1/0
Vasculitis reumatoidea	1	42	0/1
Churg Strauss	1	40	1/0
Enfermedad de Kawasaki	1	24	1/0
Vasculopatía no inflamatoria: (n:22)			
Aterosclerosis	10	52+/-11,3	3/7
Síndrome antifosfolípido	10	35,5+/-8,6	0/10
CREST	2	50,5+/-0,5	0/2

Tabla 1. Distribución del tipo de enfermedad específica, sexo y edades en pacientes con vasculitis y vasculopatía no inflamatoria.

Marcadores bioquímicos en vasculitis

ICAM-1				VCAM-1							
Niveles (ng/ml)	Vasculitis (n:57)	VNI (n:22)	LR(+)	niveles (ng/dl)	vasculitis (n:57)	VNI (n:22)	LR (+)				
120-350	11	9	0,4	84-1075	13	7	0,7				
351-430	13	8	0,6	1076-1550	13	7	0,7				
431-526	15	4	1,4	1551-2650	16	5	1,27				
527-2375	18	1	7,75	2651-7681	15	3	2				
Selectina-E				Selectina-P				Selectina-L			
Niveles (ng/ml)	Vascul (n:57)	VNI (n:22)	LR(+)	Niveles (ng/ml)	Vascul (n:57)	VNI (n:22)	LR(+)	Niveles (ng/ml)	vascul (n:57)	VNI (n:22)	LR (+)
24-56	16	9	0,7	20-90	19	6	1,22	30-580	13	8	0,6
57-70	10	5	0,77	91-110	16	7	0,9	581-1150	11	8	0,52
71-110	17	5	1,3	11-140	8	4	0,77	1151-1600	17	4	1,61
111-300	14	3	1,8	141-280	14	5	1	1601-9400	16	2	3,11

Tabla 2. Razones de probabilidad positiva (Likelihood ratio), de las moléculas de adhesión como prueba diagnóstica de casos de vasculitis activas frente a vasculopatía no inflamatoria con evento tromboticoisquémico agudo

IL-2				IL-4			
Niveles (ng/ml)	vasculitis (n:57)	VNI (n:22)	LR(+)	Niveles (pg/dl)	Vasculitis (n:57)	VNI (n:22)	LR (+)
6,8-10	30	10	1,15	5,7-8,6	29	12	0,9
10,1-20,6	27	12	0,87	8,7-15,3	28	10	1,08
IL-10				INF-γ			
Niveles (pg/ml)	vasculitis (n:57)	VNI (n:22)	LR(+)	Niveles (pg/ml)	Vasculitis (n:57)	VNI (n:22)	LR (+)
2-3,2	30	11	1,04	3,7-6	24	18	0,9
3,3-12,4	27	11	0,94	6,1-45,4	33	4	1,08

Tabla 3. Razones de probabilidad positiva (Likelihood ratio), de diferentes citoquinas como prueba diagnóstica de casos de vasculitis activas frente a vasculopatías no inflamatorias con evento trombotico isquémico agudo.

probabilidad eficiente (Tabla 2). La selectina L estuvo elevada por encima de niveles dados por el corte convencional de 1058 ng/mL, en 35 casos con vasculitis (61,4%) y en siete con VNI (31,8%). Con un punto de corte en 1601 ng/mL la razón de probabilidad se muestra en la Tabla 2.

En cuanto a las citoquinas, no se encontró diferencia significativa entre los niveles presentados por las vasculitis y las VNI, utilizando tanto el punto de corte convencional como a nivel del percentil 50. Las razones de pro-

probabilidad positivas se presentan en la Tabla 3.

Discusión

La participación de diversas moléculas de adhesión, citoquinas y de anticuerpos como los cANCA en el desarrollo de diversas vasculopatías está bien documentada (20-35). La medición de dichas sustancias tanto a nivel local como periférico ha motivado múltiples estudios para el entendimiento fisiopatológico de estas enfermedades. En los últimos años dichas mediciones en sangre se han empezado a

plantear como indicadores de actividad. En el presente estudio se demuestra una utilidad adicional de estos marcadores, que es la diferenciación entre la patología vascular inflamatoria como son las vasculitis en estado de actividad, de la no inflamatoria como son los casos de aterosclerosis, la esclerosis sistémica o el síndrome antifosfolípido con eventos isquemiocotrombóticos agudos. En este sentido, encontramos que marcadores bioquímicos como el factor reumatoideo, la ICAM-1, la VCAM-1 y selectina L sirven para este propósito.

Los niveles de FR pueden ser útiles para medir el grado de actividad de las vasculitis que son positivas para este factor ("vasculitis seropositivas"), limitándose en este sentido su uso en los casos de vasculitis "seronegativas" (36). No obstante esta prueba en el presente trabajo demostró tener utilidad adicional para la diferenciación de vasculitis y VNI. La prevalencia de vasculitis seropositiva fue de 22,8%. La PCR, dada su poca especificidad, pierde valor para conocer el grado de actividad de las vasculitis. Tampoco demostró utilidad en la diferenciación de los dos grupos de patologías que analizamos. En cuanto a los cANCA, presentan una situación parecida a la del FR; se limita para esos casos de vasculitis "ANCA positivas". Estos anticuerpos han mostrado utilidad como marcadores de actividad en GW, y sus títulos se correlacionan con el grado de compromiso, siendo muy sensible para indicar el compromiso renal (37). Se ha informado, por ejemplo, que sus títulos descienden rápidamente la respuesta al

tratamiento con ciclofosfamida, y su presencia puede indicarnos la necesidad de utilizar el medicamento (38). Igualmente los cANCA's han servido de índice de actividad en poliangiítis microscópica, Churg-Strauss y vasculitis inducidas por medicamentos (39). Sin embargo, cuando nosotros intentamos diferenciar las vasculitis de las VNI no mostraron valor diagnóstico.

En la literatura médica existen muchas referencias en cuanto a la utilización de moléculas de adhesión para definir grado de actividad de vasculitis. La selectina-E se incrementa a nivel sanguíneo en casos de PAN (40), enfermedad de Kawasaki (41), y arteritis de células gigantes fase activa (42), sin encontrarse correlación con actividad en GW (43), vasculitis reumatoidea (44) y vasculitis lúpica (45). En nuestro estudio la encontramos elevada significativamente tanto en las vasculitis como las VNI, y sin valor para la diferenciación entre los dos grupos. Las selectinas P y L han sido menos estudiadas como indicadores de actividad; sin embargo, las hemos incluido en nuestro estudio, siendo la selectina-L la única que sirvió para la diferenciación entre vasculitis y vasculopatía no inflamatoria (LR (+) de 3.11), para un punto de corte de 1601 ng/mL.

Las ICAM-1 y VCAM-1 han demostrado valor en la evaluación de la actividad de la GW (46-48); sin embargo, en un estudio no se encontró correlación con la VCAM-1 (47). La VCAM-1 parece ser buen parámetro de actividad en pacientes con LES, mas no la ICAM-1(45). Los niveles de ICAM-1 se elevan en vasculitis reumatoidea (44, 49). En el presente estudio la ICAM-1 demos-

tró ser el marcador más importante para la diferenciación entre vasculitis y VNI, con una razón de probabilidad buena a favor de las vasculitis, cuando utilizamos niveles de referencia superiores a 527 ng/ml con un LR(+) de 7,75. La VCAM-1 demostró una utilidad mucho más discreta (LR (+) de 2), a partir de un punto de corte de 2651 ng/dL.

Con respecto a las citoquinas tenemos que los niveles de IL-2, receptor de IL-2 y alfa-interferón se han notado elevadas en pacientes con GW, y se postula su posible papel como marcador de actividad (50, 51). Igualmente en la PAN se ha informado que el alfainterferón y la IL-2 se elevan en fase activa y disminuyen con tratamiento efectivo (51). Otros posibles marcadores podrían ser el TNF-alfa, La IL-1-beta y el INF, aunque sus niveles se elevan en forma discreta en las fases activas de las vasculitis (51). En la enfermedad de Kawasaki se han estudiado la IL-1, el TNF-alfa, la IL-6 y el gama interferon (52,53), y en la arteritis temporal el TNF-alfa y la IL-6 (54). En el presente estudio se analizó la utilidad para el diagnóstico diferencial de IL-2, IL-4, IL-10 y el INF- γ , las cuales no fueron útiles para la diferenciación entre vasculitis y VNI.

En conclusión, la ICAM-1 fue la mejor prueba para diagnóstico diferencial de vasculitis y VNI, seguida por el factor reumatoideo y la selectina L. En mucho menor grado fueron útiles la VCAM-1 y la selectina E. No encontramos utilidad en la PCR, los cANCA's y las citoquinas IL-2, IL-4, IL-10 y el INF-g. Estos hallazgos son importantes, dado que se presenta una herramienta diagnóstica útil para el clínico.

cuando necesita una orientación para aclarar si un fenómeno isquémico es secundario a un proceso vasculítico o a uno de carácter no inflamatorio.

Summary

Objetives: To find out the diagnostic value of biochemical markers used in the diagnosis of clinical activity of vasculitis syndromes, between active vasculitides and other non inflammatory events such as atherosclerosis, those related to scleroderma and antiphospholipid syndrome or acute thrombosis.

Methods: A descriptive and analytical study was performed in the study of 79 serum samples (57 active vasculitis and 22 non inflammatory) and determined rheumatoid factor, C-reactive protein anticytoplasmatic antibodies against neutrophils Anca, the intercellular adhesion molecule (ICAM-1, vascular cell adhesion molecule VCAM -1, selectines EP and L, interleukin IL-2, 4 and 10 and gamma interferon. The analysis of diagnostic value is performed using likelihood ratios measurim and comparing with reference values and using percentiles 25, 50 and 75.

Results: The 57 cases of vasculitis, 19 males and 38 females fulfilled criteria according to the College of Rheumatology and activity criteria according to the Birmingham vasculitis Activity Score (BVAS). The modal frequency was 15. Average age 35.5 with a standard deviation of 10.9 years. The 22 cases in which there were no vasculitic activity were 3 men, 19 women who suffered ischemic events related to atherosclerosis (10 patients),

antiphospholipid syndrome in 10 and Crest for 2 patients. Rheumatoid factor was positive in 13 patients with vasculitis (59.6%) and in 9 cases or 41% in the non inflammatory cases. Chi square 2.25 P = 0.1338. Ancas were positive in 9 cases of vasculitis 15.7% vs 3 or 13.6% Chi square 0.006. P = 0.8111. The positive likelihood ratios for the other tests were in percentiles: ICAM-1 7.75, VCAM-1 2, selectine E 1.8, selectines P 1, IL2 0.87, IL4 1.08, IL 10 0.94 and interferon 1.08. Conclusions: ICAM-1 was the best test in the differentiation between active vasculitis versus non inflammatory events. Following in order of importance, the presence of rheumatoid factor, VACAM-1, selectines E and L. There was no significant value for C reactive protein, ANCAS, or the other cytokines and gamma interferon.

Referencias

- Iglesias A, Salazar M, Egea E, Vásquez G, Valle R. Análisis histórico de las vasculitis, su clasificación y propuesta para su entendimiento. *Biomédica* 1993; **13**: 32-56.
- Abu-Shakra M, Smythe H, Lewtas J, Badley E, Weber D, Keystone E. Outcome of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. An analysis of twenty-five patients. *Arthritis Rheum* 1994; **37**: 1798-1803.
- Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994; **87**: 671-678.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; **116**:488-498.
- Ellis ME, Ralston S. ESR in the diagnosis and management of polymyalgia reumatica/giant arteritis syndrome. *Ann Rheum Dis* 1993; **42**: 168-170.
- Kyle V, Hazelman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. D. Relation between steroid dose and steroid associated diseases. *Ann Rheum Dis* 1989; **48**: 662-666.
- Wilke WS, Hoffman GS. Treatment of glucocorticoid-resistant giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; **21**: 59-71.
- Cañas CA, Jiménez CA, Ramírez LA, et al. Arteritis de Takayasu en Colombia. *Acta Med Col* 1997; **22**: 85-92.
- Kerr GS, Hallahan CW, et al. Takayasu's arteritis. *Ann Intern Med* 1994; **120**: 919-929.
- Oemar BS, Yang Z, Luscher TF. Molecular and cellular mechanism of atherosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; **4**: 82-91.
- Stemme S, Hansson GK. Immune mechanism in atherogenesis. *Ann Med* 1994; **26**: 141-146.
- Simantov R, Lo SK, Gharavi A, Sammaritano LR, Salmon JE, Silverstein RL. Antiphospholipid antibodies activate vascular endothelial cells. *Lupus* 1996; **5**: 440-441.
- Bilato C, Crow MT. Atherosclerosis and the vascular biology of aging. *Aging* 1996; **8**: 221-234.
- Blann AD, McCollum CN. Circulating endothelial cell/leukocytes adhesion molecules in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1994; **72**:151-154.
- The American College of Rheumatology-1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; **33**:1065-1136.
- Alarcón-Segovia D, Deleze M, Oria CV, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; **68**: 353-365.
- Piette JC, Wechsler B, Frances C, Godeau P. Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: reflections about the relevance of ARA criteria. *J Rheumatol* 1992; **19**: 1835-1837.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. The interpretation of diagnostic data. In: Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. eds. Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. Boston Little, Brown and Company. 1991: 69-152.
- Arkin CF, Wachtel MS. How many patients are necessary to assess test performance? *JAMA* 1990; **263**: 275-278.
- Noronha IL, Kruger C, Andrassy K, Ritz E, Waldherr R. In situ production of TNF α ; IL 1- β and IL-2R in ANCA-positive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993; **43**: 582-692.
- Wayand C, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Ann Intern Med* 1994; **121**: 482-491.
- Mantovani A, Dejana E. Cytokines as communication signal between leucocytes and endothelial cells. *Immunol Today* 1989; **10**: 370-375.
- Leung DYM, Kurt-Jones E, Newburger JW, Cotran RS, Burns JC, Pober JS. Endothelial cell activation and increased interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease. *Lancet* 1990; **339**: 1298-1302.
- Mantovani A, Bussolino F, Dejana E. Cytokine regulation of endothelial cell function. *Faseb J* 1992; **6**: 2591-2599.
- Gross WL, Hauschild S, Mistry N. The clinical relevance of ANCA in vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1993; **93** (suppl):7-11.
- Jennete JC, Wilkman AS, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989; **135**: 921-930.
- Takizawa M. Clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibody and pathogenetic role of adhesion molecules for Wegener's granulomatosis. (*Abstract Medline*) *Hokkaido Igaku Zasshi* 1996; **71**: 517-529.
- Csemok E, Ernst M, Schmitt W, Baiston DF, Gross WL. Activated neutrophils express proteinase 3 on their plasma membrane in vitro and in vivo. *Clin Exp Immunol* 1994; **95**: 244-250.
- Kallenberg CGM, Brouwer E, Mulder AHL, Stegeman CA, Weening JJ, Cohen Tervaert JW. ANCA-pathophysiology revisited. *Clin Exp Immunol* 1995; **100**: 1-3.
- Falk RJ, Tarell RS, Charles LA, Jennette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990; **87**: 4115-4119.
- Brouwer E, Stegeman CA, Huitema MG, Limburg PC, Kallenberg CGM. T cell reactivity to proteinase 3 and myeloperoxidase in patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 1994; **98**: 448-453.
- Mayet WJ, Meyer zum Buchenfelde KH. Antibodies to proteinase 3 increase adhesion of neutrophils to human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1993; **94**: 440-446.
- Berger SP, Sellen MAJ, Hiemstra PS, Heemskerk E, Van der Woude FJ, Daha MR. The neutrophil enzymes proteinase 3 and elastase enhance the production of IL-8 by endothelial cells in culture. *Clin Exp Immunol* 1995; **101**(suppl): 35.
- Mayet WJ, Schwarting A, Mayer zum Buchenfelde KH. Cytotoxic effects of antibodies to proteinase 3 (cANCA) on human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1994; **97**: 458-465.
- Ballieux BEPB, Hiemstra PS, Klar-Mohamad N, et al. Detachment and cytolysis of human endothelial cells by proteinase 3. *Eur J Immunol* 1994; **24**: 3211-3215.
- Jodo S, Atsumi T, Takeda T, et al. The association of disease activity of rheumatoid factor positive vasculitis and the level of rheumatoid factor. (*Abstract Medline*) *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1995; **18**: 272-281.
- Cohen Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and cytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989; **149**: 2461-2465.

38. **Reinhold-Keller E, Kekow J, et al.** Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titer on the response to pulse cyclophosphamide therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*; **37**:919-924.
39. **Jennette JC, Falk RJ, Wilkman AS.** Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies a serologic marker for vasculitides. *Ann Acad Med Singapur* 1995; **24**: 248-253.
40. **Coll-Vinent B, Cid MC, Grau JM, et al.** Soluble intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, E-selectin, and L-selectin in polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1995; **38 (suppl)**: S156.
41. **Kim DS, Lee Ky.** Serum soluble E-selectin levels in Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 1994; **23**: 283-286.
42. **Gearing AJH, Newman W.** Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993; **14**: 506-512.
43. **Mrowka C, Sieberth HG.** Detection of circulating adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in Wegener's granulomatosis, systemic lupus erythematosus and chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995; **5**: 288-296.
44. **Vosluy AE, Martin S, Melchers I, Zwinderman AH, Weichselbraun I, Breedveld FC.** Levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 and -3 but no circulating endothelial leucocyte adhesion molecule are increased in patient with rheumatoid vasculitis. *Br J Rheumatol* 1995; **34**: 311-315.
45. **Janssen BA, Luqmani RA, Ordon C, et al.** Correlation of blood levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 with disease activity in systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994; **33**: 1112-1116.
46. **Stegeman CA, Cohen JW, Huitema MG, de Jong PE, Kallenberg CGM.** Serum levels of soluble adhesion molecules intercellular adhesion molecule 1, vascular cell adhesion molecule 1 and E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis. Relationship to disease activity and relevance during follow-up. *Arthritis Rheum* 1994; **37**: 1228-1235.
47. **Mrowka C, Sieberth HG.** Circulating adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in systemic vasculitis: marked differences between Wegener's granulomatosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Invest* 1994; **72**: 762-768.
48. **Rastaldi MP, Ferrario F, Tunesi S, Yang L, D'Amico G.** Intraglomerular and interstitial leukocyte infiltration, adhesion molecules, and interleukin-1 alpha expression in 15 cases of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis. *Am J Kidney Dis* 1996 **27**: 48-57.
49. **Blann AD, Henick A, Jayson MIV.** Altered levels of soluble adhesion molecule in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995; **34**: 814-819.
50. **Schmitt WH, Heesen C, Csernok E, Rautmann A, Gross WL.** Elevated serum levels of soluble interleukin- receptor in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1992; **35**: 1088-1096.
51. **Grau GE, Roux Lombard P, Gyster C, Lambert PH, Dayer JM, Guillevin L.** Serum cytokines changes in systemic vasculitis. *Immunology* 1989; **68**: 196-198.
52. **Leung DY.** The potential role of cytokine-mediated vascular endothelial activation in the pathogenesis of Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; **33**: 739-744.
53. **Nonoyama S.** Immunological abnormalities and endothelial cell injury in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; **33**: 752-755.
54. **Roche EN, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, Gorony JJ, Weyand CM.** Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993-**36**: 1288-1294.