

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA IMSS**

**ATEROSCLEROSIS CAROTIDEA PREMATURA EN PACIENTES  
CON SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO  
PRIMARIO:  
ASOCIACION CON EVENTO VASCULAR CEREBRAL**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A :

**DRA. GABRIELA MEDINA GARCIA**

ASESOR: DR. LUIS JAVIER JARA QUEZADA.



**IMSS**

MEXICO, D. F.

ENERO DEL 2004.



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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO.**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA IMSS**

**ATEROSCLEROSIS CAROTIDEA PREMATURA EN PACIENTES CON**  
**SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO:**  
**ASOCIACIÓN CON EVENTO VASCULAR CEREBRAL.**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Gabriela Medina Garcia

FECHA: 19 Ene 2004

FIRMA: Gabriela Medina Garcia

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN**  
**MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DRA GABRIELA MEDINA GARCIA.**

**ASESOR: DR. LUIS JAVIER JARA QUEZADA.**

**México, D. F.**

**Enero del 2004.**

**ATEROSCLEROSIS CAROTIDEA PREMATURA EN PACIENTES CON  
SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO:  
ASOCIACIÓN CON EVENTO VASCULAR CEREBRAL.**

Coautores:

Dr. Luis Javier Jara Quezada.

Dr. Diego Casaos Martínez.

Dra. Leonor Barile Fabris.

Dra. Margarita Fuentes García.

Dra. Maribel Salas

\_\_\_\_\_  
**Dr. Jesús Arenas Osuna.**  
**Jefe de Educación Médica e Investigación.**  
**Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, IMSS.**



\_\_\_\_\_  
**Dr. C. Raúl Ariza Andraca.**  
**Jefe del Departamento de Medicina Interna**  
**Profesor titular del curso de Medicina Interna, UNAM**  
**Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, IMSS.**

\_\_\_\_\_  
**Dra. Gabriela Medina García.**  
**Residente de Medicina Interna**  
**Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, IMSS.**

No. de protocolo de investigación: 0008101

2000-090-0105

## **Agradecimientos:**

Esta tesis va dedicada a todos los que han participado en mi formación como médico y ser humano, a Dios, mis padres, y maestros de los cuales he recibido tanto apoyo en toda circunstancia y me han impulsado a través de mi carrera.

A todos ellos, gracias.

**CONTENIDO:**

**RESUMEN**

**ABSTRACT**

**INTRODUCCION**

**OBJETIVOS**

**HIPÓTESIS**

**PACIENTES Y METODOS**

**RESULTADOS**

**CONCLUSIONES**

**BIBLIOGRAFÍA**

**TABLAS Y FIGURAS**



## RESUMEN

**Objetivo:** Investigar la prevalencia y significado clínico del engrosamiento de las capas íntima-media (EIM) de las arterias carótidas en SAAFP.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 28 pacientes con SAAFP con un mínimo de seguimiento de 5 años y 28 sujetos sanos, pareados por edad y género. Se les efectuó Doppler carotídeo a color de alta resolución en modo B y análisis espectral. Los pacientes con SAAF secundario fueron excluidos. Se investigó la presencia de factores de riesgo cardiovascular en ambos grupos.

**Resultados:** La edad promedio de pacientes y controles fue de  $40 \pm 8$  y  $41 \pm 6$  años (12 hombres y 16 mujeres en cada grupo). El tiempo de evolución de la enfermedad fue de  $7.7 \pm 3$  años. El EIM se encontró en 23/28 pacientes con SAAFP ( $2.6 \pm 1.14\text{mm}$ ) y en 7/28 controles ( $1.2 \pm 0.4\text{mm}$ ) ( $p = 0.0001$ ). La disminución del diámetro de la luz arterial (DDL) se demostró en 11/28 pacientes con SAAFP, sin placas de ateroma y en 2/28 controles ( $p = 0.004$ ), uno de ellos con una placa de ateroma. La hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo, y obesidad no se asociaron con EIM. Los pacientes con EIM tuvieron historia de eventos arteriales más frecuentemente que aquellos sin engrosamiento: 9/23 vs 0/5 ( $p = 0.009$ ). Siete pacientes tuvieron Enfermedad Vascular Cerebral (EVC), 1 con infarto del miocardio y otro con trombosis mesentérica. El EIM confirió un riesgo de 3.34 veces mayor de presentar EVC. (IC 95% = 0.78-14.30)

**Conclusión:** El EIM es un indicador de aterosclerosis temprana en SAAFP. Los pacientes con EIM pueden tener mayor riesgo de EVC. El ultrasonido Doppler carotídeo es un método útil para detectar aterosclerosis temprana en pacientes con SAAFP. Estos pacientes deben ser tratados como portadores de aterosclerosis

## **ABSTRACT.**

**Objective:** To investigate the prevalence and clinical significance of carotid artery intima-media thickness (IMT) in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS).

**Methods:** We included 28 patients with PAPS with at least a 5-year follow-up and 28 healthy subjects, matched by age and gender. Color Doppler with high resolution B-mode carotid ultrasonography and spectral analysis were performed in all patients and controls. Cardiovascular risk factors' information and clinical course were collected by patient.

**Results:** The mean age of patients with PAPS and controls was  $40 \pm 8$  years (12 male and 16 female by group). The disease duration average was  $7.7 \pm 3$  years. Carotid artery IMT was found in 23/28 patients with PAPS ( $2.6 \pm 1.14$  mm) and in 7/28 controls ( $1.2 \pm 0.44$ ) ( $p=0.0071$ ). Lumen diameter decrease was also found in 11/28 PAPS patients without carotid atherosclerotic plaque, and 2/28 controls ( $p=0.004$ ). Hyperlipidemia, diabetes, smoking, obesity and hypertension were not associated with carotid artery IMT. Patients with carotid artery IMT had arterial vascular disease more often than patients without carotid artery IMT: 9/23 vs. 0/5  $p < 0.009$ . These patients had stroke (7), myocardial infarction (1) and mesenteric thrombosis (1). Subjects with IMT had three times increased risk for stroke compare with patients without IMT (95% CI= 0.78-14.3).

**Conclusions:** Patients with PAPS have a high prevalence of carotid artery IMT and lumen diameter decrease. IMT in PAPS might be associated with stroke. PAPS patients with IMT must be considered as carriers of atherosclerosis.

**Key words:** Primary Antiphospholipid Syndrome, Atherosclerosis, Carotid Artery Intima-Media Thickness.

## INTRODUCCION.

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial que compromete el sistema arterial y se caracteriza por disfunción endotelial, disminución de la relajación vascular y desequilibrio hemostático. Es el proceso histopatológico mas importante de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Es una enfermedad inflamatoria mediada por la acción de monocitos/macrófagos, complemento y linfocitos T(1-3). Estudios recientes han propuesto la hipótesis de que la aterosclerosis comparte muchas similitudes con otras enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis Reumatoide y Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido (SAAF). De esta manera se ha sugerido que los pacientes con estas entidades pueden cursar con aterosclerosis temprana (4-7).

Múltiples factores de riesgo pueden jugar un papel en promover la aterosclerosis prematura en LES, tales como: uso de corticoides por periodos prolongados, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, hiperlipidemia, elevación de homocisteína, tabaquismo, etc.(8,9). Sin embargo los tradicionales factores de riesgo de Framingham no explican completamente la elevada prevalencia de eventos cardiovasculares observada en estos pacientes.(10). En este sentido, diversos estudios experimentales han sugerido que las alteraciones inmunológicas del LES y SAAF tales como anticuerpos anti-LDL oxidada, anticuerpos antifosfolípido, anticuerpos anti  $\beta$ -2 glucoproteína I, (anti- $\beta$ 2-GPI) pueden participar en la génesis de la aterosclerosis prematura .(11)

Recientemente el ultrasonido modo B ha permitido detectar y medir el engrosamiento de la íntima y de la media (EIM) de las arterias carótidas, así como la presencia de placas de ateroma. Este EIM puede ser un indicador sensible para la aterosclerosis temprana y es considerado como un marcador de aterosclerosis generalizada.(12-15) Este método también ha sido usado para investigar la prevalencia de aterosclerosis carotídea en mujeres con

LES. Manzi y colaboradores (16) encontraron una relación entre una evolución prolongada del LES, dosis acumulada de prednisona y una frecuencia elevada de placas de ateroma detectadas por ultrasonido de carótidas en estas pacientes. Sin embargo, la aterosclerosis subyacente no ha sido ampliamente analizada en pacientes con SAAF. Los estudios en humanos con SAAFP son escasos y el papel de los anticuerpos antifosfolípido y de este síndrome como factores independientes para aterosclerosis es poco claro debido a que la mayoría de estudios clínicos incluyen tanto pacientes con SAAF primario como secundario.(17,18).

**OBJETIVO:**

El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia y significado clínico del EIM de las arterias carótidas en pacientes con SAAFP.

**HIPÓTESIS:**

La aterosclerosis carotídea identificada por el EIM, tiene una alta prevalencia en pacientes con SAAFP.

## **PACIENTES Y METODOS:**

Se estudiaron pacientes con SAAFP atendidos en los departamentos de Reumatología y Medicina Interna de un hospital de concentración durante el periodo de 1990 al 2001. Todos los pacientes reunieron los criterios de Sapporo (19) para SAAFP. Se incluyeron pacientes entre 20 y 50 años de edad y con un tiempo mínimo de seguimiento de cinco años. No se incluyeron pacientes con SAAF secundario. Se excluyeron pacientes con expedientes incompletos o que desarrollaron criterios de LES durante el estudio.

Los datos demográficos y las manifestaciones clínicas fueron obtenidos por interrogatorio directo y de la revisión de expedientes. También se investigaron los factores de riesgo cardiovasculares tales como: hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, obesidad e hiperlipidemia. Cada paciente fue pareado por género y edad con un individuo voluntario aparentemente sano el cual fue sometido al mismo protocolo. Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del hospital.

### ***Estudio ultrasonográfico:***

Las arterias carótidas fueron evaluadas en todos los pacientes y controles con ultrasonografía de alta resolución modo B (G. E. VINGMED) usando un transductor de 7-10MHz en múltiples proyecciones para optimizar la detección de aterosclerosis. Se efectuaron Doppler color y análisis espectral. Se utilizó como medio de contraste microburbujas de galactosa /ácido palmítico (Levovist) para mejorar la caracterización tisular. Se midieron las velocidades pico de flujo sanguíneo a la mitad de la arteria carótida común (ACC) y en la arteria carótida interna (ACI) en el punto de mayor velocidad distal de flujo. Si las mediciones en la ACC eran anormales, se tomaron lecturas proximales y distales a este punto. El rastreo ultrasonográfico fue efectuado con el sujeto en posición supina, examinando las ACC, bifurcación y ACI en forma bilateral en cada sujeto. Las arterias

carótidas fueron exploradas en proyecciones longitudinales (anterior, lateral, posterior) y transversales. El engrosamiento de la pared al final de la diástole y los diámetros internos en pico sistólico fueron medidos en varios ciclos. El examen ultrasonográfico fue realizado por un radiólogo experimentado que estaba cegado a los diferentes grupos de estudio. Las lesiones fueron clasificadas mediante un sistema estándar de puntuación en engrosamiento de la íntima-media (EIM), disminución del diámetro de la luz (DDL) y presencia de placas de ateroma. Si no se detectó ninguna de estas lesiones el sujeto fue considerado como normal. EL EIM, fue definido como la distancia entre la interfase de la íntima-luz arterial y la interfase de la media-adventicia, medida en la pared posterior de la ACC. La estimación del EIM se basó en el promedio de medición de la pared posterior del tercio distal de las dos carótidas comunes. Se consideró como patológico si el EIM era mayor de 1mm.(13-15). Las mediciones del diámetro de la luz fueron hechas del borde sobresaliente de un eco al borde sobresaliente del eco de la pared distal de la interfase íntima-luz arterial (20,21). La DDL mayor de 50% fue considerada como anormal. La placa de ateroma fue definida como un área distintiva asociada a mineralización (incremento de la ecogenicidad) o con protrusión focal hacia la luz arterial. (15).

#### ***Análisis estadístico:***

El análisis fue realizado con el programa estadístico SPSS/ Windows (v.10.0). Los valores medios se reportaron con una desviación estándar como índice de dispersión. Los valores medios de variables continuas fueron comparados usando la prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas fueron comparadas usando la prueba de Chi cuadrada. Se aplicó análisis de regresión logística para obtener las razones de momios (IC 95%) y estimar la asociación de los factores de riesgo vascular con la aterosclerosis carotídea y con los eventos cardiovasculares. Un nivel de alfa de 0.05 fue considerado como significativo.

## RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 28 pacientes con SAAFP (12 hombres y 16 mujeres). La media de la edad fue de  $40 \pm 8,5$  años de edad (rango de 22 a 50 años de edad). La duración de la enfermedad fue de  $7.7 \pm 3$  años (rango de 5 a 18 años). Los pacientes se compararon con 28 sujetos aparentemente sanos (12 hombres y 16 mujeres). La media de la edad fue de  $41.7 \pm 6.3$  (rango de 22 a 50 años de edad). La tabla 1 muestra los factores de riesgo cardiovascular de pacientes y controles. Observamos una mayor prevalencia de hipertensión arterial ( $p = 0.001$ ) y obesidad ( $p = 0.05$ ) en los pacientes en comparación con los controles. La tabla 2 muestra las manifestaciones clínicas de los pacientes. El evento vascular cerebral fue la principal manifestación arterial y la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores fue el evento venoso más frecuente. En relación con el tratamiento, todos los pacientes con SAAFP recibieron anticoagulante oral, 7 pacientes (6 con historia de trombocitopenia y 1 con trombosis retiniana) tenían historia de tratamiento con prednisona (dosis media de 30mg/día) durante un periodo no mayor de 6 meses.

La tabla 3 muestra los hallazgos ultrasonográficos. EL EIM de las arterias carótidas fue encontrado en 23/28 pacientes con SAAFP y en 7/28 controles ( $p = 0.0001$ ). La DDL se encontró también en 11/28 pacientes con SAAFP sin placas de ateroma y en 2/28 controles ( $p = 0.004$ ), uno de ellos con una placa de ateroma. Las figuras 1, 2 y 3 son ejemplos de EIM y DDL. De los 23 pacientes con EIM, 9 tuvieron historia de complicaciones vasculares arteriales: 7 con EVC, 1 con infarto al miocardio y 1 con trombosis mesentérica. En contraste, los 5 pacientes sin EIM no tuvieron historia de eventos arteriales ( $p = 0.009$ ).

Los pacientes con y sin hipertensión arterial no mostraron diferencias significativas relacionadas al EIM (2.88mm vs. 2.47 mm respectivamente). La tabla 4 muestra el análisis de regresión logística de los factores de riesgo cardiovascular con el EIM y con EVC. En



este análisis encontramos que los pacientes con EIM tienen un riesgo de 3.34 veces más de presentar EVC comparado con los pacientes sin EIM (IC 95% =0.78-14.30)

## **DISCUSION.**

Los resultados del presente estudio demuestran un engrosamiento significativo de las arterias carótidas en pacientes con SAAFP en comparación con los controles normales. También se encontró que el diámetro de la luz arterial estuvo significativamente reducido en los pacientes con respecto a los controles. Llama la atención la ausencia de placas aterosclerosas en pacientes con SAAFP. Los pacientes con EIM tuvieron más eventos arteriales, que aquellos pacientes sin EIM. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar EVC. Por otra parte, este estudio sugiere que el EIM no es dependiente de factores de riesgo convencionales.

El ultrasonido de alta resolución ha sido utilizado para obtener medidas del engrosamiento de la íntima-media de las arterias carótidas y la detección de lesiones ateroscleróticas tempranas (12-15). Manzi y colaboradores (16) estudiaron el EIM en 175 mujeres con LES. El hallazgo principal de este estudio fue la presencia de placas carotídeas focales en el 40% de la población estudiada. Se encontró una asociación directa entre la presencia de placas carotídeas, el uso de prednisona, incremento del EIM y eventos coronarios sin relación con anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anticoagulante lúpico (AL). Una limitación de este trabajo es la ausencia de un grupo control para establecer diferencias en el EIM. En nuestro estudio, los pacientes con SAAFP tuvieron claramente un mayor EIM de las carótidas en comparación con los controles normales. Roman y colaboradores (17), informaron una frecuencia de 41% de placas carotídeas focales en 22 pacientes, 18 con LES y 4 con SAAFP. El EIM de la ACC fue similar en pacientes y controles. Sin embargo la presencia de aterosclerosis definida por el hallazgo de placas carotídeas fue 4.5 veces mayor en los pacientes que en los controles. El pequeño grupo de pacientes con SAAFP no fue analizado por separado. Estos hallazgos sugieren que la aterosclerosis en pacientes con LES se

desarrolla por formación de placas aterosclerosas más que por EIM. En contraste, en nuestro estudio, la aterosclerosis en pacientes con SAAFP parece desarrollarse primariamente por el EIM generalizado más que por la formación de placas aterosclerosas; de hecho ninguno de nuestros pacientes con SAAFP tuvieron placas de ateroma.

Nuestros resultados sugieren que en SAAFP otros mecanismos diferentes a los del LES, participan en la génesis de la aterosclerosis. En este sentido, datos indirectos provenientes de estudios en animales y observaciones in vitro apoyan el concepto de que la presencia de los aCL pueden ser suficientes para incrementar el riesgo de aterosclerosis independientemente de otros factores predisponentes (5, 22). En apoyo a nuestros hallazgos clínicos, George y colaboradores (23) han demostrado en ratones “knockout” para receptor de LDL (lipoproteínas de baja densidad), que la inmunización activa con aCL proveniente de pacientes fue seguida de producción de aCL y el desarrollo de aterosclerosis temprana. Otros estudios han planteado la hipótesis de que la respuesta inmune humoral y celular a  $\beta$ 2-GPI, la cual se asocia a trombosis, también posee propiedades aterogénicas. Esta idea parece ser lógica porque los anticuerpos anti- $\beta$ 2-GPI activan a las plaquetas y a las células endoteliales, incrementan la captación de LDL oxidada por los macrófagos, imitando la formación de células espumosas in vitro.(5). Recientemente se ha evaluado la asociación entre respuesta inmune antígeno específica y aterosclerosis experimental empleando un ratón transgénico propenso a aterosclerosis. En este estudio se generaron anticuerpos anti- $\beta$ 2-GPI por inmunización con  $\beta$ 2-GPI en ratones deficientes de receptor LDL y se demostró un incremento de la aterosclerosis sin cambios en el perfil de los lípidos (24). Estos estudios sugieren que los anticuerpos antifosfolípido y anti- $\beta$ 2-GPI son aterogénicos *per se*.

En humanos con SAAFP el proceso de aterogenicidad permanece oscuro. Al respecto se ha informado aterosclerosis de extremidades inferiores en pacientes con SAAFP como manifestación inicial de este síndrome (25). En otro estudio, Spronk y colaboradores (26) informaron tres pacientes con aterosclerosis sistémica severa asociada a títulos elevados de aCL e hiperhomocisteinemia, sin datos clínicos de SAAFP o LES. Estas observaciones clínicas indican que la aterosclerosis prematura puede asociarse a los anticuerpos antifosfolípido, incluso sin manifestaciones de SAAFP.

En nuestro estudio el incremento del EIM, un indicador de enfermedad subclínica, puede reflejar una exposición previa a los tradicionales factores de riesgo o puede ser una manifestación no reconocida del SAAFP. Aunque la mayoría de pacientes con hipertensión arterial tenían EIM el grosor fue similar al de los pacientes normotensos. Los otros factores de riesgo tampoco estuvieron asociados al EIM. Por lo tanto otra posibilidad es que la exposición prolongada a aCL puede contribuir por sí misma al EIM en pacientes con SAAFP. En este sentido la asociación entre eventos arteriales y EIM en nuestros pacientes sugiere que este hallazgo puede ser predictor de nuevos eventos cardiovasculares. En apoyo de esta hipótesis O'Leary y colaboradores (27) demostraron que el EIM de carótidas se asoció fuertemente a un mayor riesgo de infarto al miocardio y enfermedad vascular cerebral en adultos mayores asintomáticos. Sin embargo, en nuestros pacientes no se puede precisar el papel de la aterosclerosis en los eventos arteriales considerados como manifestaciones del SAAFP.

La mayoría de nuestros pacientes con SAAFP y EIM eran adultos jóvenes, por lo tanto la medición de EIM en estos pacientes puede ayudar a identificar aterosclerosis temprana, la cual debe ser tratada con medidas preventivas para evitar complicaciones cardiovasculares.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen el tamaño de la muestra, el diseño del estudio (transversal) y la no inclusión de otros factores de riesgo como la hiperhomocisteinemia y los anticuerpos anti- $\beta$ 2-GPI.

## **CONCLUSIONES:**

Este estudio sugiere:

1. -El ultrasonido Doppler carotideo es un método útil para detectar aterosclerosis temprana en SAAFP.
- 2.-El EIM puede ser un factor predictor para EVC en SAAFP.
- 3.-Los pacientes con SAAFP y EIM deben ser considerados como portadores de aterosclerosis; por lo tanto, se deben modificar los factores de riesgo convencionales desde etapas tempranas del SAAFP y buscar alternativas terapéuticas para limitar el daño endotelial causado por los anticuerpos antifosfolípido.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's . *Nature* 1993; 362: 801-9.
2. Rus NF. Complement activation and atherosclerosis. *Molecular immunology* 1999; 36: 949-55.
3. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
4. Pasceri V, Yeh E. A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999; 100:2124-6.
5. George J, Haratz D, Shoenfeld Y. Antiphospholipid (Hughes) syndrome. Accelerated atheroma, antiphospholipid antibodies, and the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 603-10.
6. Haratz D, George J, Levy Y, Khamashta MA, Hughes GR, Shoenfeld Y. Atheroma: links with antiphospholipid antibodies, Hughes syndrome and lupus. *QJM* 1999; 92: 57-9.
7. Urowitz MB, Gladman DD. Accelerated atheroma in lupus-background. *Lupus* 2000; 9: 161-5.
8. Aranow C, Ginzler EM. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9:166-9.
9. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams L. 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.
- 10 . Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R. et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2331-7.

11. Shoenfeld Y, Harats D, George J. Atherosclerosis and the antiphospholipid syndrome: A link unravelled?. *Lupus* 1998; 7 (Suppl 2): S140-S143.
12. Heiss G, Sharret AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134:250-6.
13. Sutton K, Wolfson S, Thompson T, Kelsey S. Measurement variability in duplex scan assessment of carotid atherosclerosis. *Stroke* 1992; 23: 215-20.
14. Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236: 567-73.
15. Cantú-Brito C, Rodríguez-Saldaña J, Reynoso-Marengo MT, Marmolejo-Henderson R, Barinagarrementeria-Aldatz F. Cardiovascular risk factors and carotid atherosclerosis detected by ultrasonography. *Salud Publica Mex* 1999; 41: 452-9.
16. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Rairie J, Tracy R. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 51-60.
17. Roman MJ, Salmon JE, Sobel R, Lockshin MD, Sammaritano L, Schwartz JE, et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiol* 2001; 87: 663-6.
18. Ames PRJ, Iannaccone MA, Brillante M, Bracaccio V. Carotid artery intima-media thickness in carriers of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2001; 10 (Suppl 1): S60 (abstract).
19. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J-C, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite



- antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309-11.
20. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus media thickness of arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.
21. Wikstrand J, Wendelhag I. Minisymposium: Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis. Methodological considerations of ultrasound investigation of intima-media thickness and lumen diameter. *J Intern Med* 1994; 236: 555-9.
22. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;25:79-88.
23. George J, Afek A, Gilburd B, Levy Y, Blank M, Kopolovic J, et al. Atherosclerosis in LDL-receptor knockout mice is accelerated by immunization with anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6: 723-9.
24. George J, Blank M, Levy Y, Meroni P, Damianovich M, Tincani A, et al. Differential effects of anti- $\beta$ 2-GPI antibodies on endothelial cells and on the manifestations of experimental antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1998; 97: 900-6.
25. Levy PJ, Cooper CF, Gonzalez MF. Massive lower extremity arterial thrombosis and acute hepatic insufficiency in a young adult with premature atherosclerosis associated with hyperlipoprotein(a)emia and antiphospholipid syndrome. *Angiology* 1995; 46: 853-8.
26. Spronk PE, Overbosch EH, Schut NH. Severe atherosclerotic changes, including aortic occlusion, associated with hyperhomocysteinaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 699-701.

27. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22.

**Tabla 1. Distribución de factores de riesgo para pacientes y controles.**

Característica	Pacientes (N=28)	Controles (N=28)	p
Edad (años)	40 ± 8.5	41.7 ± 6.3	0.97
Diabetes mellitus	0	0	
Tabaquismo	3	4	0.68
Obesidad	7	1	0.05
Sobrepeso	14	15	0.98
Hipercolesterolemia (>200 mg/dl)	8	8	0.97
Hipertrigliceridemia (>160mg/dl)	7	3	0.06
Hipertensión arterial	10	0	0.001

**Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los 28 pacientes con SAAFP.**

Manifestación	Número de eventos	%
EVC	7	25
IAM	1	3.5
TMs	1	3.5
TVP	13	46.4
TBF	10	35.7
TEP	9	32.1
PTA	6	21.4
PFR	4	14.2
UC	3	10.7
TVCR	1	3.5

EVC: Enfermedad vascular cerebral. IAM: Infarto agudo del miocardio. TMs: Trombosis mesentérica. TVP: Trombosis venosa profunda. TBF: Tromboflebitis. TEP: Tromboembolia pulmonar. PTA: Púrpura Trombocitopénica autoinmune. PFR: Pérdidas fetales recurrentes. UC: Ulceras crónicas. TVCR: Trombosis de la vena central de la retina.

**Tabla 3. Hallazgos ultrasonográficos.**

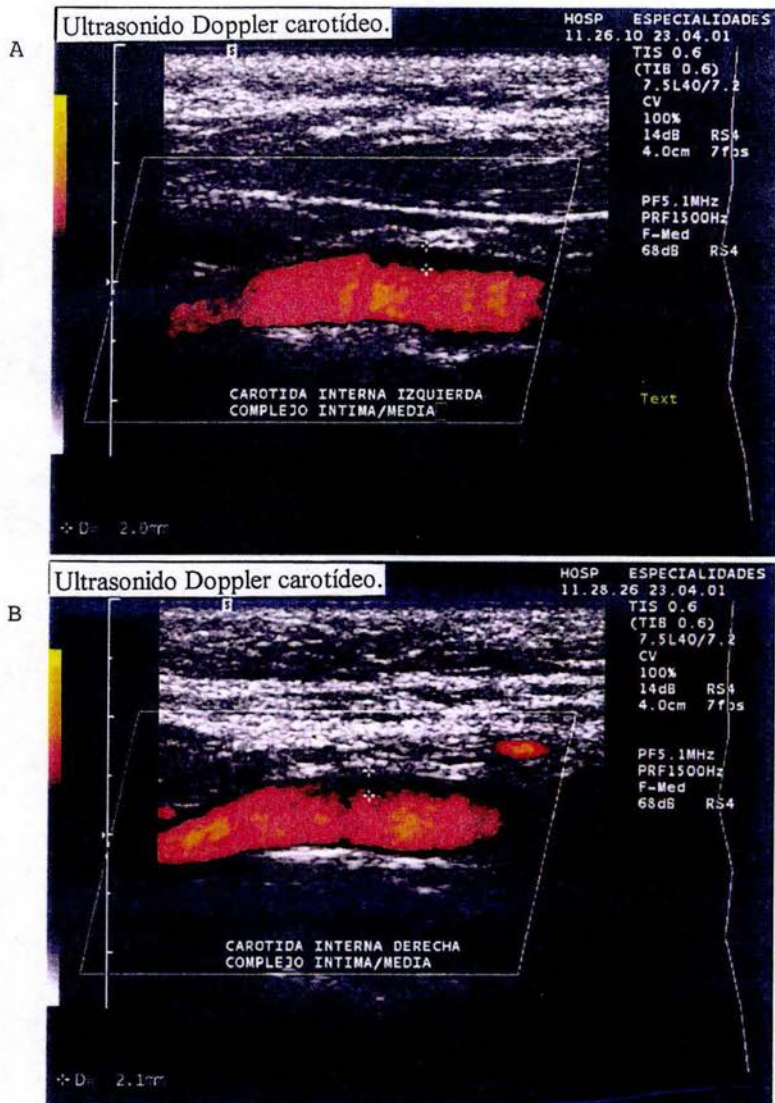
Hallazgos US.	Pacientes (N=28)	Controles (N=28)	p
EIM (mm)	2.6 ± 1.14	1.2 ± 0.44	0.0001
DDL (> 50%)	11	2	0.004
PA	0	1	NS

US: Ultrasonido. EIM: Engrosamiento íntima-media. DDL: Disminución de la luz.

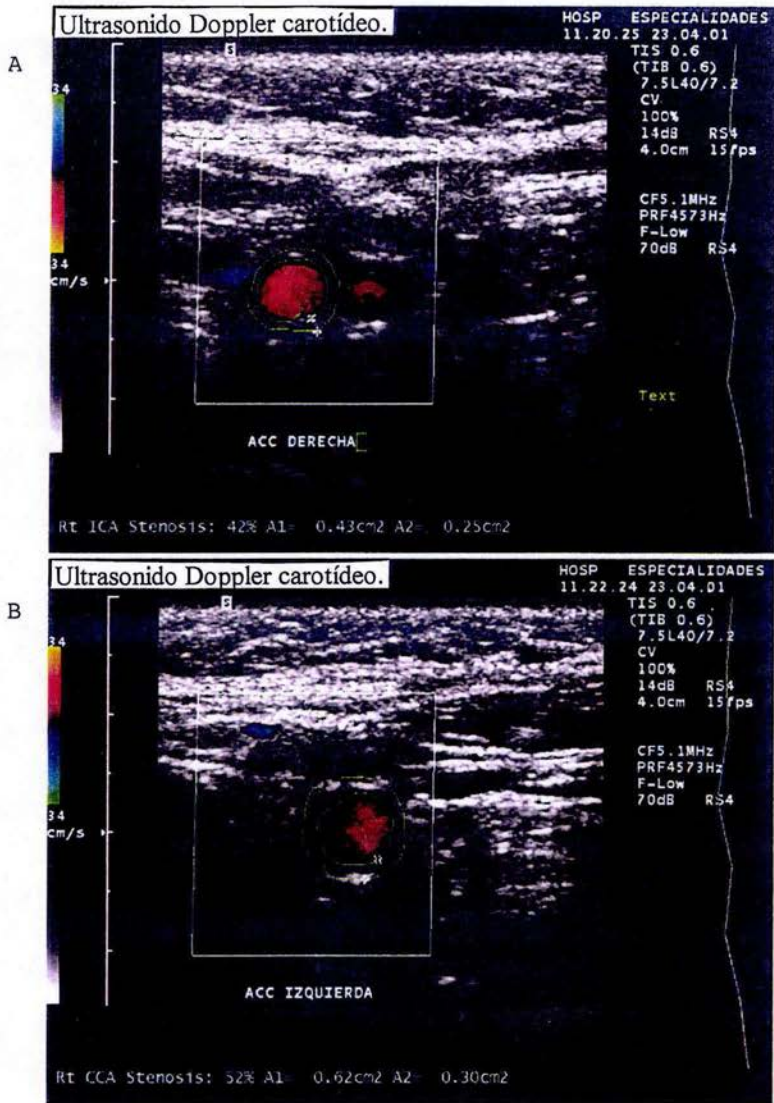
PA: Placas aterosclerosas.

**Tabla 4. Análisis de Regresión logística de EIM con los principales factores de riesgo y**

	<b>EVC.</b>	
	<b>RM</b>	<b>IC95%</b>
EIM	3.34	0.78-14.30
Hipertensión Arterial	0.83	0.25-2.72
Obesidad	0.59	0.33-1.05
Hipercolesterolemia	0.99	0.96-1.02
Hipertrigliceridemia	1.01	0.99-1.03
Tiempo de evolución	1.23	0.69-2.1



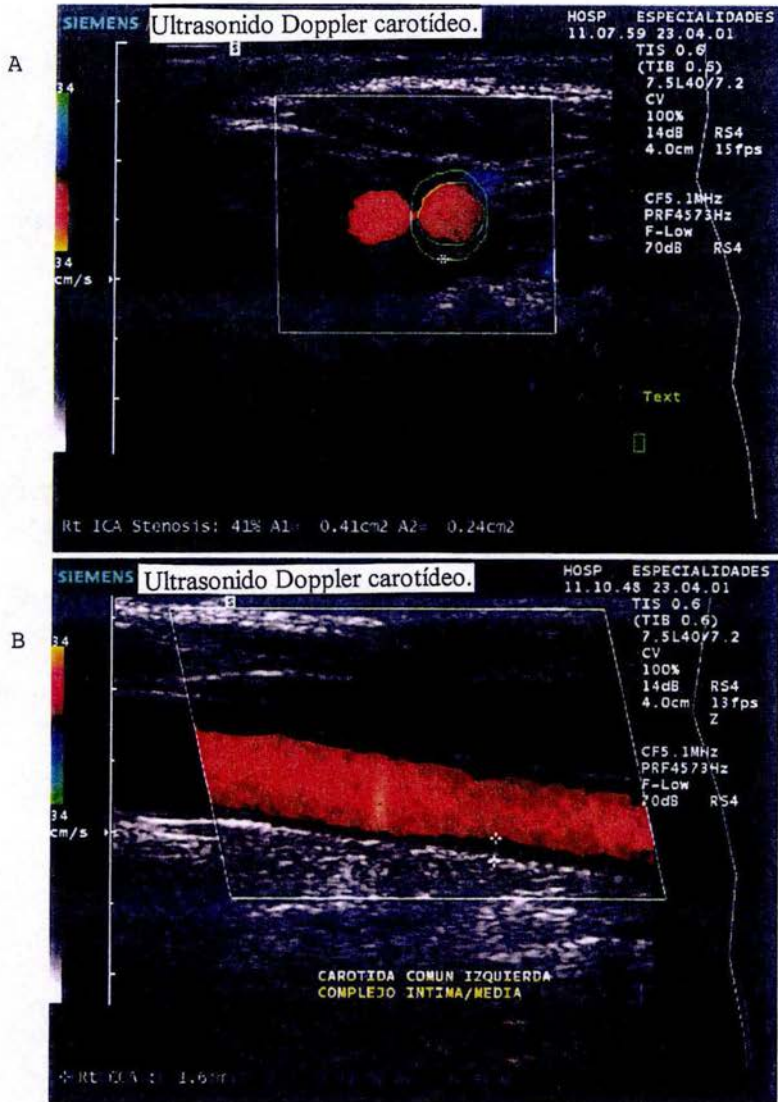
Figuras 1 A y B. La proyección longitudinal muestra: Engrosamiento del complejo íntima-media (EIM) limitado por el espacio entre los asteriscos. Irregularidad de la luz arterial como muescas.



Figuras 2 A y B. Corte transversal de las arterias carótidas comunes derecha e izquierda. Muestra el EIM, se observa con el contorno de color verde.

ESTA TESIS NO SALE  
 DE LA BIBLIOTECA





Figuras 3 A y B. Carótida común izquierda con EIM en corte transversal y disminución uniforme de la luz arterial en corte longitudinal.