

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**UTILIDAD DEL ESCRUTINIO CARDIOVASCULAR POR ULTRASONIDO COMPARADO CON
CUANTIFICACIÓN DE CALCIO CORONARIO POR TOMOGRAFÍA COMPUTADA EN LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA - IGNACIO CHÁVEZ

TESIS PROFESIONAL

PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIZACIÓN MÉDICA EN:

IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:

OSCAR ANDRÉS SANDOVAL FERNÁNDEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2019

Dr. Carlos Rafael Sierra Fernandez

Dr. Sergio Andrés Criales Vera

Director de Enseñanza

Profesor Titular del Curso

Instituto Nacional de Cardiología

Imagenología diagnóstica y terapéutica

“Ignacio Chávez”



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.

TITULO:

UTILIDAD DEL ESCRUTINIO CARDIOVASCULAR POR ULTRASONIDO COMPARADO CON CUANTIFICACIÓN DE CALCIO CORONARIO POR TOMOGRAFÍA COMPUTADA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA DR IGNACIO CHAVEZ

DR. SERGIO ANDRES CRIALES VERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA
CT SCANNER –UNAM TESIS ASESOR

CIUDAD DE MÉXICO 2019

DEDICATORIA:

A mi familia por su apoyo incondicional y a Dios por tener esta oportunidad en mi vida profesional.



AGRADECIMIENTOS

Agradecimiento especial al Dr. Sergio Criales por su asesoría y acompañamiento docente, a la Dra. Astrid Carrillo quien fue la que inició estudio en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, al grupo de tutores y a todo el personal de imagenología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y Grupo CT Scanner.

RESUMEN	7
OBJETIVO	8
INTRODUCCIÓN	9
MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIÓN	18
BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico es un trastorno autoinmune con un reconocido incremento del riesgo de aterosclerosis, es por eso que el uso de ultrasonido y tomografía computada para escrutinio cardiovascular pueden ser herramientas importantes para identificar la mayor cantidad de pacientes con aterosclerosis.

Se incluyeron 99 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico a los que se les realizó ultrasonido carotideo, abdominal, femoral y cuantificación de calcio coronario por tomografía computada en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Fueron 91 mujeres y 8 hombres con promedio de edad de 41 años y 41.7 años respectivamente. Por ultrasonido se identificó 8 pacientes con aterosclerosis (9.9%) y cuantificación de calcio coronario por tomografía computada 17 pacientes (17.1%). Usando los dos métodos la identificación de aterosclerosis fue del 27.2%. No se encontró correlación entre los valores de íntima-media alterados y aterosclerosis.

Los resultados obtenidos demostraron que el uso conjunto de ultrasonido y cuantificación de calcio coronario por tomografía computada como herramientas de escrutinio cardiovascular aumentan la identificación de aterosclerosis subclínica en paciente con Lupus Eritematoso Sistémico.

Objetivo

Determinar la utilidad del ultrasonido y la tomografía computada como herramientas de escrutinio cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno autoinmune crónico que afecta principalmente a mujeres jóvenes⁽¹⁾ y cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde lesiones cutáneas, afecciones articulares hasta alteraciones más complejas como nefritis o trombosis que pueden generar impacto a nivel de morbilidad y mortalidad. Debido al diagnóstico más temprano y la mejoría del tratamiento farmacológico en especial con el uso de esteroides y los cuidados médicos generales (antihipertensivos, antibióticos e inmunosupresores, hemodiálisis, trasplante y otros)⁽²⁾ han producido una disminución de la mortalidad derivada de las complicaciones renales y del sistema nervioso central^{(3) (4)} con el consecuente aumento de la esperanza de vida e incremento paralelo de la mortalidad y morbilidad derivadas de causas cardiovasculares.⁽⁵⁾

Se ha reconocido cada vez más que los pacientes con LES tiene un riesgo incrementado para desarrollar aterosclerosis^{(6) (7) (8)} abordando éste evento fisiopatológico con un importante sustrato inflamatorio y multifactorial (incluyendo los factores de riesgo tradicionales), haciendo la asociación con LES más fuerte y considerando actualmente a ésta patología como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis.⁽¹⁾ En éste contexto la enfermedad aterosclerótica temprana es la principal causa de morbilidad y mortalidad en ésta población.⁽⁹⁾

El escrutinio cardiovascular no invasivo es reconocido como una importante herramienta para la detección de aterosclerosis. Los actuales avances en las técnicas por imagen^{(10) (11)} como la cuantificación del calcio coronario por tomografía computada, de uso cada vez mas extendido debido a la mayor disponibilidad de tomógrafos los cuáles son más veloces y con software avanzado que permiten la realización de estudios con menor dosis de radiación, además del uso del ultrasonido que debido a su alta disponibilidad, bajo costo y no exposición a radiación ionizante; proporciona información adicional de la enfermedad ateromatosa en territorios vasculares no coronarios (identificación de placas de ateroma carotideas, aorta abdominal, arterias femorales y la cuantificación del grosor íntima media)^{(12) (13) (11)} hacen de éstos métodos ideales para el estudio de poblaciones con mayor riesgo de aterosclerosis temprana y subclínica como ocurre en el lupus eritematoso sistémico (LES), lo cual puede tener un impacto en el diagnóstico temprano y manejo oportuno de la aterosclerosis subclínica (definida como la presencia de placas de ateroma en carótidas, aorta, territorios ilio-femorales o calcio coronario mayor o igual a 1⁽¹⁴⁾ en este grupo de pacientes, que a su vez tenga impacto en la disminución de la morbimortalidad derivada de la enfermedad cardiovascular en pacientes con esta patología.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las imágenes ultrasonográficas se adquirieron utilizando un equipo de ultrasonido PHILIPS En Visor C HD acoplado a transductores lineal de alta frecuencia de 12 MHz y convexo de 5 MHz, obteniendo imágenes en modo-B; todos los estudios fueron realizados por un único operador de acuerdo al protocolo del departamento de imagen del Instituto Nacional de cardiología IGNACIO CHÁVEZ (INCICh). Para estudio de los vasos carotídeos, el grosor íntima-media y arterias femorales se utilizó el transductor lineal (12 MHz) y para el estudio de la aorta abdominal se utilizó el transductor convexo (5 MHz).

La placa carotídea se definió como una estructura focal que sobresale en la luz de la arteria carótida al menos 0,5 mm o $\geq 50\%$ más gruesa que la íntima-media circundante.^{(10) (11)} El grosor de la íntima-media se considera anormal si es un percentil ≥ 75 de la edad y el sexo de la población de referencia^{(10) (15) (16)} se obtuvieron con imágenes ultrasonográficas en escala de grises en plano longitudinal a nivel de las carótidas comunes en su tercio distal aproximadamente a 2 cm del bulbo; se tomaron tres medidas separadas en aproximadamente 3 mm y se promedió los datos para obtener el valor de referencia. Figura 1.

Los aneurismas de aorta abdominal (AAA) se evaluaron mediante ultrasonido abdominal con un transductor convexo. Los AAA se definieron como dilataciones localizadas de la aorta abdominal $\geq 50\%$ más que el diámetro aórtico o con un diámetro ≥ 30 mm en corte transversal.^{(10) (11)}

El estudio del calcio coronario se realizó con un equipo SIMENS Healthcare SOMATOM DEFINITION FLASH de 256 cortes, adquisición no contrastada, prospectivo con gatillo electrocardiográfico, utilizando un programa semiautomatizado para el cálculo de las Unidades Agatston (UA), de acuerdo al protocolo del departamento de imagen del Instituto Nacional de cardiología IGNACIO CHÁVEZ (INCICh). La radiación absorbida estimada fue de 1.5 mSv/110 DLP (Dose Length Product). Figura 2.

La aterosclerosis subclínica se definió como la presencia de placas ateroscleróticas en los territorios carotídeo, aórtico o femoral.⁽¹⁴⁾ La presencia de calcio coronario se definió por valor igual o mayor a 1 Unidad Agatston (UA).

En total fueron 99 pacientes con diagnóstico confirmado de lupus eritematosos sistémico (LES) en tratamiento farmacológico y seguimiento por el departamento de reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán sin complicaciones y/o enfermedades cardiovasculares diagnosticadas.

El análisis estadístico para la correlación de datos se realizó utilizando las pruebas de F de Fisher y Tau de Kendall.

Figura 1. Representación gráfica e imagen de ultrasonido en escala de grises de carótida común (CC), bulbo (B), carótida interna (CI) y carótida externa (CE). Zona de medida de índice íntima-media (IIM). Placa de ateroma (PA).

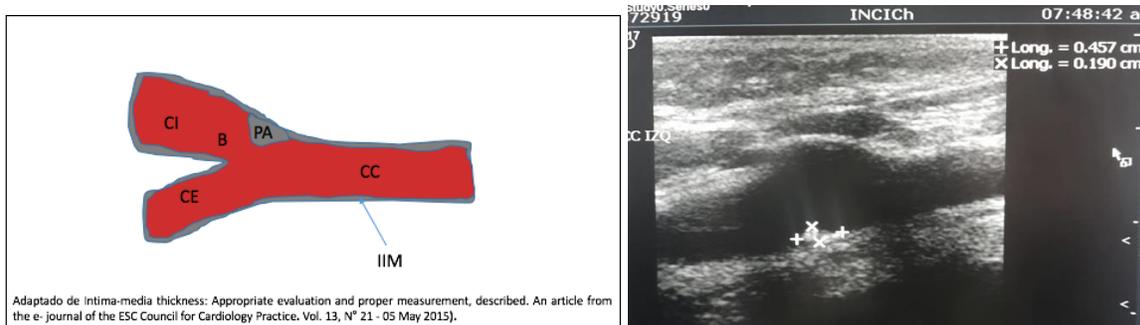
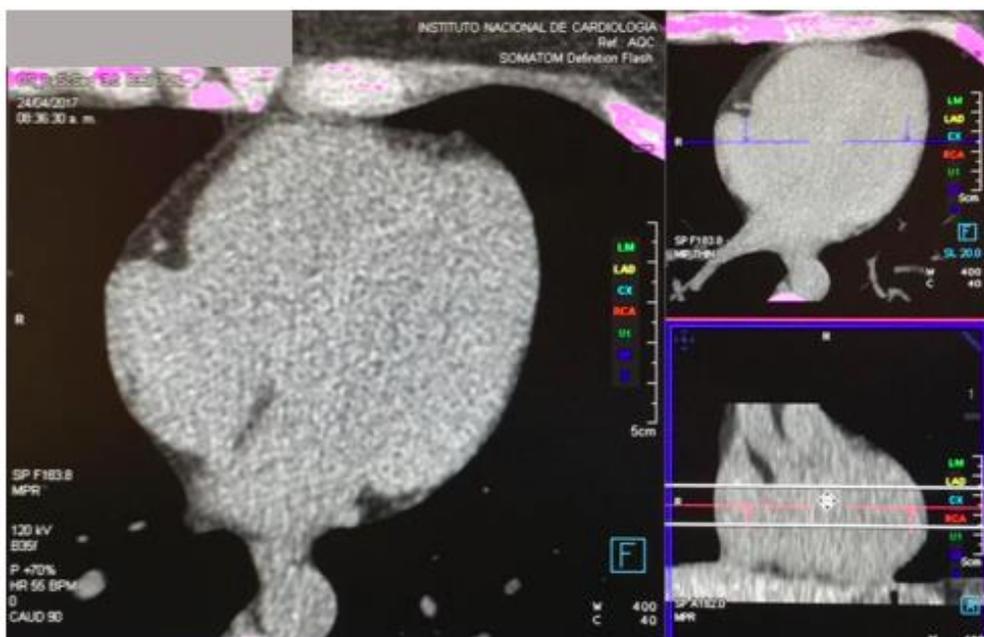


Figura 2. Imagen de tomografía computada con el procesamiento de la cuantificación de calcio coronario



RESULTADOS

Un total de 99 (n=99) pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) fueron evaluados a través de ultrasonido (US) carotideo, aórtico abdominal, femoral y cuantificación del calcio coronario por tomografía computada (CCTC). Mujeres n=91, hombres n=8. El promedio de edad en años para las mujeres fue de 41 y para los hombres de 41.7, el promedio de edad en años para todos los pacientes fue de 41.2. Tabla 1.

Tabla 1. Datos generales. Total de pacientes, edad en años, calibre de aorta e índice íntima-media derecho.

	Total pacientes	Edad (años)	Calibre Aorta (cm)	Índice íntima/media derecho (cm)
n	99	99	99	99
Media	42.5	41.22	1.26	0.05
Mediana	.00	41.00	1.30	0.05
Moda	0	41.00	1	0
D.E	252.97	8.263	0.175	0.013
Minimum	0	26	1	0
Maximum	1,858	70	2	0
Percentiles	25	.00	35.00	1.20
	50	.00	41.00	1.30
	75	.00	45.00	1.40

	Mujeres	Hombres
n	91	8
Media (años)	41.0	41.7

La enfermedad ateromatosa en carótidas o arterias femorales por ultrasonido se encontró en 10 pacientes que representan el 9.9%; de éstos 8 correspondieron a pacientes con placas de ateroma en carótidas (8%), 2 a placas de ateroma en arterias femorales (2%) y solo 1 caso con placas de ateroma en carótidas y arterias femorales; mientras que el calcio coronario se identificó en 17 pacientes que representan el 17.1%. Si se usan los dos métodos US y CCTC la detección de placas de ateroma y/o calcio coronario se encontró en 27 pacientes, es decir con aterosclerosis, que corresponde con el 27.2%. Tablas 2 y 3. Figura 3.

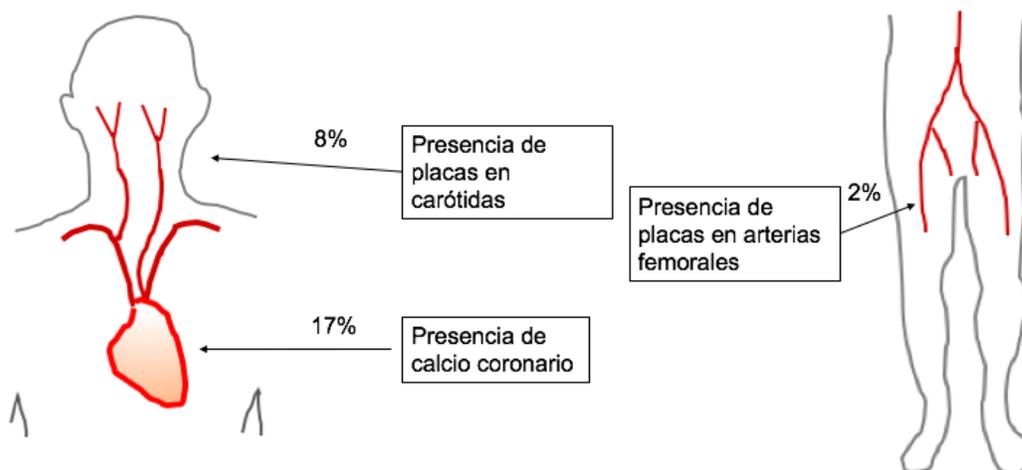
Tabla 2. Aterosclerosis identificada con ultrasonido y tomografía computada

Valoración por US	Frecuencia	Porcentaje (%)
Total de enfermedad ateromatosa	10	9.9
Enfermedad ateromatosa en carótidas	8	8.0
Enfermedad ateromatosa en arterias femorales	2	2.0
Valoración por CCTC		
Calcio coronario	17	17.1%

Tabla 3. Total de pacientes con aterosclerosis

Positivo aterosclerosis (US y CCTC)		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sin aterosclerosis	72	72.73
Con aterosclerosis	27	27.27
Total	99	100

Figura 3. Identificación de aterosclerosis usando ultrasonido y tomografía computada



Adaptado de Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. Circulation June 16, 2015. Vol 131, Issue 24

En cuanto a los valores de grosor íntima/media los resultados anormales se encontraron en 96 de los pacientes (96.9%), distribuidos con el 44.4% con incremento del grosor del lado derecho y el 52.5% del lado izquierdo. Sólo 4 pacientes mostraron grosor íntima/media dentro de los valores normales para la edad y género (3.1%).

La prueba de Tau Kendall para la búsqueda de correlación entre los pacientes que presentaron calcio coronario frente al grosor íntima/media y la edad no mostraron significancia en su asociación (valor de $p > 0.05$). Tabla 5.

Tabla 4. Correlación prueba Kendall Tau b

Datos	estadístico	p
Calcio score / íntima media derecho	0.0704	0.3878
Calcio score /edad	0.607	0.456
Calcio score / íntima media izquierdo	-0.0098	0.9081

En la prueba de Fisher no hubo correlación entre los pacientes con calcio coronario y los que presentaron grosor anormal de la íntima/media del lado izquierdo, que fue la alteración más identificada en el estudio (52.5% de los pacientes). Valor de $p > 0.05$. Tabla 6.

De igual forma los valores alterados del grosor íntima/media del lado izquierdo frente a todos los pacientes que se les identificó aterosclerosis por ultrasonido y por calcio coronario (27.2% de todos los pacientes valorados), sin significancia en su asociación (valor de $p > 0.05$). Tabla 7.

Tabla 5. Calcio coronario entre relación grosor íntima/media izquierda (dicotómicas) prueba de Fisher p (0.605)

Calcio coronario	Grosor íntima/media izquierda		
	Normal	Alterado	Total
Negativo	37	44	81
Positivo	9	8	17
Total	46	52	98

**Tabla 6. Grosor Intima/media izquierda versus aterosclerosis
p (0.366)**

Aterosclerosis (calcio coronario y/o ateromatosis carótida/femoral)	Grosor intima/media izquierda		
	Normal	Alterado	Total
Negativo	31	40	71
Positivo	15	12	27
Total	46	52	98

Finalmente no se encontraron placas de ateroma ni anormalidades en el diámetro de la aorta abdominal en los pacientes valorados con ultrasonido.

DISCUSIÓN

El riesgo cardiovascular incrementado en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que va desde entidades silentes clínicamente como la aterosclerosis subclínica hasta complicaciones potencialmente mortales o con secuelas permanentes como el infarto de miocardio o el evento cerebro-vascular, han sido ampliamente documentados y estudiados en la literatura.^{(17) (18)}

Hecho sustentado en gran medida en un sustrato inflamatorio inherente a la enfermedad autoinmune de base y que va más allá de los factores de riesgo tradicionales para la enfermedad cardiovascular. La población de nuestro estudio fueron pacientes de edad media (promedio de 41 años; +/- 8.2 años) esto explicado por la historia natural de la enfermedad cuyo diagnóstico es más frecuente en este grupo etario.⁽¹⁹⁾

Estudios como PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis)⁽¹⁴⁾ han tenido como objetivo de estudio la población de edad media, a través de métodos no invasivos, como en nuestro caso, que busca enfermedad aterosclerótica temprana susceptible de acciones de prevención primaria ya sea para población con factores de riesgo cardiovascular tradicionales o en caso de poblaciones con incremento del riesgo cardiovascular como los pacientes con LES. En el estudio PESA la prevalencia en la identificación de placas de ateroma varió respecto a los rangos de edad y a los territorios vasculares donde se identificó, sin embargo el mayor valor fue del 37%; en nuestro estudio fue del 27%. En lo que respecta a la presencia de enfermedad ateromatosa por género los resultados son opuestos. En la población general los hombres muestran mayor afección, sin embargo en los paciente con LES la relación mujer hombre es de 9:1⁽²⁰⁾ en nuestro estudio esa relación fue similar a la encontrada en la literatura (n=99; mujeres 91 y hombres 8), encontrado por este hecho más casos en el género femenino.

La distribución por territorios vasculares de la enfermedad aterosclerótica en nuestro grupo de pacientes fue mayor a nivel coronario, seguido por las carótidas y en menor número en arterias femorales, a diferencia de los estudios de población general y con factores de riesgo cardiovasculares tradicionales PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis), AWHS (Aragon Workers' Health Study) en donde la mayor distribución de la enfermedad se ubicó en los territorios ilio-femorales, siendo los territorios coronarios y carotídeos de distribución variable según el género y los estudios (PESA – AWHS).

La identificación de pacientes con aterosclerosis usando estudios no invasivos por separado (calcio coronario por tomografía computada CCTC y ultrasonido US) fue de 17 y 10, respectivamente, con total de 27 pacientes identificados si se usan los dos métodos, éste aumento en la capacidad de identificar mayor número de pacientes usando los dos estudios tiene gran importancia si lo que se busca con el escrutinio cardiovascular es identificar la mayor cantidad de pacientes en etapa subclínica en donde se puedan implementar acciones tendientes a evitar la aparición de complicaciones. En ese orden de ideas una de las innovaciones del estudio PESA fue la identificación de aterosclerosis en otros territorios vasculares diferentes al coronario; encontrando que pacientes con calcio coronario de 0 Unidades Agatston (UA) casi el 60% tuvo placas en otros sitios vasculares en una población de bajo riesgo lo que indicó que la ausencia de calcio coronario no significó la ausencia de enfermedad aterosclerótica caso similar encontrada en nuestro estudio con la diferencia que la población evaluada es de alto riesgo cardiovascular al

ser pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Estos hechos permiten inferir que el estudio no invasivo multivascular/multiterritorial usando conjuntamente el ultrasonido (US) y la cuantificación de calcio coronario por tomografía computada (CCTC) en personas jóvenes con perfil de alto riesgo para desarrollar a futuro enfermedad cardiovascular y sus complicaciones⁽²¹⁾ permitirían identificar mayor cantidad de aterosclerosis en etapas iniciales o subclínica. Sin embargo se necesitarán estudios adicionales y seguimiento en éste grupo de pacientes.

En cuanto al estudio del grosor íntima/media carotídea por ultrasonido en nuestra población objeto de estudio mostraron resultados anormales en más de la mitad de los pacientes en el caso del lado izquierdo, cifra superior si comparamos con los hallazgos de enfermedad aterosclerótica utilizando el US y CCTC.

En el análisis estadístico no se encontró correlación del grosor anormal de la íntima/media versus edad o presencia de aterosclerosis. Estudios incluyendo un metaanálisis^{(22) (23)} han demostrado que la identificación de placas de ateroma tiene mayor precisión para la predicción de enfermedad cardiovascular que el grosor íntima/media, sin embargo estudios^{(24) (25) (26)} refieren la utilidad de la determinación del grosor íntima/media carotídea como marcador y predictor de enfermedad cardiovascular y complicaciones respectivamente.

En la literatura hay varios estudios y consensos para estandarizar la forma cómo se debe realizar la determinación del grosor adecuadamente y la clasificación de la anormalidad dependiendo del género, rango de edad y la lateralidad (derecho/izquierdo) de la cuantificación, incluso caracterizar intervalos de referencia a poblaciones más específicas⁽²⁷⁾ todo esto tendiente a mejorar la precisión del método,^{(28) (29)} sin embargo estos estudios se han realizado en personas sanas o con factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular y no para pacientes con patología preexistente inflamatoria como el caso de LES, en ese contexto no hay datos claros respecto a la utilidad cuantificando el grosor íntima/media como predictor de aumento de riesgo cardiovascular, por tal motivo y apoyado en los resultados después del análisis estadístico consideramos que se requieren más estudios y seguimiento para determinar la utilidad de éste parámetro en éste grupo de pacientes.

CONCLUSIÓN

El uso conjunto de ultrasonido y cuantificación de calcio coronario por tomografía computada como herramientas de escrutinio cardiovascular aumentan la identificación de aterosclerosis subclínica en paciente con lupus eritematoso sistémico (LES), esto debido a la valoración de múltiples territorios vasculares; sin embargo no hubo correlación entre los valores anormales del grosor íntima/media a nivel carotideo con la presencia de aterosclerosis por lo cual se requerirían más estudios para recomendar su utilización para determinar aumento del riesgo cardiovascular en éste grupo particular de pacientes.

REFERENCIAS

1. Zeller CB, Appenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the role of traditional and lupus related risk factors. *Curr Cardiol Rev.* 2008;4(2):116–122. doi:10.2174/157340308784245775.
2. Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, et al. Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(29):e1183.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Medicine* 1999; 78: 167–175.
4. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2550–2557)
5. Ballocca, Flavia, et al. “Predictors of Cardiovascular Events in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review and Meta-Analysis.” *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 22, no. 11, Nov. 2015, pp. 1435–1441.
6. Juanita Romero-Díaz, Florencia Vargas-Vóracková, Eric Kimura-Hayama, Luis F. Cortázar-Benítez, Rubén Gijón-Mitre, Sergio Criales, Javier Cabiedes-Contreras, María del Rocío Iñiguez-Rodríguez, Eunice Alejandra Lara-García, Carlos Núñez-Alvarez, Luis Llorente, Carlos Aguilar-Salinas, Jorge Sánchez-Guerrero, Systemic lupus erythematosus risk factors for coronary artery calcifications, *Rheumatology*, Volume 51, Issue 1, January 2012, Pages 110–119.
7. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE et al. Age specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408 15.
8. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2407 15.
9. Systemic lupus erythematosus. In: Silman AJ, Hochberg MC (eds). *Epidemiology of the rheumatic diseases.* New York: Oxford University Press, 1993:163 91.
10. Casasnovas et al.: Aragon workers’ health study – design and cohort description. *BMC Cardiovascular Disorders* 2012 12:45.
11. Muntendam P, McCall C, Sanz J, Falk E, Fuster V: The BioImage Study: novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease--study design and objectives. *American heart journal*, 160(1):49–57 e1.

12. Wyman RA, Mays ME, McBride ME, Stein JH. Ultrasound- detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events. *Vasc Med* 2006;31:123-30.
13. Stork S, van den Beld AW, von Schacky C, Angermann CE, Lamberts SW, Grobbee DE, et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Circulation* 2004;110: 344-8.
14. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. Fernández-Friera, Leticia Peñalvo, José L.Fernández-Ortiz, et al. *Circulation* 2015;134:2014-2113.
15. Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Burillo E, Calmarza P, Civeira F: Carotid intima-media thickness in subjects with no cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol* 2010, 63(1):97–102.
16. Intima-media thickness: Appropriate evaluation and proper measurement, described. An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. Vol. 13, N° 21 - 05 May 2015).
17. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. (2003). Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 349(25), 2399–2406. doi:10.1056/NEJMoa035471.
18. Fasano S, Margiotta DPE, Pierro L, et al. (2014). Prolonged remission is associated with a reduced risk of cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: a GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. *Clin Rheumatol*, doi:10.1007/s10067-018-4286-9.
19. Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, Uribe O, Anaya JM, et al. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine* 1996; 75: 124-130.
20. Subgrupos de Lupus Eritematoso Sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad Pinto, Luis Fernando Velásquez F, Carlos Jaime Márquez H, Javier. *Revista Colombiana de Reumatología* 2008; 15: 291-298.
21. A Meta-Analysis of Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus Gu, Ming Ming Wang, Xue Ping Cheng, Qian Yao Zhao, Yu Lan Zhang, Tian Ping Li, Bao Zhu Ye, Dong Qing. *Immunological Investigations* 2019; 1-16.
22. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: A 10-year follow-up of 6584 men and women: The Tromsø study Mathiesen, Ellisiv B. Johnsen, Stein Harald Wilsgaard, Tom Bønnaa, Kaare H. Løchen, Maja Lisa Njølstad, Inger. *Stroke* 2011; 42: 972-978.
23. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. Inaba, Yoichi Chen, Jennifer A. Bergmann, Steven R. *Atherosclerosis* 2012; 220: 128-133.

24. M. Amato, F. Veglia, U. De Faire et al., "Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification," *Atherosclerosis*, vol. 263, pp. 412–419, 2017.
25. P. Perrone-Filardi, A. Coca, M. Galderisi et al., "Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension," *Journal of Hypertension*, vol. 35, no. 9, pp. 1727–1741, 2017.
26. F. Polak, M. Szklo, and D. H. O'Leary, "Carotid Intima-Media Thickness Score, Positive Coronary Artery Calcium Score, and Incident Coronary Heart Disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis," *Journal of the American Heart Association*, vol. 6, no. 1, p. e004612, 2017.
27. Carotid Intima Media Thickness Reference Intervals for a Healthy Argentinean Population Aged 11–81 Years. Diaz, Alejandro Bia, Daniel Zócalo, Yanina Manterola, Hugo Larrabide, Ignacio Lo Vercio, Lucas Del Fresno, Mariana Cabrera Fischer, Edmundo International Journal of Hypertension 2018: 1-13.
28. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21:93–111.
29. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M., Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. *European Heart Journal* (2012) 33, 1635–1701.