



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

**“CONCORDANCIA ENTRE ATEROSCLEROSIS CAROTIDEA Y BRAQUIAL EN
PACIENTES CON ESCLERODERMIA”**

T E S I S

QUE PARA OPTAR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DRA. MARIA ITANDEHUI BAUTISTA JIMÉNEZ

ASESOR DE TESIS:

Dra. María del Pilar Cruz Domínguez

Doctora en ciencias

Adscrita a la Dirección de Educación e Investigación en Salud

UMAE hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional la Raza

Dr. Fernando Jandete Rivera

Medico Radiólogo

Adscrito al Departamento de Imagenología

UMAE hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional la Raza

México D.F Agosto 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de División de Educación en Salud
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional, La Raza

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Jefa del Servicio de Medicina Interna
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional, La Raza

Dra. María del Pilar Cruz Domínguez
División de Investigación
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional, La Raza

Número de Registro: R-2013-3501-32

Índice

Resumen	4
Abstract	5
Antecedentes Científicos	6
Material y Métodos	13
Resultados	15
Discusión	23
Conclusiones	26
Referencias	27
Anexos	30

Resumen

Título: Concordancia entre aterosclerosis carotídea y braquial en pacientes con Esclerodermia (ES)

Material y métodos: Estudio transversal, realizado en Medicina Interna e Imagenología de la UMAE HECMNR, de Enero-Junio del 2013. Criterios de inclusión: Esclerodermia (ACR), edad 18-70 años, previo consentimiento informado. Se evaluó grosor intima media (IMT), índice de resistencia (IR) e índice de pulsatilidad (IP) mediante Doppler carotídeo y braquial, perfil de lípidos, proteína C reactiva, polimorfismo e-NOS para G-894T y T-789C. Analizamos porcentajes, prevalencia y prueba de t de Student o chi cuadrada para comparar variables y correlación de Pearson/Spearman entre variables.

Resultados: El IMT fue alto: carotídeo derecho (91%), carotídeo izquierdo (80.7%), braquial derecho (56%) y braquial izquierdo (60%). Observamos correlación entre IMT braquiales ($r=0.289$, $p=0.05$) con IMT carótidas ($r=0.484$, $p=0.01$). No encontramos correlación entre carótidas/humerales. En la curva ROC para ITM Braquial izquierdo, el área bajo la curva fue 0.75, sensibilidad del 81% y especificidad del 46.2% para predecir HAP cuando el punto de corte se estableció en 0.65 mm. Las variantes alélicas del gen G894T se asoció con mayor IMT en carótida derecha (1.25 ± 0.4 mm vs 1.0 ± 0.15 mm, $p \leq 0.030$).

Conclusión: La afección macrovascular tanto braquial como carotídea es alta en ES. La elevación del IMT carotídeo o braquial de un lado concuerda con cambios similares contralaterales. La anomalía en el IMT braquial no asegura que la carótida este igualmente afectada o viceversa. El ITM braquial elevado predice la presencia de HAP.

Palabras clave: aterosclerosis, ITM carotídeo y braquial.

Abstract

Title: Concordance between brachial and carotid atherosclerosis in patients with scleroderma.

Material and methods: Cross-sectional study in Internal Medicine and Imaging of HECMNR UMAE, from January to June of 2013. Inclusion criteria: age 18-70 years, diagnosed with Scleroderma (ACR), informed consent. We evaluated intima-media thickness (IMT), resistance index (RI) and pulsatility index (PI) and carotid Doppler brachial lipid profile, C-reactive protein polymorphism e-NOS for G-894T and T-789C. Analyze rates, prevalence and Student t test or chi-square to compare variables and Pearson or Spearman correlation for all variables.

Results: The IMT was abnormally high carotid level (96.5%) and brachial (77.2%) bilateral. Observed correlation between brachial ($r = 0.289$, $p = 0.05$) and between carotid ($r = 0.484$, $p = 0.01$) but no correlation between carotid / brachial. In ROC analysis found correlation with left brachial ITM and HAP with area under the curve of 0.75% with a specificity of 46.2% and sensitivity of 81% when the cutoff point was set at 0.65. The presence of allelic variants G894T gene was associated with increased right carotid IMT (1.25 ± 0.4 mm vs 1.0 ± 0.15 mm, $p \leq 0.030$).

Conclusion: Macrovascular disease is present in scleroderma. No agreement was demonstrated between brachial and carotid ITM, however if there is correlation for each blood group compared bilaterally. Correlation for abnormal brachial ITM increased with the presence of HAP

Keywords: atherosclerosis, carotid intima medium and brachialis.

Antecedentes Científicos

La aterosclerosis es una enfermedad de la pared arterial que ocurre en sitios susceptibles en arterias de mediano y gran calibre, produciendo inflamación crónica, trombosis o estenosis a nivel cardíaco, cerebral, miembros pélvicos u otros órganos¹. La asociación entre enfermedades autoinmunes y aterosclerosis está bien descrita en varias enfermedades del tejido conectivo tales como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide sobre todo por incremento en la morbimortalidad cardiovascular. Los mecanismos aún no están del todo esclarecidos, pero se cree son secundarios a inflamación crónica, alteración en el perfil de lípidos y su funcionamiento, auto-anticuerpos y disfunción endotelial².

La esclerosis sistémica una enfermedad autoinmune de etiología desconocida que se caracteriza daño endotelial, autoinmunidad y fibrosis. Aunque la enfermedad microvascular ha sido el sello distintivo de la esclerosis sistémica, actualmente existe un debate en relación a la presencia y extensión de enfermedad macrovascular por la presencia de aterosclerosis acelerada en estos pacientes³.

La inflamación es un componente clave de aterosclerosis, cuyo marcador es la proteína C reactiva (PCR). Estudios recientes han demostrado que la PCR posee propiedades aterógenas por activación del complemento, secreción de endotelina-1 e IL-6, favorece la sobreexpresión de moléculas de adhesión y tiene efectos protrombóticos⁴.

En un estudio realizado por Muangchan et al; sobre la prevalencia de cifras elevadas de PCR en pacientes con esclerodermia de origen canadiense, encontraron incremento en las cifras de PCR en un 25.7% (variedad difusa $11.98\% \pm 25.41$ mg/L y variedad limitada 8.15 ± 16.09 mg/L). En este mismo estudio se encontró que los niveles de PCR se encontraron elevados en una cuarta parte de los pacientes con esclerodermia, especialmente en etapas tempranas, correlacionándose también con actividad de la enfermedad, severidad y pobre función pulmonar⁵.

El endotelio juega un papel importante en la fisiopatología de la esclerodermia ya que el desequilibrio funcional entre la endotelina y el óxido nítrico (ON) han sido directamente relacionados con el daño vascular crónico clínicamente traducido en fibrosis tisular. El ON es una molécula reactiva, de vida corta, su bioactividad está al menos en parte genéticamente determinada y puede predecir eventos cardiovasculares. Se sintetiza a partir de L-arginina por acción de la sintasa de óxido nítrico (NOS) de la cual existen 3 isoformas: NOS2 (iNOS) solo se expresa en presencia de un estímulo, NOS1 neuronal (nNOS) se expresa constitutivamente en el sistema nervioso central y la NOS3 endotelial (eNOS) se expresa constitutivamente en el endotelio vascular. La eNOS es codificada por un gen localizado en el cromosoma 7q35-36, del cual se han descrito tres polimorfismos; el T-786C en la región promotora (una mutación sin sentido E298D en el exón 7), la repetición de 27 pares de bases en el intrón 4 y la sustitución G – T en la posición 894 del gen de eNOS. Las variantes genéticas determinan la estructura y función de la eNOS. La función de eNOS es de vital importancia en la esclerodermia, pues la vasoconstricción es piedra angular en su patogénesis y complicaciones. La producción normalmente baja de ON por las eNOS constitutivas es vasoprotector, antiinflamatorio, antiproliferativa, antioxidante, antitrombótico y vasodilatador. Una síntesis anormal y excesiva de ON por iNOS, en estados proinflamatorios o debido a la presencia de los polimorfismos G894T Y T-786C de la eNOS provoca desequilibrio del tono vascular, aumento en la adhesividad plaquetaria, degranulación de leucocitos y engrosamiento de la pared vascular, hiperviscosidad sanguínea, todos eventos cruciales en la fisiopatogenia de esclerosis sistémica⁶.

El diagnóstico de aterosclerosis se puede realizar por diferentes estudios como índice tobillo brazo, índice muñeca brazo, eco dúplex, angiotomografía axial computarizada, angioresonancia magnética y arteriografía principalmente. El eco doppler es la modalidad de imagen que más se ha investigado, ya que combina la visualización directa del vaso a estudiar a través de un modo B de visualización con la medición con doppler de la velocidad del flujo sanguíneo. Se han descrito numerosos parámetros para identificar la enfermedad oclusiva por aterosclerosis con repercusión hemodinámica. Los criterios más utilizados son:

velocidad sistólica máxima, índice de resistencia, índice de pulsatilidad, tiempo de aceleración, índice intima media y el reconocimiento del patrón de ondas².

El grosor intima-media IMT (Intima-media thickness) es calculado usando el promedio del grosor intima-media (la distancia entre la primera y la segunda línea ecogénica del lumen del vaso). El IMT carotideo se correlaciona con factores de riesgo tradicionales para aterosclerosis y es un predictor independiente de eventos cardiovasculares⁷.

Varios estudios han reportado aumento del IMT en pacientes con esclerosis sistémica. Lekakis et al. Midieron el IMT en 12 pacientes griegos con esclerodermia difusa. El IMT de la carótida común fue significativamente mayor en estos pacientes (0.83 ± 0.3 mm vs 0.46 ± 0.2 mm)⁸.

Bartoli et al., evaluaron con ecocardiografía doppler el IMT carotideo en 35 pacientes italianos con esclerosis sistémica, encontrando que los valores de IMT para estos pacientes fue mayor comparado con los controles (0.93 ± 0.29 mm esclerodermia vs 0.77 ± 0.13 mm controles)⁷. Sherer et al. Evaluaron el IMT carotideo en 44 pacientes de Israel con esclerodermia y 32 controles, los resultados de IMT mayor 0.9 mm fueron significativamente mayores en los pacientes con esclerosis sistémica que en los controles (43% vs 28%)⁹.

Kaloudi et al evaluaron el IMT en 66 pacientes de Italia con esclerodermia (variedad limitada n= 55, variedad difusa =11) y 20 controles reportando cifras significativamente mayores en pacientes con esclerodermia (0.90 ± 0.037 mm) vs controles (0.69 ± 0.013 mm; $P < 0.01$)¹⁰.

En contraste otros estudios han reportado que IMT es normal en pacientes con esclerosis sistémica un ejemplo de ello, es el trabajo realizado por Zakopoulos et al; en donde se evaluó el IMT de las arterias carótida interna y externa en 40 pacientes griegos con esclerodermia y 45 controles sin encontrar diferencia estadística entre ambos grupos¹¹.

En diversos estudios se ha encontrado que la aterosclerosis está incrementada en pacientes con esclerosis sistémica comparados con controles sanos².

En cuanto a la presencia de aterosclerosis coronaria, en el estudio de autopsias más grande realizado por D`Angelo et al; reportaron un grado significativamente mayor de aterosclerosis en pacientes con esclerosis sistémica, aunque la presencia de aterosclerosis coronaria de mediano calibre fue similar de 48% en esclerosis sistémica vs 43% en los controles, las lesiones ateroscleróticas de coronarias de mediano calibre o arteriolas ocurrió en el 17% en pacientes con esclerodermia vs 2% de los controles ($p < 0.01$)¹². En otro estudio publicado en la literatura de 17 pacientes con esclerosis sistémica y 17 controles sin historia de enfermedad cardiovascular, se encontró que la aterosclerosis coronaria (medida por calcificación coronaria) fue de 56.2% en pacientes con esclerosis sistémica vs 18.8% en los controles¹³.

Cuatro estudios han evaluado la prevalencia de enfermedad aterosclerótica a nivel cerebrovascular en pacientes con esclerosis sistémica comparado con controles. Youssef et al; no encontraron diferencias entre la prevalencia de enfermedad cerebrovascular de pacientes con esclerosis sistémica y controles, pero el total de número de eventos fue bajo en ambos grupos¹⁴. De tres estudios que evaluaron aterosclerosis cerebrovascular asintomática, se encontró una elevada incidencia de aterosclerosis en pacientes con esclerosis sistémica comparado con los controles^{15, 16}. En otro estudio de 37 pacientes con esclerosis sistémica asintomáticos y 74 controles, la prevalencia de calcificaciones intracerebrales por tomografía simple fue significativamente más elevada en los pacientes con esclerosis sistémica (32.4% vs 9.5%)¹⁶. Dos estudios examinaron la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca cerebral en pacientes con esclerosis sistémica asintomáticos y controles ambos estudios encontraron que no solamente fueron los pacientes con esclerosis sistémica quienes presentaron mayor incidencia de aterosclerosis sino también mayor número de lesiones¹⁷.

Tres estudios evaluaron la presencia de aterosclerosis en vaso específicos: renal¹⁸, radial¹⁹ y ulnar²⁰. Dos de estos estudios encontraron que la aterosclerosis asintomática esta incrementada en pacientes con esclerosis vs controles^{18, 20}. Trostle et al encontraron significativamente incrementado el grosor de la íntima en vasos renales de mediano y gran calibre en pacientes con esclerosis sistémica sin historia de crisis renal comparados con los controles¹⁸. Stafford et al; encontraron que el diámetro de la arteria ulnar en pacientes con esclerosis sistémica estaba significativamente disminuido vs controles²⁰.

A nivel carotideo la mayoría de los estudios evaluaron la presencia de aterosclerosis mediante ultrasonido. Siete estudios (44%) reportaron significativamente mayor grosor intima-media carotideo en pacientes con esclerosis sistémica versus controles ^{7, 8, 10, 21, 22, 23, 24}.

Recientemente los trabajos de Frerix et al., evaluaron la oclusión a nivel arterial ulnar como predictor de desarrollo de úlceras en 79 pacientes con esclerodermia de la población alemana comparados con controles sanos, reportando que en las arterias ulnares y radiales la velocidad de pico sistólico (VPS) y la velocidad tele diastólica final (VDF) fueron significativamente menores que los controles (VPS rad: 40.1 vs 48.6 cm/s; VPS uln 38.2 vs 56.6 cm/s; VDF rad 3.8 vs 10.4 cm/s; VDF uln 3.0 vs 13.0 cm/s) así mismo encontraron que 17 pacientes con esclerodermia tuvieron oclusión de la arteria ulnar de los cuales 11 de estos pacientes la afección fue de forma bilateral²⁵.

A su vez Park y colaboradores estudiaron la afección macrovascular a nivel arterial ulnar en 19 pacientes con esclerodermia que presentaban fenómeno de Raynaud y úlceras digitales en la población coreana. De las cuales doce pacientes tuvieron involucro de la arteria ulnar por oclusión o estenosis demostrado mediante angiografía, estos hallazgos fueron asociados con la variedad difusa ($p < 0.01$) y no así con la duración del fenómeno de Raynaud, la presencia de enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar y presencia de anticuerpos (anti-topoisomerasa y anti centrómero). Además se demostró que no hubo diferencias significativas en los factores de riesgo de enfermedad macrovascular tales como colesterol, glucemia, PCR, entre los pacientes con y sin afección ulnar. Trece pacientes fueron sometidas a intervención

quirúrgica, 5 de ellas requirieron trasplante vascular por enfermedad vascular periférica²⁶. Caramaschi y colaboradores describieron en una población italiana de pacientes con esclerodermia, que el 4.8% (9 pacientes) fueron sometidos a amputación digital y todos ellos tuvieron afección arterial periférica²⁷.

En un estudio realizado en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional la Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret” de pacientes con esclerodermia mexicanas, para establecer la asociación de la afección macro vascular por aterosclerosis con la severidad del Síndrome de Raynaud mediante ultrasonido, se reportó que en 21 pacientes con esclerodermia y fenómeno de Raynaud (19 variedad difusa, 3 variedad limitada) el índice Brazo-muñeca (IBM) en arterias cubital y radial no fue significativamente diferente a los controles sanos (IBM radial derecha: 1.01 ± 0.09 esclerodermia vs 1 ± 0.04 sanos, IBM radial izquierda: 0.99 ± 0.08 esclerodermia vs 1 controles, IBM cubital derecha: 0.96 ± 0.06 esclerodermia vs 0.95 ± 0.04 , IBM cubital izquierdo: 0.91 ± 0.22 esclerodermia vs 1.01 ± 0.02 controles), sin embargo el índice intima media de ambos brazos fue significativamente diferente (Índice intima media en brazo derecho 0.35 ± 0.14 en esclerodermia vs 0.22 ± 0.06 $p < 0.05$, Índice intima media en brazo izquierdo 0.37 ± 0.11 esclerodermia vs 0.25 ± 0.05 $p < 0.001$) con estos resultados se demuestra la presencia de aterosclerosis acelerada mediante medición por ultrasonido del índice intima media a nivel braquial en pacientes con esclerodermia vs controles sanos.²⁸

El impacto sobre el diagnóstico y pronóstico de la afección macrovascular por aterosclerosis en pacientes con esclerodermia se ha demostrado en la literatura de acuerdo a un estudio de cohorte publicado recientemente por Man y cols para evaluar la incidencia de infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica y EVC en pacientes con esclerosis sistémica, de los 865 individuos con esclerosis sistémica (85.8 % mujeres, edad media de 58.7 años) las tasas de incidencia para infarto del miocardio y EVC fue de 4.4 a 4.8 por 1000 personas-año vs 2.5 y 2.5 por 1000 personas-año en comparación con la población en general. La razón de riesgo ajustada fue de 1.80 (IC 05%= 1.07 - 3.05) para Infarto del miocardio y del 2.61 (IC 95%= 1.54 – 4.44) para EVC. Las tasas de incidencia para enfermedad arterial periférica fue de 7.6 en pacientes con esclerodermia vs 1.9 por 1000 personas año, con una razón de riesgo ajustada de 4.35 (IC 95% de 2.74 - 6.93)²⁹.

La esclerosis sistémica está asociada a una alta mortalidad entre todas las enfermedades de tejido conectivo, con un estimado de supervivencia a 10 años del 66 – 82%. De acuerdo a las recientes mejorías al tratamiento de la crisis renal y la hipertensión pulmonar en estos pacientes, se ha descrito que la mortalidad por causas directas a la esclerodermia es menor que las no relacionadas directamente, representando cerca del 50% de todas las muertes. La enfermedad cardiovascular contribuye significativamente, alrededor del 20- 30% del total de las muertes. Una comprensión más precisa del riesgo cardiovascular es crucial para mejorar los resultados globales de estos pacientes³⁰.

Material y métodos

El Objetivo principal de este estudio fue establecer la concordancia de afección macrovascular entre aterosclerosis carotídea y braquial mediante ultrasonido Doppler, en pacientes con esclerodermia. Tuvimos como objetivos específicos, medir la prevalencia de aterosclerosis carotídea y aterosclerosis braquial, así como su relación con la severidad de fenómeno de Raynaud y la presencia de hipertensión pulmonar.

El diseño empleado en este estudio fue transversal comparativo. El estudio se realizó en los servicios de Medicina Interna e Imagenología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza en el período comprendido del mes de Enero a Junio del 2013.

Los criterios de inclusión del estudio fueron cualquier género, edad de 18- 70 años, atendidos en el servicio de Medicina Interna, con diagnóstico de Esclerodermia de acuerdo a los criterios de clasificación de la ACR y que tuvieran resultado del gen polimorfismo eNOS G894T y T-786C de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS). Los criterios de no inclusión fueron aquellos sujetos que presentaron otra patología crónica donde la afección vascular sea parte de su fisiopatología (vasculitis, otras enfermedades autoinmunes). Excluimos a los que no tuvieran ambas mediciones carotídeas y braquiales con ultrasonografía doppler, que se perdieron en el seguimiento del estudio por defunción o voluntad.

Las variables de estudio, se definieron en variable de estudio 1 para aterosclerosis carotídea, variable de estudio 2 para aterosclerosis braquial, así como las variables sociodemográficas y de enfermedad. En las variables 1 y 2 se determinaron el grosor íntima medio (ITM), índice de resistencia (IP), índice de pulsatilidad (IP). Dentro de las variables demográficas y de enfermedad se encuentran la edad, sexo, tipo de esclerodermia, tiempo de evolución de la enfermedad, hipertensión arterial pulmonar (HAP), severidad del fenómeno de Raynaud, perfil de lípidos (HDL, LDL, Triglicéridos, colesterol), proteína C reactiva (PCR), la determinación de polimorfismo e-NOS G894T y T-789C.

Después de verificar los criterios de selección en cada paciente por interrogatorio, análisis clínico y del expediente clínico, se recabó resultado de ecocardiograma transtorácico reciente para evaluar HAP y el resultado del polimorfismo e-NOS.

En la primera visita, se realizó captura de datos, exploración física para clasificación del grado de severidad del fenómeno de Raynaud de acuerdo a la Escala de Severidad Medsger. Posteriormente se realizó ultrasonido doppler arterial con medición de IP, IR e ITM de las arterias carótida a nivel del bulbo tercio proximal y a nivel del tercio medio de la arteria braquial de forma bilateral por médico radiólogo. Posteriormente, mediante cita programada se realizó toma de muestras sanguíneas para PCR, HDL, LDL, Triglicéridos y Colesterol.

Al 10% de la población en estudio se realizó una segunda medición de ultrasonido doppler carotideo y braquial para determinar la variabilidad interobservador.

Toda la información se capturó y analizó en el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 18. Se realizó estadística descriptiva para clasificar las características de la población con medias y desviación estándar, así como frecuencias y porcentajes. En el análisis para prueba de hipótesis utilizamos prueba de t de Student para comparar variables cuantitativas continuas y chi cuadrada para las variables cualitativas para comparar la variedad de la enfermedad, las variantes alélicas del polimorfismos G894T y T786C y la normalidad o anormalidad de los parámetros subrogados en Doppler para aterosclerosis. Se estableció la prevalencia de aterosclerosis a nivel carotideo y braquial bilateral, se determinó la correlación de Pearson o Spearman, según distribución normal de los datos, de todos los parámetros ultrasonograficos y el perfil de lípidos, la severidad del Síndrome de Raynaud, Hipertensión arterial pulmonar.

Resultados

En nuestro estudio 58 pacientes cumplieron los criterios de inclusión; 56 mujeres (96.5%) y 2 hombres (3.5%) de los cuales el 32.7% correspondió a la variedad limitada, 19 pacientes, para la variedad difusa 65.5%, 38 pacientes, y de la variedad localizada (golpe de sable) correspondió al 1.7%, una paciente.

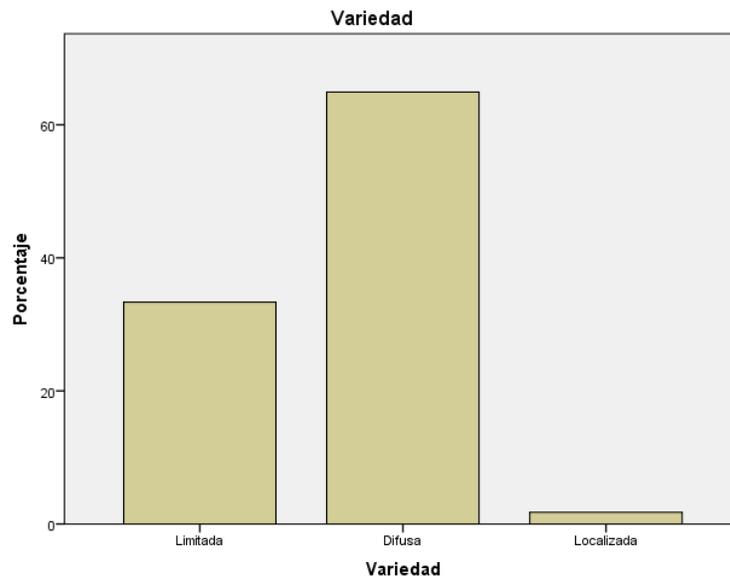


Figura 1. Variedad de Esclerodermia (ES)

El promedio de la evolución de la enfermedad fue de 10.58 ± 7.81 años, con una edad promedio de 50.85 ± 10.76 años. Dentro de las comorbilidades asociadas en nuestra población se encuentran: Hipertensión en el 12.5% de la población, Diabetes Mellitus tipo 2 en el 3.6%, dislipidemia en el 8.9%, hipotiroidismo en el 16.1 %, la asociación DM2 y dislipidemia en el 3.6%, y la presencia de otra enfermedad del Tejido conectivo como Síndrome de sobre posición, LES y AR fue del 1.8% (para el análisis de todas las variables no se incluyeron estas pacientes), mientras que el 53.6% de la población no se encontró otra comorbilidad asociada a esclerodermia, representado más del 50% de nuestra población total.

La afección microvascular caracterizada por HAP y la severidad del fenómeno de Raynaud se encontró que el 52.1 % de la población en estudio no presenta datos de Hipertensión arterial pulmonar mientras que el 45.8% si la presenta, solo el 2.1% no fue posible medir este parámetro ya que no se realizó Ecocardiograma para la determinación de la misma. Ver figura 2.

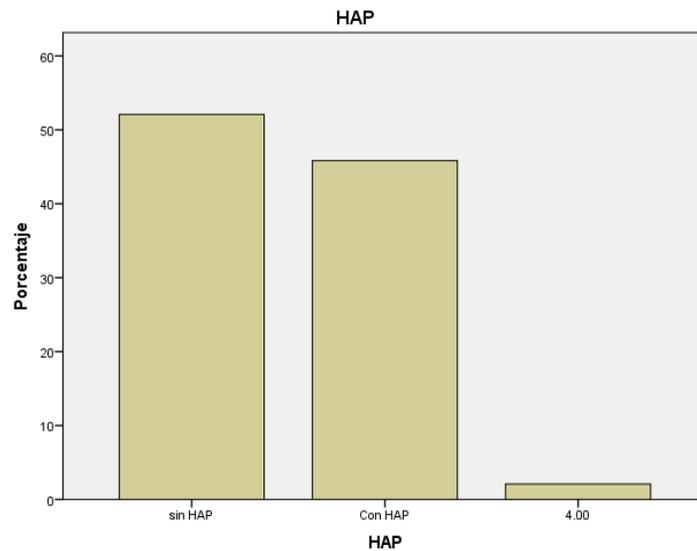


Figura 2. Porcentaje de pacientes con ES e Hipertensión Pulmonar (HAP)

En lo que respecta a la severidad del fenómeno de Raynaud se clasificó en una puntuación de severidad promedio, de acuerdo a la escala de Medsger del 1.40 ± 1.16 .

En los resultados obtenidos por ultrasonido doppler se encontró que el IMT fue anormalmente alto en carótida derecha (91%), carótida izquierdo (80.7%) y braquial derecha (56%), braquial izquierdo (60%). El promedio del índice intima media a nivel de carótida derecha fue de 1.16 ± 0.43 mm, a nivel de la arteria carótida izquierda fue de 1.20 ± 0.40 mm, el promedio del índice íntima medio a nivel de la arterial braquial derecha fue de 0.67 ± 0.14 mm y a nivel de la arteria braquial izquierda fue de 0.72 ± 0.23 mm. En cuanto al índice de resistencia (IR) para la arteria braquial derecha fue de 0.93 ± 0.62 mm, para la braquial izquierda fue de 0.92 ± 0.64 mm, el IR para la arteria carótida derecha 0.70 ± 0.95 y para la arteria carótida izquierda fue de 0.68 ± 0.60 . El índice de pulsatilidad para cada arteria fue: braquial derecha de 4.26 ± 1.49 , para la braquial izquierda fue de 3.97 ± 1.35 , para la carótida derecha 1.50 ± 0.43 y para la carótida izquierda fue de 1.36 ± 0.28 .

En cuanto a los reactantes de fase aguda mediante la determinación de Proteína C reactiva esta se determinó en 6.85 ± 11.85 . En lo que respecta al perfil de lípidos, se encontró que el promedio para cifra de colesterol total fue de 177 ± 46.84 mg/dl, el de triglicéridos fue de 152 ± 73.22 mg/dl, las cifras de colesterol de alta densidad (HDL) fue de 41.89 ± 11.69 mg/dl, el de colesterol de bajo peso molecular (LDL) fue de 111.24 ± 48.56 mg/dl.

En lo que respecta al análisis por grupo de variedad de enfermedad se reportó que la edad promedio entre la variedad limitada fue de 50.95 ± 13.79 años y para la variedad difusa de 50.45 ± 8.78 años, la evolución de la enfermedad para la limitada fue de 9.97 ± 8.23 años y para la difusa de 10.66 ± 7.19 años, estos parámetros no fueron diferentes entre ambas variedades, no se encontraron diferencias en la presencia de HAP variedad difusa 1.5 ± 0.51 % vs variedad limitada 1.53 ± 0.51 %. Sin embargo cabe destacar los parámetros en donde se encontraron diferencias como en la determinación de triglicéridos para la variedad limitada fue de 176.4 ± 95.48 vs variedad difusa 138.1 ± 54.73 $p \leq 0.05$, la severidad del fenómeno de Raynaud en la variedad limitada fue de 0.76 ± 0.83 vs variedad difusa 1.85 ± 1.1 $p \leq 0.001$.

En cuanto a los parámetros obtenidos por ultrasonido para el grosor intima media carotideo bilateral y a nivel braquial se encontró por arriba del valor normal sin ser diferente entre ambos grupos, únicamente el índice de pulsatilidad fue diferente entre ambos grupos para la variedad limitada fue de 4.64 ± 1.52 vs variedad difusa 3.8 ± 1.25 $p \leq 0.05$. Ver tabla 1.

	IMTCD	IMTCI	IMTBD	IMTBI
limitada	1.12	1.21	0.65	0.66
Difusa	1.17	1.19	0.68	0.74

Tabla 1. Grosor intima media en cada grupo arterial por variedad de enfermedad. IMTCD: grosor intima media carótida derecha; IMTCI: grosor intima media carótida izquierda; IMTBD: grosor intima medio braquial derecho; IMTBI: Grosor intima medio braquial izquierdo

Se determinó la correlación existente entre el grosor intima media entre arterias carótidas y braquiales de cada lado en la población total, encontrándose que no existe correlación lineal. Sin embargo al correlacionar ambos grupos de arterias por separado (braquial derecha e izquierda y carotidea derecha e izquierda) se demostró que existe correlación lineal entre las arterias carótidas ($r= 0.484$, $p=0.01$) y para las arterias braquiales ($r=0.289$, $p= 0.05$)

Al realizar el análisis ROC para las pacientes con esclerodermia y HAP con los hallazgos obtenidos por ultrasonido doppler; se encontró correlación con el índice intima medio a nivel de la arteria braquial del lado izquierdo e Hipertensión arterial pulmonar, con una área bajo la curva de 0.75% con una especificidad del 46.2% y sensibilidad del 81%, cuando el punto de corte se estableció en 0.65. Ver Figura 3.

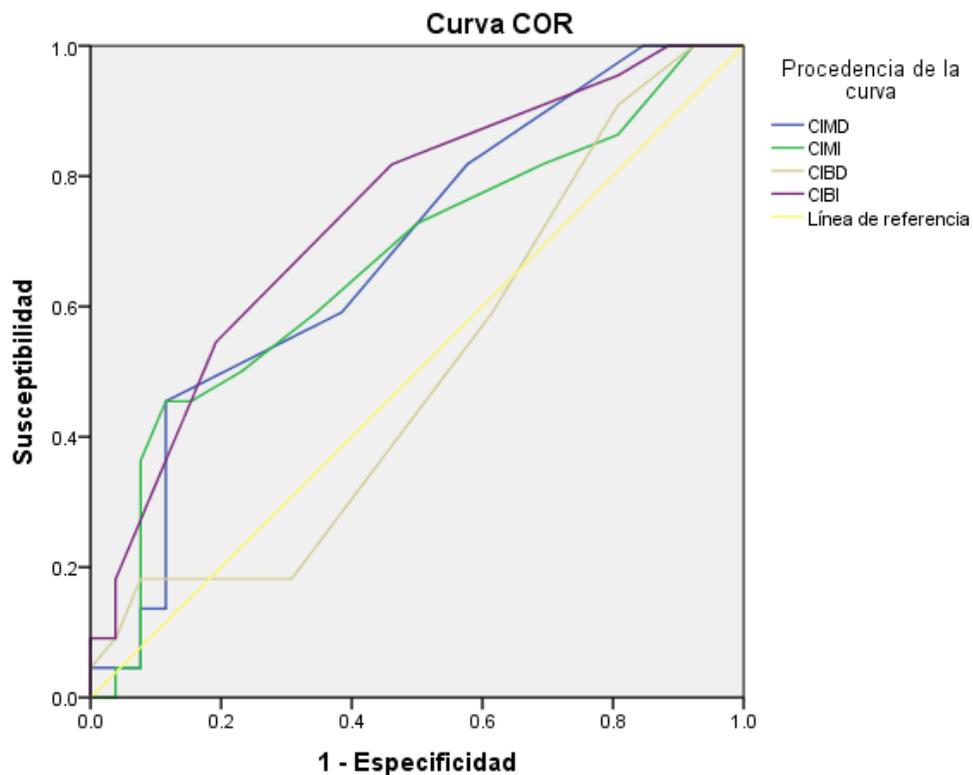


Figura 3. Correlación entre el IMT para cada arteria bilateral y la presencia de HAP. Obsérvese línea morada IMT brazo izquierdo.

Al analizar si existe correlación con respecto a los factores cardiovasculares tradicionales con el grosor intima media, en este estudio se determinó que el colesterol total tiene correlación con el grosor intima medio a nivel carotideo de forma bilateral (carótida derecha $r= 0.268$, $p= \leq 0.05$; carótida izquierda $r= 0.324$, $p=0.01$) y para las cifras de colesterol LDL existe correlación con el grosor intima medio a nivel carotideo izquierdo ($r = 0.301$, $p \leq 0.05$).

Se evaluó el porcentaje de prevalencia de los polimorfismos G 894 T y T 786 C para la sintasa de óxido nítrico, en 30 pacientes de nuestra población en estudio, en quienes se encontró que el 30% son No wild Type para el polimorfismo T 786 C, mientras que un 46.7 % lo es para G 894 T. Ver figura 4.

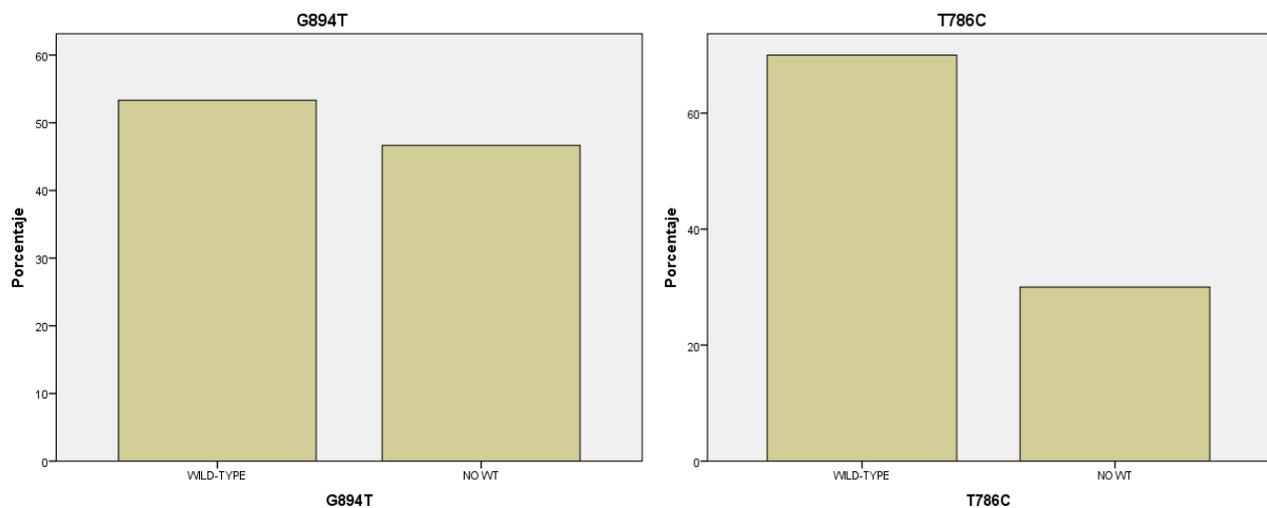


Figura 4. Prevalencia de variantes alélicas WT/NWT para los genes G894 T y T 786 C

En cuanto a los Hallazgos realizados mediante ultrasonido doppler en las pacientes No Wild Type (NWT) del polimorfismo G894T, se reporta lo siguiente para el promedio del índice intima media a nivel carotideo derecho 1.25 ± 0.4 mm e izquierdo de 1.15 ± 0.42 mm, a nivel de las arterias braquiales el índice intima medio derecho 0.60 ± 0.13 mm e izquierdo de portadoras 0.70 ± 0.31 mm. En las pacientes Wild Type (WT) de este polimorfismo a nivel carotideo el ITM derecho fue 1.0 ± 0.15 mm y en la arteria carótida izquierda fue de 1.12 ± 0.31 mm, ITM braquial derecho fue de 0.67 ± 0.07 mm, ITM braquial izquierdo 0.71 ± 0.25 mm. Ver tabla 2.

Parámetros	NWT G894T	WT G894T	p
IMT CD	1.25 ± 0.4 mm	1.0 ± 0.15mm	p ≤ 0.030
IMT CI	1.15 ± 0.42mm	1.12 ± 0.31mm	p = 0.814
IMT BD	0.60 ± 0.13 mm	0.67 ± 0.07 mm	p = 0.103
IMT BI	0.70 ± 0.31 mm	0.71 ± 0.25 mm.	p= 0.858

Tabla 2. Grosor intima Media para cada grupo arterial bilateral de la variante alélica para el gen G 894 de la e-NOS. WT: wild Type / NWT : No wild type. IMTCD: grosor intima media carótida derecha; IMTCI: grosor intima media carótida izquierda; IMTBD: grosor intima medio braquial derecho; IMTBI: Grosor intima medio braquial izquierdo.

La determinación de los índices de resistencia (IR) para cada una de las arterias en pacientes NWT del polimorfismo G 894 T fue como sigue a nivel de carótida derecha 0.72 ± 0.101, carótida izquierda 0.67 ± 0.057, braquial derecha 0.94 ± 0.04 y braquial izquierdo de 0.93 ± 0.06. Mientras que en los WT para este polimorfismo fue a nivel de carótida derecha 0.67 ± 0.80, carótida izquierda de 0.68 ± 0.06, braquial derecha de 0.89± 0.06 y braquial izquierdo de 0.89 ± 0.07. Ver tabla 3.

Parámetros	NWT G894T	WT G 894T	p
IR CD	0.72 ± 0.101	0.67 ± 0.80	≤ 0.259
IR CI	0.67 ± 0.057	0.68 ± 0.06	≤ 0.832
IR BD	0.94 ± 0.04	0.89 ± 0.06	≤ 0.025
IR BI	0.93 ± 0.06	0.89 ± 0.07	≤ 0.121

Tabla 3. Índice de Resistencia para cada grupo arterial de forma bilateral de la variante alélica G 894 T de la e-NOS. WT: wild Type / NWT: No wild type IRCD: Índice de resistencia carotideo derecho; IRCI: Índice de resistencia carotideo izquierdo, IRBD: índice de resistencia braquial derecha, IRBI: índice de resistencia braquial izquierda.

En la evaluación de la prueba T de Student de los pacientes NWT y WT del polimorfismo de la sintasa de óxido nítrico G 894T; se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa al evaluar ambos grupos a nivel del CIM a nivel de la arteria carótida derecha y al determinar el índice de resistencia braquial derecho ($p \leq 0.05$).

Los hallazgos obtenidos mediante ultrasonido Doppler en las pacientes NWT del polimorfismo de la sintasa del óxido nítrico T-786C mediante el índice intima media a nivel de: la arteria carotidea derecha 1.2 ± 0.47 mm, carótida izquierda fue de 0.94 ± 0.20 mm, braquial derecha 0.67 ± 0.120 mm y braquial izquierda 0.61 ± 0.11 mm. En tanto que las pacientes WT de este polimorfismo el índice intima media a nivel de carótida derecha fue de 1.08 ± 0.23 mm, carótida izquierda 1.22 ± 0.38 mm, braquial derecha 0.62 ± 0.11 mm y braquial izquierda de 0.75 ± 0.31 mm. Ver tabla 4.

Parámetros	NWT T-786C	WT T-786C	p
ITM CD	1.2 ± 0.47 mm	1.08 ± 0.23 mm	p= 0.359
ITM CI	0.94 ± 0.20 mm	1.22 ± 0.38 mm	p=0.052
ITM BD	0.67 ± 0.12 mm	0.62 ± 0.11 mm	p=0.284
ITM BI	0.61 ± 0.11 mm	0.75 ± 0.31 mm.	p=0.258

Tabla 4. Grosor intima media para cada grupo arterial de forma bilateral de la variante alélica T- 786 C de la e-NOS. WT: wild Type / NWT: No wild type. IMTCD: grosor intima media carótida derecha; IMTCl: grosor intima media carótida izquierda; IMTBD: grosor intima medio braquial derecho; IMTBI: Grosor intima medio braquial izquierdo.

En cuanto a los índices de resistencia para las pacientes NWT del polimorfismo de la sintasa de Óxido nítrico (e-Nos) T-786C, se reportó como sigue: arteria carótida derecha 0.74 ± 0.09 , carótida izquierda de 0.69 ± 0.04 , braquial derecha 0.92 ± 0.05 y braquial izquierda de 0.91 ± 0.07 ; en las pacientes WT para este polimorfismo el IR se reportó en la carótida derecha de 0.68 ± 0.08 , carótida izquierda 0.67 ± 0.06 , braquial derecha 0.91 ± 0.06 y braquial izquierda de 0.91 ± 0.06 . Ver tabla 5

Parámetros	NWT	WT	p
	T-786C	T-786C	
IR CD	0.74 ± 0.09	0.68 ± 0.08	p=0.086
IR CI	0.69 ± 0.04	0.67 ± 0.06	p=0.517
IR BD	0.92 ± 0.05	0.91 ± 0.06	p=0.697
IR BI	0.91 ± 0.07	0.91 ± 0.06	p=0.849

Tabla 5. Índice de Resistencia para cada grupo arterial bilateral de la variante alélica T-786 C de la e-NOS. WT: wild Type / NWT: No wild type IRCD: Índice de resistencia carotideo derecho; IRCI: Índice de resistencia carotideo izquierdo, IRBD: índice de resistencia braquial derecha, IRBI: índice de resistencia braquial izquierda.

No hubo diferencias significativas al evaluar cada uno de los parámetros ultrasonográficos entre ambos grupos NWT y WT del polimorfismo e-NOS T896 C.

La variabilidad interobservador para las arterias carótidas $\kappa = 0.87$ y para las arterias braquiales $\kappa = 0.63$

Discusión

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune multiorgánica en la cual destacan las alteraciones vasculares. El daño a la microvasculatura ha sido ampliamente documentado, y afecta principalmente al sistema capilar y a las arteriolas que finalmente llevan a la disminución del flujo sanguíneo y a la consiguiente isquemia de tejidos. En contraste con la alteración microvascular, los efectos de la aterosclerosis y el daño a los vasos sanguíneos reciben menor atención en la ES.

De acuerdo con la clasificación de Brewster para la enfermedad vascular periférica, la aterosclerosis se divide en 4 categorías: la tipo 1 y la tipo 2 que comprenden la afección de los grandes vasos centrales (desde la aorta a los vasos del extremo proximal de la rodilla y los codos); la tipo 3 incluye vasculopatías en ambos extremos proximal y distal, la tipo 4 solo involucra vasos distales de las rodillas y los codos; de acuerdo a esta clasificación, las alteraciones vasculares en la ES consisten principalmente en la tipo 3 y 4, pero también presenta deterioro de los vasos de las extremidades superiores, sitio no típico para el desarrollo de aterosclerosis. En una revisión sistemática realizada por Au y cols.² se demostró que la prevalencia de aterosclerosis estuvo incrementada en todos los vasos estudiados en pacientes con ES.

En nuestra población de estudio se encontró un incremento en grosor intima media carotideo (CIMT) forma bilateral (CIMTD 1.16 ± 0.43 mm y CIMTI 1.20 ± 0.40 mm), se considera normal un CIMT < 0.9 mm, estos resultados se asemejan a lo reportado recientemente por los estudios llevados a cabo en pacientes con ES en donde se evaluó el CIMT al compararlos con controles sanos^{7, 8, 10, 21, 22, 23, 24}. De igual manera se ha reportado en la literatura, por el IMT para arterias de mediano calibre a nivel de extremidades superiores, considerándose anormal un IMT ≥ 0.65 mm³², en nuestro estudio se encontró en ambas arterias braquiales derecha e izquierda un IMT de 0.67 ± 0.14 mm y 0.72 ± 0.23 mm respectivamente, además del incremento en el índice de resistencia para ambos brazos en pacientes con ES al contrastarlo con estudios previos²⁵. Otro de los datos obtenidos en el estudio mediante ultrasonido doppler es el índice de pulsatilidad el cual normalmente va disminuyendo desde vasos arteriales

proximales hacia los distales, sin embargo este índice es mayor a nivel braquial de ambos lados con respecto a las arterias carótidas sugiriendo un incremento en las resistencias periféricas.

Se encontró que el 15% de nuestras pacientes se encontraron placas de ateroma a nivel carotideo 5 pacientes a nivel carotideo izquierdo y 4 pacientes a nivel carotideo derecho, de las cuales 2 presentaban calcificaciones y solo una con ulceración que ocasionaba flujo turbulento, estas alteraciones no se encontraron a nivel de los brazos.

Con estos datos se sugiere un importante compromiso de aterosclerosis acelerada para ES como en otras enfermedades de tipo autoinmune de compromiso multisistémico tales como LES CIMT ≥ 1 mm, AR CIMT ≥ 0.9 mm y SAAF en algunos estudios se ha reportado un CIMT de 2.6 ± 1.14 mm.³¹

En la realización del estudio de correlación lineal entre las arterias: braquial y carotidea no se encontró correlación, esto significa que no necesariamente las pacientes que tengan alteración a nivel braquial tendrán alteración en el IMT carotideo, pueden tener alteración a nivel braquial y/o carotideo. Sin embargo si se encuentra alteración a nivel de la arteria braquial se obtendrá alteración del lado contralateral, esto aplica también a nivel carotideo. Otro aspecto importante de este estudio es que se encontró que cuando se encuentra un IMT braquial mayor a 0.65 mm se asocia a Hipertensión arterial pulmonar, causa importante de mortalidad en esta población. Otro aspecto importante a destacar es que existió correlación con factores de riesgo cardiovascular clásicos con la presencia de un IMT carotideo alterado, principalmente para las cifras elevadas de colesterol total y colesterol LDL, contrario a lo que se ha reportado en la literatura en donde las alteraciones a nivel del IMT carotideo no están asociadas a estos factores.²⁹

En cuanto a la evaluación de los polimorfismos de la e NOS G894T y T-786C en los grupos NWT y WT, se encontró que existe mayor alteración en el grupo NWT para eNOS G894T sobre todo a nivel de CIMTD y el índice de resistencia braquial derecho ($p \leq 0.05$), sugiriendo que la presencia de este polimorfismo pudiera incrementar el daño macrovascular en pacientes con ES. Intencionadamente incluimos a 52% de pacientes con las variantes alélicas

de eNOS en esclerodermia, dado que la prevalencia real es de entre 15 y 20%, ligeramente más alta que en la presente, en la población sin esclerodermia

La relevancia clínica de este estudio es sustentar que en la población mexicana con ES se encuentra afección macrovascular traducida como aterosclerosis a nivel braquial y carotideo ocasionando mayor morbimortalidad cardiovascular y la asociación con Hipertensión pulmonar y con ello la necesidad de intervención farmacológica para revertir la progresión de aterosclerosis para mejorar el pronóstico y sobrevida de estas pacientes.

Conclusiones

En este estudio no se demostró correlación entre ITM braquial y carotídea, es decir, puede encontrarse anormalmente incrementado el ITM a nivel braquial y/o carotídeo. Sin embargo si hay correlación para cada grupo arterial comparado de forma bilateral.

El incremento anormal del ITM a nivel carotídeo, considerado marcador subrogado de aterosclerosis y factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, sugiere la presencia de aterosclerosis acelerada en pacientes con Esclerodermia, sugiriendo la importancia de la intervención terapéutica temprana para disminuir el riesgo cardiovascular y el potencial impacto en la morbimortalidad.

La presencia de aterosclerosis se puede encontrar no sólo a nivel carotídeo sino también a nivel braquial, cuando se encuentra afectado a nivel de la arteria braquial es probable que exista afección a nivel pulmonar, traducido como Hipertensión arterial pulmonar, principal causa de mortalidad en Es.

La presencia de variantes alélicas del gen G894T se asoció con mayor IMT carótida derecha.

Referencias

- (1) Insul W. The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *Am J Med.* 2009. 122, 3- 14.
- (2) Au K. Atherosclerosis in Systemic Sclerosis. A Systematic Review and Meta- Analysis. *Arthritis Rheum.* 2011.63, 2078-2090
- (3) Nussinovitch U. Atherosclerosis and macrovascular involvement in systemic sclerosis: Myth or reality. *AutoimmunRev.* 2011. 10, 259-266
- (4) Verma S, Devaraj S, Jialal I. et al; Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation.* 2006. 113, 2135-50.
- (5) Muangchan C, Harding S, Khimdas S, et al. Association of C - reactive protein With High Disease Activity in Systemic Sclerosis: Results From the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res.* 2012; 1405–1411.
- (6) Cruz M-P, Martinez M.A, Miliar A, Montes D-H et al. Vascular Differences Associated to Genetic Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Mexican Patients with Systemic Sclerosis. A Preliminary Report Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza., Mexico, DF,
- (7) Bartoli F, Blagojevic J, Bacci M, Fiori G, Tempestini A, Conforti ML, et al. Flowmediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. *Ann NY Acad Sci.* 2007. 1108, 283–90.
- (8) Lekakis J, Mavrikakis M, Papamichael C, Papazoglou S, Economou O, Scotiniotis I, et al. Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Am Heart J* 1998. 136, 905–12.
- (9) Sherer Y, Cerinic MM, Bartoli F, Blagojevic J, Conforti ML, Gilburd B, et al. Early atherosclerosis and autoantibodies to heat-shock proteins and oxidized LDL in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007. 1108,259–67
- (10) Kaloudi O, Basta G, Perfetto F, Bartoli F, Del Rosso A, Miniati I, et al. Circulating levels of Nepsilon-(carboxymethyl)lysine are increased in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007.46, 412–416.

- (11) Zakopoulos NA, Kotsis VT, Gialafos EJ, Papamichael CM, Pitiriga V, Mitsibounas DN, et al. Systemic sclerosis is not associated with clinical or ambulatory blood pressure. *ClinExp Rheumatol*. 2003. 21,199–204.
- (12) D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med*. 1969. 46,428–40.
- (13) Khurma V, Meyer C, Park GS, McMahon M, Lin J, Singh RR, et al. A pilot study of subclinical coronary atherosclerosis in systemic sclerosis: coronary artery calcification in cases and controls. *Arthritis Rheum*. 2008, 59,591–597.
- (14) Youssef P, Brama T, Englert H, Bertouch J. Limited scleroderma is associated with increased prevalence of macrovascular disease. *J Rheumatol*. 1995. 22,469–72.
- (15) Heron E, Hernigou A, Chatellier G, Fornes P, Emmerich J, Fiessinger JN. Intracerebral calcification in systemic sclerosis. *Stroke*. 1999. 30, 2183–2185.
- (16) Mohamed RH, Nassef AA. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2010. 13, 61–67.
- (17) Sardanelli F, Iozzelli A, Cotticelli B, Losacco C, Cutolo M, Sulli A, et al. White matter hyperintensities on brain magnetic resonance in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2005. 64, 777–9.
- (18) Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD, Al-Sabbagh MR, Zee B, Medsger TA Jr. Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case-control autopsy study. *Arthritis Rheum*. 1988. 31, 393–400.
- (19) Mourad JJ, Priollet P, Girerd X, Safar M, Lazareth I, Laurent S. The wall to lumen ratio of the radial artery in patients with Raynaud's phenomenon. *J Vasc Res*. 1997. 34, 298–305.
- (20) Stafford L, Englert H, Gover J, Bertouch J. Distribution of macrovascular disease in scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 1998. 57,476–9.
- (21) Shabanova, SS.; Ananjeva, LP.; Popkova, TV.; Mach, ES.; Novikova, DS.; Starovoytova, MN., et al. European Congress of Rheumatology meeting. Amsterdam: 2006. Traditional Cardiovascular Risk Factors and Carotid Intima-Media Wall Thickness in Patients with Systemic Sclerosis.

- (22) Bartoli F, Angotti C, Fatini C, Conforti ML, Guiducci S, Blagojevic J, et al. Angiotensin converting enzyme I/D polymorphism and macrovascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2007; 46(5):772–5.
- (23) Kumar, U.; Verma, N.; Kumar, AK.; Hari, S.; Yadav, R.; Sreenivas, V., et al. European Congress of Rheumatology meeting. Rome: 2010. Endothelial Dysfunction in Indian Patients with Systemic Sclerosis
- (24) Tsifetaki N, Georgiadis AN, Alamanos Y, Fanis S, Argyropoulou MI, Drosos AA. Subclinical atherosclerosis in scleroderma patients. *Scand J Rheumatol*. 2010, 39,326–9.
- (25) Frerix M, Stegbauer J, Dragun D, et al; Ulnar artery occlusion is predictive of digital ulcers in SSc: a duplex sonography study. *Rheumatology* 2012. 51, 735-742.
- (26) Park J. H, Sung Y.-K, Bae S.-C, et al; Ulnar artery vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2009. 29,1081–1086
- (27) Caramaschi P, Biasi D, Caimmi C, Barausse G, Sabbagh D, Tinazzi I, et al; Digital amputation in systemic sclerosis: prevalence and clinical associations. A retrospective longitudinal study. *J.Rheumatol* 2012. 39, 1648-53
- (28) Salazar A, Cruz M- P, et al. Tesis: “Prevalencia de factores de riesgo y de aterosclerosis macrovascular en pacientes con síndrome de raynaud secundario a esclerodermia”. HECMNR
- (29) Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, et al; The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012, 1–6.
- (30) Soléztz P, Kerekes G, Dér H, et al Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: Considerations of prevention and treatment. *Autoimmunity Reviews*.2011. 11, 416–425.
- (31) Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al; Accelerated Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Circulation* 2005; 112:3337-3347
- (32) Rosato E, Gigante A, Barbano B, et al; In systemic sclerosis macrovascular damage of hands digital arteries correlates with microvascular damage. *Microvascular Research* 82 (2011) 410–415

Anexos

Correlación Carótida-Brazo Derecho

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N
CIMD	1.1649	.43568	57
CIBD	.6772	.14518	57

Correlaciones

	CIMD	CIBD
Correlación de Pearson	1	.157
CIMD Sig. (bilateral)		.245
N	57	57
Correlación de Pearson	.157	1
CIBD Sig. (bilateral)	.245	
N	57	57

Correlaciones lado izquierdo

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N
CIBI	.7263	.23568	57
CIMI	1.2000	.40532	57

Correlaciones

	CIBI	CIMI
Correlación de Pearson	1	.237
CIBI Sig. (bilateral)		.075
N	57	57
Correlación de Pearson	.237	1
CIMI Sig. (bilateral)	.075	
N	57	57

Correlación Entre ambas carótidas

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N
CIMI	1.2000	.40532	57
CIMD	1.1649	.43568	57

Correlaciones

	CIMI	CIMD
Correlación de Pearson	1	.484**
CIMI Sig. (bilateral)		.000
N	57	57
Correlación de Pearson	.484**	1
CIMD Sig. (bilateral)	.000	
N	57	57

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Correlación Entre ambos brazos

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N
CIBD	.6772	.14518	57
CIBI	.7263	.23568	57

Correlaciones

	CIBD	CIBI
Correlación de Pearson	1	.289 ⁺
CIBD Sig. (bilateral)		.029
N	57	57
Correlación de Pearson	.289 ⁺	1
CIBI Sig. (bilateral)	.029	
N	57	57

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Características de todo el grupo

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Suma	Media	Desv. típ.	Asimetría		Curtosis	
	Estadístico	Error típico	Estadístico	Error típico						
Edad	57	21.00	74.00	2899.00	50.8596	10.76940	-.310	.316	.562	.623
Evolución	57	1.00	37.00	603.50	10.5877	7.81432	1.202	.316	1.346	.623
HAPmm	57	.00	65.00	1551.00	27.2105	14.80074	-.027	.316	-.222	.623
Raynaud	57	.00	4.00	80.00	1.4035	1.16281	.560	.316	-.507	.623
PCR	47	3.00	83.00	322.00	6.8511	11.85781	6.015	.347	38.944	.681
Colesterol	51	77.00	303.00	9077.00	177.9804	46.84634	.474	.333	.396	.656
Triglicéridos	50	50.00	344.00	7623.00	152.4600	73.22044	.794	.337	.058	.662
CIMD	57	.60	3.00	66.40	1.1649	.43568	2.294	.316	6.237	.623
CIMI	57	.60	2.30	68.40	1.2000	.40532	.745	.316	-.032	.623
HDL	44	23.50	83.00	1843.20	41.8909	11.69621	1.152	.357	2.299	.702
LDL	46	25.30	249.00	5117.10	111.2413	48.56039	.959	.350	.997	.688
CIBD	57	.40	1.10	38.60	.6772	.14518	.523	.316	.729	.623
CIBI	57	.40	1.70	41.40	.7263	.23568	2.022	.316	5.932	.623
PICD	57	.79	3.23	85.89	1.5068	.43996	1.933	.316	5.361	.623
PIBD	57	1.70	7.33	243.01	4.2633	1.49174	.222	.316	-.955	.623
IRCD	57	.37	.97	40.13	.7040	.09528	-.443	.316	2.935	.623
IRCI	57	.53	.82	39.01	.6844	.06065	-.143	.316	.441	.623
IRBD	57	.76	1.00	53.27	.9346	.06214	-.781	.316	-.027	.623
IRBI	57	.77	1.00	52.98	.9295	.06452	-.575	.316	-.585	.623
PICI	57	.81	2.21	77.62	1.3618	.28773	.657	.316	.551	.623
PIBI	57	1.56	7.18	226.83	3.9795	1.35926	.299	.316	-.650	.623
N válido (según lista)	40									

Comparación de las características para G894T

Estadísticos de grupo

G894T		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	WILD-TYPE	16	48.4375	9.58449	2.39612
	NO WT	14	50.2143	10.68557	2.85584
Evolución	WILD-TYPE	16	13.5000	6.49102	1.62275
	NO WT	14	10.9286	9.41737	2.51690
HAPmm	WILD-TYPE	16	27.1875	11.54827	2.88707
	NO WT	14	26.6429	18.56219	4.96095
PCR	WILD-TYPE	15	10.7333	20.21480	5.21944
	NO WT	9	5.2222	3.92994	1.30998
Colesterol	WILD-TYPE	15	167.4000	46.39089	11.97808
	NO WT	12	196.2500	47.26353	13.64380
Triglicéridos	WILD-TYPE	15	159.8000	81.15963	20.95533
	NO WT	12	120.7500	56.00183	16.16633
HDL	WILD-TYPE	14	38.5071	10.42995	2.78752
	NO WT	10	43.6500	7.95421	2.51534
LDL	WILD-TYPE	14	100.8786	34.02986	9.09486
	NO WT	10	127.0000	39.41827	12.46515
CIMD	WILD-TYPE	16	1.0000	.15055	.03764
	NO WT	14	1.2500	.40715	.10881
CIMI	WILD-TYPE	16	1.1250	.31305	.07826
	NO WT	14	1.1571	.42556	.11373
CIBD	WILD-TYPE	16	.6750	.07746	.01936
	NO WT	14	.6071	.13848	.03701
CIBI	WILD-TYPE	16	.7187	.25356	.06339
	NO WT	14	.7000	.31379	.08386
PICD	WILD-TYPE	16	1.4444	.29604	.07401
	NO WT	14	1.4864	.55109	.14729
PIBD	WILD-TYPE	16	3.4675	1.29855	.32464
	NO WT	14	4.1600	1.15618	.30900
IRCD	WILD-TYPE	16	.6794	.08070	.02018
	NO WT	14	.7221	.10124	.02706
IRCI	WILD-TYPE	16	.6825	.06061	.01515
	NO WT	14	.6779	.05780	.01545
IRBD	WILD-TYPE	16	.8988	.06469	.01617
	NO WT	14	.9486	.04753	.01270
IRBI	WILD-TYPE	16	.8975	.07000	.01750
	NO WT	14	.9371	.06498	.01737

características para G894T

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se han asumido varianzas iguales	.001	.974	-480	28	.635	-1.77679	3.70011	-9.35612	5.80255
	No se han asumido varianzas iguales			-477	26.405	.638	-1.77679	3.72790	-9.43387	5.88030
Evolución	Se han asumido varianzas iguales	.103	.750	.880	28	.386	2.57143	2.92192	-3.41385	8.55671
	No se han asumido varianzas iguales			.859	22.661	.400	2.57143	2.99468	-3.62867	8.77153
HAPmm	Se han asumido varianzas iguales	2.923	.098	.098	28	.923	.54464	5.56716	-10.85916	11.94845
	No se han asumido varianzas iguales			.095	21.190	.925	.54464	5.73988	-11.38557	12.47486
PCR	Se han asumido varianzas iguales	1.386	.252	.802	22	.431	5.51111	6.87228	-8.74112	19.76334
	No se han asumido varianzas iguales			1.024	15.710	.321	5.51111	5.38132	-5.91390	16.93612
Colesterol	Se han asumido varianzas iguales	.014	.906	-1.592	25	.124	-28.85000	18.11660	-66.16183	8.46183
	No se han asumido varianzas iguales			-1.589	23.515	.125	-28.85000	18.15565	-66.36236	8.66236
Triglicéridos	Se han asumido varianzas iguales	1.126	.299	1.416	25	.169	39.05000	27.57332	-17.73831	95.83831
	No se han asumido varianzas iguales			1.475	24.554	.153	39.05000	26.46651	-15.50904	93.60904
HDL	Se han asumido varianzas iguales	.306	.586	-1.308	22	.204	-5.14286	3.93151	-13.29630	3.01059
	No se han asumido varianzas iguales			-1.370	21.857	.185	-5.14286	3.75463	-12.93242	2.64671
LDL	Se han asumido varianzas iguales	.107	.746	-1.737	22	.096	-26.12143	15.04243	-57.31753	5.07467
	No se han asumido varianzas iguales			-1.693	17.667	.108	-26.12143	15.43038	-58.58334	6.34048
CIMD	Se han asumido varianzas iguales	10.101	.004	-2.288	28	.030	-25000	.10924	-47377	-.02623
	No se han asumido varianzas iguales			-2.171	16.097	.045	-25000	.11514	-49397	-.00603
CIMI	Se han asumido varianzas iguales	.748	.395	-238	28	.814	-.03214	.13525	-.30919	.24490
	No se han asumido varianzas iguales			-233	23.633	.818	-.03214	.13806	-.31732	.25303
CIBD	Se han asumido varianzas iguales	1.812	.189	1.684	28	.103	.06786	.04028	-.01466	.15038
	No se han asumido varianzas iguales			1.625	19.806	.120	.06786	.04177	-.01933	.15504
CIBI	Se han asumido varianzas iguales	.079	.781	.181	28	.858	.01875	.10361	-.19349	.23099
	No se han asumido varianzas iguales			.178	25.020	.860	.01875	.10512	-.19775	.23525
PICD	Se han asumido varianzas iguales	.093	.762	-265	28	.793	-.04205	.15866	-.36705	.28294
	No se han asumido varianzas iguales			-255	19.326	.801	-.04205	.16483	-.38666	.30256
PIBD	Se han asumido varianzas iguales	.086	.771	-1.533	28	.137	-.69250	.45178	-1.61792	.23292
	No se han asumido varianzas iguales			-1.545	27.986	.134	-.69250	.44819	-1.61059	.22559
IRCD	Se han asumido varianzas iguales	.018	.893	-1.287	28	.209	-.04277	.03324	-.11085	.02531
	No se han asumido varianzas iguales			-1.267	24.825	.217	-.04277	.03375	-.11230	.02677
IRCI	Se han asumido varianzas iguales	.008	.928	.214	28	.832	.00464	.02171	-.03983	.04911
	No se han asumido varianzas iguales			.215	27.770	.832	.00464	.02164	-.03970	.04898
IRBD	Se han asumido varianzas iguales	.633	.433	-2.373	28	.025	-.04982	.02099	-.09283	-.00682
	No se han asumido varianzas iguales			-2.423	27.250	.022	-.04982	.02057	-.09200	-.00764
IRBI	Se han asumido varianzas iguales	.111	.741	-1.600	28	.121	-.03964	.02478	-.09040	.01112
	No se han asumido varianzas iguales			-1.608	27.886	.119	-.03964	.02465	-.09015	.01087

Comparación para gen T786C

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se han asumido varianzas iguales	.617	.439	1.707	28	.099	6.57143	3.84935	-1.31361	14.45647
	No se han asumido varianzas iguales			1.607	13.389	.131	6.57143	4.08884	-2.23596	15.37882
Evolución	Se han asumido varianzas iguales	2.497	.125	1.249	28	.222	3.92063	3.13840	-2.50808	10.34935
	No se han asumido varianzas iguales			1.466	22.501	.157	3.92063	2.67478	-1.61937	9.46064
HAPmm	Se han asumido varianzas iguales	.405	.530	2.194	28	.037	12.28571	5.59952	.81562	23.75581
	No se han asumido varianzas iguales			2.031	12.960	.063	12.28571	6.04782	-.78387	25.35530
PCR	Se han asumido varianzas iguales	.705	.410	.565	22	.578	4.16807	7.37256	-11.12170	19.45783
	No se han asumido varianzas iguales			.849	19.469	.406	4.16807	4.90736	-6.08644	14.42257
Colesterol	Se han asumido varianzas iguales	2.356	.137	.412	25	.684	8.48684	20.62076	-33.98241	50.95609
	No se han asumido varianzas iguales			.507	21.905	.617	8.48684	16.73643	-26.23111	43.20480
Triglicéridos	Se han asumido varianzas iguales	.640	.431	1.355	25	.188	40.77632	30.10091	-21.21767	102.77030
	No se han asumido varianzas iguales			1.528	17.659	.144	40.77632	26.68148	-15.35704	96.90967
HDL	Se han asumido varianzas iguales	11.238	.003	.460	22	.650	2.02689	4.40591	-7.11041	11.16419
	No se han asumido varianzas iguales			.643	21.969	.527	2.02689	3.15224	-4.51099	8.56477
LDL	Se han asumido varianzas iguales	2.103	.161	.510	22	.615	8.82101	17.29616	-27.04903	44.69104
	No se han asumido varianzas iguales			.681	21.561	.503	8.82101	12.94770	-18.06260	35.70461
CIMD	Se han asumido varianzas iguales	5.156	.031	-.933	28	.359	-1.1905	.12761	-.38044	.14234
	No se han asumido varianzas iguales			-.720	9.729	.488	-1.1905	.16530	-.48875	.25065
CIMI	Se han asumido varianzas iguales	3.612	.068	2.030	28	.052	.27937	.13761	-.00251	.56124
	No se han asumido varianzas iguales			2.562	26.324	.016	.27937	.10905	.05535	.50338
CIBD	Se han asumido varianzas iguales	.026	.873	-1.092	28	.284	-.04921	.04508	-.14154	.04313
	No se han asumido varianzas iguales			-1.053	14.072	.310	-.04921	.04672	-.14937	.05096
CIBI	Se han asumido varianzas iguales	2.733	.109	1.288	28	.208	.14127	.10966	-.08336	.36590
	No se han asumido varianzas iguales			1.779	27.715	.086	.14127	.07940	-.02144	.30398
PICD	Se han asumido varianzas iguales	1.034	.318	-.040	28	.968	-.00698	.17294	-.36123	.34726
	No se han asumido varianzas iguales			-.052	26.795	.959	-.00698	.13552	-.28515	.27119
PIBD	Se han asumido varianzas iguales	.504	.484	-.430	28	.670	-.21968	.51037	-1.26512	.82576
	No se han asumido varianzas iguales			-.465	18.309	.647	-.21968	.47205	-1.21023	.77086
IRCD	Se han asumido varianzas iguales	.001	.981	-1.781	28	.086	-.06286	.03529	-.13515	.00943
	No se han asumido varianzas iguales			-1.711	13.951	.109	-.06286	.03673	-.14167	.01595
IRCI	Se han asumido varianzas iguales	.303	.586	-.656	28	.517	-.01540	.02347	-.06348	.03269
	No se han asumido varianzas iguales			-.759	21.709	.456	-.01540	.02030	-.05752	.02673
IRBD	Se han asumido varianzas iguales	.231	.634	-.394	28	.697	-.00984	.02498	-.06101	.04133
	No se han asumido varianzas iguales			-.421	17.795	.679	-.00984	.02337	-.05898	.03930
IRBI	Se han asumido varianzas iguales	.054	.818	.192	28	.849	.00540	.02817	-.05230	.06309
	No se han asumido varianzas iguales			.185	14.025	.856	.00540	.02924	-.05731	.06811

Variedad

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Limitada	19	11.3	33.3	33.3
	Difusa	37	22.0	64.9	98.2
	Localizada	1	.6	1.8	100.0
	Total	57	33.9	100.0	
Perdidos	Sistema	111	66.1		
Total		168	100.0		

HAP

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	sin HAP	25	14.9	52.1	52.1
	Con HAP	22	13.1	45.8	97.9
	4.00	1	.6	2.1	100.0
	Total	48	28.6	100.0	
Perdidos	Sistema	120	71.4		
Total		168	100.0		

Comorbilidad

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos HAS	7	4.2	12.5	12.5
DIABETES	2	1.2	3.6	16.1
DISLIPIDEMIA	5	3.0	8.9	25.0
HIPOTIROIDISMO	9	5.4	16.1	41.1
DM-DISLIPIDEMIA	2	1.2	3.6	44.6
SIN COMORBILIDAD	30	17.9	53.6	98.2
ENFERMEDAD DEL TC	1	.6	1.8	100.0
Total	56	33.3	100.0	
Perdidos Sistema	112	66.7		
Total	168	100.0		

T786C

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos WILD-TYPE	21	12.5	70.0	70.0
NO WT	9	5.4	30.0	100.0
Total	30	17.9	100.0	
Perdidos Sistema	138	82.1		
Total	168	100.0		

G894T

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	WILD-TYPE	16	9.5	53.3
Válidos	NO WT	14	8.3	46.7
	Total	30	17.9	100.0
Perdidos	Sistema	138	82.1	
Total		168	100.0	