

Título: “PRESIÓN AÓRTICA Y RIGIDEZ ARTERIAL EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA”.

- Departamento de Medicina (Universidad Autónoma de Barcelona).**
- Autor: Aythami Toro Parodi**
- Dirección: Dr. Vicent Fonollosa Pla y Dr. José Ramón Calabuig Alborch.**
- Trabajo de investigación (Diploma Estudios Avanzados)**
- Convocatoria: Septiembre de 2011**

ÍNDICE:

- 1. Resumen.**
- 2. Introducción.**
- 3. Objetivos.**
- 4. Material y métodos.**
- 5. Resultados.**
- 6. Discusión.**
- 7. Conclusiones.**
- 8. Bibliografía.**

1. RESUMEN:

La *Esclerosis Sistémica (ES)* es un trastorno generalizado del tejido conectivo caracterizado por el engrosamiento y la fibrosis tanto de la piel como de órganos internos asociándose a daño vascular.

Tradicionalmente, la afectación vascular en la ES ha sido considerada principalmente microvascular (1). Sin embargo, existe evidencia reciente que muestra que la ES podría también asociarse a lesión macrovascular (2) debido a la situación de inflamación crónica sostenida que predispondría al incremento de la rigidez de la pared arterial (3) y el desarrollo de arteriosclerosis.

No obstante, y a pesar de diversos intentos en estudios realizados en la última década, la fisiopatología completa de los mecanismos subyacentes permanece todavía sin esclarecer.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido analizar; por un lado, dentro de una población de pacientes con ES, una serie de parámetros para evaluar la prevalencia de enfermedad cardiovascular subclínica y la existencia de factores de riesgo cardiovascular y; por otra parte, comparar esos hallazgos frente a una población sana en busca de diferencias que apoyen la hipótesis existente en la actualidad de que, ciertas enfermedades autoinmunes predisponen al desarrollo de arteriosclerosis precoz (3,4).

PALABRAS CLAVES: **Esclerosis Sistémica, Arteriosclerosis, Rigidez arterial, Riesgo Cardiovascular.**

1. RESUM:

L'*Esclerosi Sistèmica* (ES) és un trastorn generalitzat del teixit connectiu caracteritzat per l'engrosament i la fibrosi tant de la pell com d'òrgans interns, associant-se a dany vascular.

Tradicionalment, l'afectació vascular en la ES ha estat considerada principalment microvascular (1). Tanmateix, existeix evidència recent que mostra que l'ES podria també associar-se a lesió macrovascular (2) a causa de la situació d'inflamació crònica sostinguda que predisposaria a l'increment de la rigidesa de la paret arterial (3) i el desenvolupament d'arteriosclerosi.

Això no obstant, i a pesar de diversos intents en estudis realitzats en l'última dècada, la fisiopatologia completa dels mecanismes subjacents roman encara sense aclarir.

L'objectiu del nostre treball ha estat analitzar; d'una banda, dins d'una població de pacients amb ES, una sèrie de paràmetres per avaluar la prevalença de malaltia cardiovascular subclínica i l'existència de factors de risc cardiovascular i; d'altra banda, comparar aquestes troballes front a una població cura a la recerca de diferències que donen suport a la hipòtesi existent en l'actualitat de que, certes malalties autoimmunes predisposen al desenvolupament d'arteriosclerosi precoç (3,4).

PARAULES CLAU: **Esclerosi Sistèmica, Arteriosclerosi, Rigidesa arterial, Risc Cardiovascular.**

2. INTRODUCCIÓN:

La ES es una enfermedad crónica multisistémica autoinmune que se caracteriza por la lesión vascular y la acumulación de tejido conectivo; dando lugar a fibrosis cutánea y de órganos internos (3).

La afectación visceral es el factor determinante en el pronóstico. Los órganos internos más frecuentemente afectados, son los pulmones, el esófago, el riñón y el corazón.

La prevalencia estimada de la ES varía considerablemente entre los diversos estudios. De manera global, podemos afirmar que la prevalencia está en torno a 7 y 489 casos por millón de habitantes y su incidencia entre 0'6 y 122 casos por millón de habitantes y año.

En las series que estudian poblaciones concretas, se ha observado que existen grandes variaciones geográficas; siendo la prevalencia mayor en EEUU y Australia respecto a Europa y Japón. Sin embargo, existen diferencias notables entre la metodología de estos estudios y estos resultados deben ser interpretados con precaución (5, 6).

Por otra parte, se sabe que la ES tiene mayor incidencia en ciertos grupos poblacionales en función del sexo (más frecuente en mujeres 3:1-14:1), la raza (mayor predisposición en raza negra) y la herencia genética; aunque el motivo de por el cual afecta con mayor frecuencia a cierto tipo de individuos es aún desconocido. (6).

La primera clasificación para la ES fue desarrollada en 1980 por la American College of Rheumatology (ACR) (tabla 1). Para el diagnóstico, era necesario que el paciente cumpliera un criterio mayor y; al menos, dos criterios menores.

Criterio Mayor	Criterios menores
Esclerosis cutánea proximal	Esclerodactilia Cicatrices puntiformes en pulpejos de los dedos Fibrosis pulmonar

Tabla 1. Criterios de clasificación para la esclerosis sistémica de la American

College of Rheumatology de 1980 (7)

Posteriormente en los últimos años, varios grupos han propuesto nuevas clasificaciones con intención de incluir a los pacientes que quedaban excluidos con la clasificación clásica de la ACR (fundamentalmente el grupo de pacientes sin afectación cutánea o aquellos que presentaban afectación limitada estable). Por este motivo y; aunque todavía los criterios de la ACR siguen teniendo vigencia, actualmente queda bastante aceptada una nueva clasificación, desarrollada por LeRoy y Medsger en 1988, y revisada posteriormente en 2001. Esta nueva clasificación divide a los pacientes en cuatro subtipos (tabla 2) (8).

Esclerosis sistémica con esclerodermia limitada
<ul style="list-style-type: none"> - Fenómeno de Raynaud durante años. - Esclerosis cutánea limitada a manos, pies y antebrazos. - Alteraciones capilaroscópicas: dilatación con escasa pérdida. - Incidencia tardía de hipertensión pulmonar, calcinosis, enfermedad gastrointestinal, telangiectasias o enfermedad pulmonar intersticial difusa. - Anticuerpos anticentrómeros (ACA) entre el 70-80%.
Esclerosis sistémica con esclerodermia difusa
<ul style="list-style-type: none"> - Fenómeno de Raynaud, menos de un año de evolución, seguido de “dedos en salchicha” o esclerosis cutánea. - Esclerosis cutánea proximal de codos y roces tendinosos. - Alteraciones capilaroscópicas: pérdida de capilares. - Incidencia precoz y marcada de enfermedad renal, intersticial pulmonar difusa, gastrointestinal difusa y miocárdica. - Anticuerpos anti Scl-70 (30%) y anti-RNA polimerasa-I, II o III (12-15%)
Esclerosis sistémica sin esclerodermia
<ul style="list-style-type: none"> - Presentación con fibrosis pulmonar o afectación renal, cardíaca o enfermedad gastrointestinal. - Sin esclerosis cutánea. - Fenómeno de Raynaud. - Anticuerpos antinucleares. Pueden estar presentes: Scl-70, ACA o anti-RNA polimerasa I, II o III.
Preesclerodermia
<ul style="list-style-type: none"> - Fenómeno de Raynaud. - Alteraciones capilaroscópicas. - Autoanticuerpos específicos: anti-topoisomerasa-I (Scl-70), anticentrómero (ACA) o anti-RNA polimerasa I, II o III.

Tabla 2. Criterios de clasificación según LeRoy y Medsger, 2001.

Dentro de la clasificación general de la ES; se aceptan dos subgrupos fundamentalmente: la Esclerosis Sistémica con Esclerodermia Limitada y la Esclerosis Sistémica con Esclerodermia difusa.

- En la primera, la esclerosis cutánea queda limitada principalmente a las manos, los brazos y la cara. El fenómeno de Raynaud suele estar presente años antes de que aparezca la fibrosis y la hipertensión pulmonar (HTP) es frecuente. Los ACAs suelen estar presentes entre el 50 y el 90% de los pacientes.
- En la ES con esclerodermia difusa, la esclerosis cutánea presenta una rápida progresión afectando a grandes extensiones de la piel así como los órganos internos (ver tabla 2).

La ES está asociada también a la presencia de diversos autoanticuerpos; siendo alguno de ellos importantes como marcadores diagnósticos de la enfermedad. Los anticuerpos antinucleares (ANA) suelen ser positivos en el 95% de los pacientes. Entre ellos, los de mayor especificidad para diagnosticar la enfermedad son: antitopoisomerasa-I (anti-Scl70), anticentrómero (ACA), antinucleolares.

Se ha observado que; en líneas generales, la presencia de determinados autoanticuerpos se asocian a ciertas manifestaciones clínicas. De este modo, los ACA y los anti-Th/To parecen ser más frecuentes en las formas cutánea limitada y en la fibrosis pulmonar; mientras que los antiScl70, los anti-RNA polimerasa I/II y los antifibrilarina (U3RNP) se asocian con mayor incidencia de formas cutáneas difusas.

Respecto a la supervivencia de la enfermedad no existe demasiado publicado en la literatura. En una estudio de cohorte español publicado en 2003; se estimó una tasa de supervivencia a los 15 años del 62%. Según los resultados de este estudio, la afectación pulmonar y las crisis renales eran factores independientes que se asociaban a una reducción de la supervivencia (9).

Hoy en día y de forma ampliamente reconocida, la arterosclerosis es considerada como un proceso inflamatorio de carácter crónico en el que la disfunción de las células endoteliales juega un marcado papel en su patogénesis (10).

Así mismo en las últimas décadas, han sido numerosos los estudio publicados acerca de la relación existente entre los procesos inflamatorios crónicos y el aumento del riesgo de arteriosclerosis y por ende del riesgo cardiovascular (27, 28).

En lo referente a las enfermedades autoinmunes, la mayoría de las publicaciones hasta el momento, se han centrado en el estudio de Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV) asociados al Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y la Artritis Reumatoide (AR),

entre otros (11)

En algunos de estos trabajos, los autores coinciden en las conclusiones, argumentando que existe mayor presencia de enfermedad arteriosclerótica subclínica en los grupos de pacientes en comparación con la población sana. Esto implicaría, que los pacientes con enfermedades autoinmunes podrían tener un riesgo cardiovascular aumentado, lo que conllevaría un incremento en la tasa de mortalidad en esta población (12). En este sentido, no son demasiados; sin embargo, los estudios publicados respecto a la ES.

3. OBJETIVOS:

Dada la indudable relevancia actual de la ECV debido a su elevada frecuencia y morbi-mortalidad en la población general y ante el interés actual creciente sobre el papel de la inflamación crónica en la génesis de la arteriosclerosis; hemos querido aportar algún dato más sobre el estudio de las Enfermedades Autoinmunes (y concretamente sobre la ES) acerca de su posible papel como factor de riesgo cardiovascular (FRCV).

Ante la escasa literatura existente sobre la ES y la ECV, hemos planteado la realización de este estudio aportando como novedad, la determinación de la velocidad de onda de pulso carótido-femoral al ser un marcador recientemente admitido.

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio: Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles realizado entre octubre de 2010 y agosto de 2011. Se incluyeron en total 10 pacientes diagnosticadas de ES en los últimos 10 años, frente a 10 controles sanos apareados por sexo y edad, con intención de analizar si existe mayor incidencia de enfermedad cardiovascular subclínica en el grupo de casos y los factores asociados a misma.

Criterios de inclusión: Todos los pacientes participantes en el estudio se incluyeron de forma aleatoria a partir de una base de datos de consultas externas procedente del Servicio de Medicina Interna del Hospital La Fe de Valencia. Se aceptó como caso aquellos pacientes cuyo diagnóstico de ES se realizó en los 10 últimos años y de acuerdo a los criterios de la American Rheumatism Association (ACR) y la subclasificación de LeRoy y Medsger en 2001. (4). De la muestra de pacientes seleccionada; 6 presentaban la forma cutánea limitada, 3 la cutánea difusa y 1 la forma ES sin esclerodermia.

Los controles fueron seleccionados a partir de una obtenida de trabajadores del hospital de manera aleatoria y ajustándose por sexo y edad al grupo control.

Estudio realizado: En todos los sujetos del estudio se llevaron a cabo las siguientes exploraciones previo a consentimiento formal:

- Historia clínica, exploración física, estudio de laboratorio, electrocardiograma (ECG), Índice Tobillo-Brazo (ITB), registro de tensión arterial de 24 horas (MAPA), capilaroscopia ungueal, ecografía carotídea de riesgo cardiovascular y determinación mediante tonometría de aplanamiento de la velocidad de onda de pulso y la presión arterial central.

A continuación, se detalla cada una de ellas en su apartado correspondiente:

1. Anamnesis:

La anamnesis fue realizada por el mismo investigador en las mismas condiciones de confidencialidad en todos los pacientes. Además, se revisaron todos los historiales clínicos con el fin de completar los datos.

La entrevista clínica se dividió en tres aparatos:

- En el primero, se recogieron los datos personales y familiares respecto al riesgo cardiovascular: hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o mixta), hábito tabáquico (activo o abandono), antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz (en varones por debajo de los 55 años de edad y en mujeres por debajo de los 65 años de edad), actividad física regular, menopausia, eventos cardiovasculares; definidos como: Infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebro-vascular (ACV) o arteriopatía periférica (claudicación intermitente).
- En segundo lugar, se recogieron los datos respecto a ciertos aspectos de la la ES sólo en el gupo de casos: tipo de esclerodermia, tiempo de evolución de la enfermedad (estableciéndose como inicio el primer episodio de fenómeno de Raynaud), fases del Raynaud, antecedentes de úlceras digitales y clínica cutánea, respiratoria o gastrointestinal atribuible a la enfermedad.

2. Exploración física:

A todos los pacientes se les realizó una exploración física que fue realizada en todos lo casos por el mismo investigador y que incluía auscultación cardiopulmonar y carotídea, exploración de soplos abdominales, palpación de pulsos periféricos y palpación cutánea para la estimación del score de Rodnan modificado.

Así mismo, para el cálculo y determinación del peso, la talla, los perímetros de cintura y cadera, la tensión arterial y el pulso, se utilizaron los mismos instrumentos correctamente calibrados y validados en todos pacientes.

La toma de tensión arterial y pulso se realizó con el monitor de tensión arterial calibrado M6 comfort (HEM-7000-E) de la marca comercial Omron (Omron Europe B.V. Hoofddorp, Países Bajos) y validado por la European Society of Hypertension (ESH). Se utilizó un manguito adecuado al perímetro del brazo del sujeto y se indicó reposo durante 5 minutos antes de la determinación. Se realizaron tres tomas de tensión arterial de acuerdo con las guías dela ESC.

3. Estudios de laboratorio:

Se realizó en todos los pacientes en ayunas con extracción sanguínea matinal y recogida de la primera orina de la mañana. Se determinó una glucemia basal en ayunas, colesterol total y fraccionado (HDLc y LDLc), triglicéridos, hemoglobina glicosilada (HbA1c), proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), hemograma y hemostasia. También se solicitó un sedimento de orina para descartar la presencia de proteinuria.

Todas las determinaciones se realizaron mediante métodos estándar en el laboratorio clínico del Hospital La Fe.

4. Electrocardiograma:

Se realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones en condiciones de reposo y en decúbito. Las medidas fueron tomadas con una regla milimetrada estándar.

Se valoraron los siguientes puntos:

- Ritmo (sinusal o arritmia cardíaca)
- Presencia de bloqueo aurículo-ventricular o intraventricular.
- Presencia de sobrecarga ventricular o isquemia.
- Cálculo de índice de Sokolow-Lyons (suma de la altura de la onda S en V1 y la onda R en V5-V6). Como valores patológicos, se consideraron aquellos los resultados por encima de 38 mm (16)
- Medición de voltaje de Cornell (en mujeres se obtiene el resultado de la suma de la altura de la onda S en V3 y la onda R en aVL). Resultados por encima de 20 mm se interpretan como patológicos (16).
- Cálculo del intervalo QT corregido según la fórmula de Bazett.

5. Índice tobillo-brazo:

El índice tobillo-brazo (ITB) es un método para evaluar la existencia de arteriopatía periférica en miembros inferiores.

Se define como la relación entre presión sistólica medida en tobillo y la presión sistólica medida en la arteria braquial.

El resultado de la técnica se considera normal, cuando los valores oscilan entre 0,9 y 1,3. Cuando se obtienen valores inferiores a 0,9, la sensibilidad y especificidad de la técnica permiten indicar que existe cierto grado de oclusión arterial. Los valores por encima de 1,3 indican que la arteria no es compresible y que el grado de rigidez es significativo.

La realización del ITB se llevó a cabo mediante una técnica oscilométrica basada en el método de Korotkoff. Se utilizó como dispositivo el oscilómetro validado de la marca comercial WatchBP Office ABI (Microlife Health Management Ltd, Cambridge, Reino Unido) con Software V2.0.0.7. (13, 14) capaz de realizar los cálculos de forma automática tras las diferentes tomas de tensión arterial.

La técnica se divide en 2 partes:

- En una primera fase, con el paciente en decúbito y tras haber mantenido reposo durante algunos minutos, colocaremos los maguitos de tensión arterial adaptados al diámetro de la extremidad del paciente en los dos brazos sobre la arteria braquial y a 2-3 cm de la flexura del codo. El WatchBP Office ABI realiza tres tomas de tensión arterial separadas por 1 minuto cada una de ellas de forma simultánea en ambos brazos cuyos correspondientes maguitos de presión quedan conectados al aparato. Una vez hecho esto, debemos seleccionar la extremidad con la cifra de tensión arterial sistólica (TA s) mayor, y dejar conectado un manguito a la misma.
- En la segunda fase, realizaremos dos tomas de tensión en cada extremidad inferior junto con la extremidad superior seleccionada anteriormente. Colocaremos un manguito de tensión adaptado al tobillo, sobre la arteria tibial posterior y a unos 2-3 cm del maleolo interno. Una vez hecho esto, ambos manguitos (el de la extremidad superior “dominante” y la extremidad inferior seleccionada) harán un registro simultáneo de la tensión arterial. Posteriormente, el aparato, calcula de forma automática el valor del ITB. La misma operación se realizará para la extremidad inferior contralateral;

obteniendo 2 valores de ITB (miembro inferior derecho y miembro inferior izquierdo)

6. Monitorización ambulatoria no invasiva de la tensión arterial:

La valoración ambulatoria no invasiva de la presión arterial (MAPA) proporciona múltiples lecturas durante el período de actividad y sueño de la tensión arterial mediante un registro de 24 horas.

Para este estudio, se utilizó concretamente un método oscilométrico basado en el monitor de presión arterial ambulatoria de la marca comercial Spacelabs 90207 (Spacelabs Healthcare Ltd. Washington, EEUU) con software 92506 para Windows XP/Vista (15).

Se realizaron 3 determinaciones por hora en el período de actividad y 2 durante el sueño. Se colocó el manguito en el brazo no dominante a unos 2-4 cm por encima de la arteria braquial y se dieron las pertinentes instrucciones así como un diario de eventos a todos los pacientes. En todos los registros, se consideró el número de determinaciones realizadas, el tiempo de registro, el número de determinaciones erróneas, la carga, la profundidad y las situaciones no habituales anotadas en el diario de eventos.

Se consideraron como valores de normalidad los siguientes según la Guía SEH-LELHA de Hipertensión (2005) (tabla 3):

	PAS	PAD
24 horas	< 130	< 80
Actividad	< 135	< 85
Sueño	< 120	< 70

Tabla 3. Valores de referencia para el MAPA (SEH-LELHA, 2005)

Profundidad (tabla 4):

PATRÓN	PROFUNDIDAD
Dipper	10-20%
Non-Dipper	0-10%
Riser	< 0%
Dipper extremo	> 20%

Tabla 4. Valores de referencia profundidad para el MAPA.

7. Rigidez arterial. Velocidad de onda de pulso y presión sistólica central:

Para estimar la rigidez arterial a través del cálculo de la velocidad de onda de pulso se utilizó la técnica de tonometría arterial de aplanamiento que se trata de un proceso no invasivo; que fue diseñado por Pressman y Newgard en los años 60.

El equipo comercial utilizado para ello fue el SphygmoCor (AtCor Medical Pty Ltd. Sydney, Australia) con Software Versión: 8.2. El sistema operativo adaptado para Windows 2000/XP/Vista, incorpora un software que permite el análisis de la onda de pulso en los últimos diez segundos, así como un autoescalado de la onda de presión periférica y de la señal del electrocardiograma.

El equipo está integrado por un electrocardiógrafo y un módulo de tonometría (tonómetro Millar modelo SPT-301 Millar, Texas, EEUU).

El SphygmoCor es un sistema con un solo canal de tonometría; por lo que los registros deben ser obtenidos de manera secuencial.

Todas las determinaciones fueron realizadas por el mismo investigador en las primeras horas de la mañana, en una habitación acondicionada a unos 21°C, en ambiente tranquilo, tras un ayuno, en reposo y en posición de decúbito. Se le indicó a los pacientes que no tomaran café o té en la horas previas.

Para evaluar la Velocidad de Onda de Pulso (PWV), se han aceptado los valores por encima de 12 m/s como límite a partir del cual se podría hablar de presencia de alteraciones significativas en la función aórtica (16). No obstante y; dado que la rigidez arterial es dependiente de la edad; hemos comparado los resultados obtenidos con los valores de referencia de normalidad, ajustados a la edad y la cifra de tensión arterial (TA), publicados en 2010 por la European Society of Cardiology (ESC) (17).

8. Ecografía carotídea:

La ecografía carotídea en modo B de alta resolución es un método sencillo, reproducible, de bajo coste y fiable que permite evaluar la magnitud anatómica de la aterosclerosis y el riesgo cardiovascular mediante el estudio morfológico del territorio carotídeo de ambos lados.

Para ello, se utilizó un ecógrafo SIEMENS Antares Sonoline con sonda lineal multifrecuencia W 13-5.

La pared arterial normal explorada en *sección longitudinal* está formada por dos

líneas paralelas ecogénicas separadas por un espacio anecoico. Esta imagen se observa siempre en la pared posterior del vaso (la más alejada del transductor).

Se evaluó:

- El *Grosor Íntima-media (GIM)* (definido como la distancia existente entre la interfase luz carotídea-íntima y la interfase media-adventicia de la pared posterior del vaso) a nivel de la carotídea común a 1 cm aproximadamente de la bifurcación carotídea, en bulbo carotídeo y en la porción proximal de la arteria carotídea interna a 1 cm aproximadamente del bulbo en ambos lados.

Los valores de referencia del GIM normales varían según el sexo y la edad. En los varones no deben ser mayor de 0,75 mm y en las mujeres no deben ser mayores de 0,65 mm.

- La existencia de *placas de ateroma*. Se definen como engrosamientos *focales* del GIM con una altura superior al 50 % del GIM adyacente no engrosado o como engrosamientos *difusos* de 1,1 o más (*placas fibrolipídicas*).

9. Capilaroscopia:

Se realizó una capilaroscopia periungueal mediante un videocapilaroscopio, con evaluación de los dedos segundo a quinto de cada mano, con la técnica habitual. Se recogieron los siguientes datos: visibilidad general, número total de megacapilares por paciente y media (número total dividido por el número de dedos evaluados), presencia de ramificaciones y tortuosidades y media del porcentaje de las mismas con respecto al número de capilares de cada dedo, media de la densidad capilar por mm del campo central de cada dedo, flujo, plexo venoso y presencia o no de patrón de asa corta.

Diseño estadístico: Los datos se introdujeron en un base de datos y se realizó el análisis mediante el programa estadístico SPSS versión 15.0 para Windows.

Las pruebas estadísticas comprendieron básicamente estadística descriptiva (media y desviación típica). Para el análisis comparativo se obtuvieron de manera aleatoria 10 controles sanos que fueron apareados por edad y sexo con sus respectivos casos. Dado el reducido tamaño muestral, se utilizaron tests no paramétricos. (Mann-Whitney), tablas de contingencia chi cuadrado y coeficientes de correlación.

Así mismo, se realizó un análisis del subgrupo de casos en función de la presencia o no de arterioesclerosis subclínica en la eco carotídea. Se consideraron valores de $p < 0.05$ de significación estadística.

5. RESULTADOS:

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVOS:

El análisis comparativo de las características de los pacientes entre el grupo de casos y el grupo control se presenta en la tabla 3. Como era esperable, no hubo diferencias en cuanto al sexo ya que todos los pacientes seleccionados fueron mujeres.

Tabla 5. Análisis descriptivo comparativo de las características de la muestra.

Variables	Controles (% respecto al total**) n=10	Casos (% respecto al total**) n=10	Total n=20	p
Sexo (mujer)	10 (50%)	10 (50%)	20 (100%)	---
Tabaquismo	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (35%)	0,48
Hipertensión	3 (75%)	1 (25%)	4 (20%)	0,58
Diabetes mellitus	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
Dislipemia	4 (50%)	4 (50%)	8 (40%)	1
Hipercolesterolemia	4 (57.1%)	3 (42.9%)	7 (35%)	1
Hipertrigliceridemia	0 (0%)	1 (100%)	1 (5%)	1
Sedentarismo	5 (41.7%)	7 (58.3%)	12 (60%)	0,65
Menopausia	6 (54.5%)	5 (45.5%)	11 (55.5%)	1
Antec. ECVP fam.*	0 (0%)	2 (100%)	2 (10%)	0,47
Antec. EAI fam.**	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
IAM***	1 (50%)	1 (50%)	2 (10%)	1
ACV****	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
Art. periférica*****	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---

Antec. ECVP fam.: Antecedentes de enfermedad cardiovascular precoz familiar; ** Antec. EAI fam.: Antecedentes de enfermedad autoinmune familiar; IAM***: Infarto agudo de miocardio; ACV****: Accidente cerebro-vascular; Art. periférica*****: Arteriopatía periférica, (---):datos no analizados.

El 35% del total de pacientes era fumador y dentro de este grupo el 42.9% pertenecía al grupo control y el 57.1% al grupo de casos. La variable dislipemia se presentó en el 40% del total de pacientes; siendo su distribución equitativa en ambos grupos (4 pacientes en cada grupo respectivamente). Dentro del subgrupo de pacientes con hipercolesterolemia (35% del total); el 57.1% pertenecían al grupo control mientras que el 42.9% al grupo de casos. Sólo hubo un paciente con hipertrigliceridemia que se encontró en el grupo de casos representando el 5% del total.

Tanto el sedentarismo como la menopausia fueron características que se distribuyeron de forma homogénea en ambos grupos. La frecuencia fue del 41.7% en el grupo control y del 58.3% en el grupo de casos para el sedentarismo; y del 54.5% en el grupo control y del 45.5% en el caso de la menopausia.

Entre los antecedentes familiares, cabe destacar que ningún individuo aportó en la anamnesis ningún dato familiar de antecedente de enfermedad autoinmune. Sólo dos pacientes, pertenecientes al grupo de casos, refirió algún antecedente familiar de ECV precoz, representando el 10% del total de la muestra.

Por último, respecto a los antecedentes personales de eventos cardiovasculares; sólo encontramos 2 pacientes; 1 en cada grupo, que presentaron esta característica y fue el antecedente de infarto agudo de miocardio (10% del total). Cabe destacar, que no se registraron datos para el antecedente de accidente cerebro-vascular o arteriopatía periférica.

En las tablas 6,7, 8 y 9 que se muestran a continuación se exponen los resultados de las exploraciones realizadas:

Tabla 6. Análisis descriptivo comparativo entre grupo control y grupo de casos en relación a la edad, tensión arterial y hallazgos antropométricos:

Variables	CONTROLES (n=10)				CASOS (n=10)				p
	Mínimo	Máximo	Media	DT***	Mínimo	Máximo	Media	DT***	
Edad (años)	28	63	47,5	14,62	19	67	47,2	13,67	n/s
TA s (mmHg)*	104	140	118,4	10,98	90	125	106,1	12,87	0,04
TA d(mmHg)**	60	80	72,3	6,94	50	81	66,2	10,65	n/s
Frecuencia cardíaca (lat/min)	53	74	62,5	6,88	55	115	71,9	16,32	n/s
Perímetro cintura (cm)	73,0	104,0	89,8	11,64	63,0	98,0	76,1	11,06	n/s
Perímetro cadera (cm)	76,0	116,0	99,3	11,21	82,0	100,0	91,7	5,33	n/s
Índice cintura-cadera	0,7	1,4	,911	0,18	0,7	1,0	0,82	0,09	n/s
Índice masa corporal (Kg/m ²)	21,3	34,7	26,650	5,05	20,1	26,0	23,09	1,69	n/s

TA s: Tensión arterial sistólica; TA d: Tensión arterial diastólica; DT: Desviación típica; n/s: no significación estadística.

Respecto a los hallazgos de la exploración física; y paradójicamente a lo que se podría esperar en este estudio; llama la atención como único dato significativo la presencia de mayor TA sistólica en el grupo control respecto al de casos con una significación estadística de $p < 0.04$. Las media para este valor en el grupo control fue de 118,4 mmHg respecto al grupo de casos que presentó una media de 106,1 mmHg. Hay que resaltar; no obstante, que ambas cifras de TA sistólicas medias se encuentran en rango óptimo.

Del resto de las variables analizadas en este apartado, no se ha producido ninguna diferencia significativamente estadística.

Tabla 7. Análisis descriptivo comparativo entre grupo control y grupo de casos de los resultados analíticos:

Variables	CONTROLES (n=10)				CASOS (n=10)				p
	Mínimo	Máximo	Media	DT***	Mínimo	Máximo	Media	DT***	
Glucosa (mg/dL)	79	114	98,5	13,64	73	190	99,1	33,2	n/s
Creatinina (mg/dL)	,59	,79	0,65	0,06	,41	,97	0,73	0,17	n/s
Colesterol total (mg/dL)	134	289	199,6	45,57	117	355	195,4	63,2	n/s
HDLc (mg/dL)	44	89	62,9	12,77	37	69	54,6	10,96	n/s
LDLc (mg/dL)	66	180	125,7	36,62	58	208	109,7	41,24	n/s
Triglicéridos (mg/dL)	32	253	106,3	65,07	57	442	115	116,26	n/s
Albumina (g/dL)	4,2	4,7	4,39	0,16	2,7	4,5	4,13	0,52	n/s
PCR* (mg/L)	1	5	2,7	1,49	0	22	4,5	7,21	n/s
Hematocrito (%)	39,3	44,2	41,25	1,71	34,5	46,1	39,12	3,14	0,03
Leucocitos totales (μ /L)	4500	8500	592	1357,94	4300	13200	6410	2645,1	n/s
Plaquetas (μ /L)	163000	389000	251800	71975	145000	379000	253200	78340,85	n/s
VSG** (mm/h)	4	22	8,9	6,38	4	25	9,7	6,53	n/s
HbA1c (%)***	5,1	6,1	5,57	0,36	5,0	7,3	5,58	0,65	n/s
Fibrinógeno (mg/dL)	300	413	376,1	40	238	442	312,4	60,86	0,02

PCR*: Proteína C reactiva; VSG**: Velocidad de sedimentación globular; HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

En el análisis de los diferentes resultados de laboratorio, se encuentran como datos relevantes; la presencia de valores más elevados; tanto de fibrinógeno como de leucocitos en el grupo control; con una significación estadística de $p < 0,02$ y $p < 0,03$, respectivamente. Los restantes parámetros no tuvieron significación.

Tabla 8. Análisis descriptivo comparativo de ECG, ITB y MAPA del grupo control con el grupo de casos:

Variables	CONTROLES (n=10)				CASOS (n=10)				p
	Mínimo	Máximo	Media	DT**	Mínimo	Máximo	Media	DT**	
ECG									
Índice Sokolow (mm)	10	25	14,6	4,16	7	19	14,8	4,15	n/s
Índice Cornell (mm)	5	18	11,5	3,5	7	17	11,6	3,09	n/s
intervalo QTc (ms)	404	441	418,3	13,88	407	483	433,5	22,92	n/s
ÍNDICE TOBILLO-BRAZO									
ITB derecho	1,13	1,53	1,26	0,12	1,01	1,52	1,25	0,16	n/s
ITB izquierdo	1,17	1,46	1,3	0,1	1,01	1,36	1,28	0,12	n/s
MAPA									
Profundidad	3,5	13,4	7,29	3,27	-3,6	14,1	7,97	5,74	n/s
MAPA* (%)									
MAPAGral TAs (mm/Hg)	92	123	106,9	10,9	92	142	104,3	14,47	n/s
MAPAGral TAd (mm/Hg)	61	72	66,1	3,9	57	90	65,9	9,46	n/s
MAPAGral PAM (mm/Hg)	73	89	81,8	5,99	70	108	79,6	10,77	n/s
MAPAdiurn TAs (mm/Hg)	95	126	110,2	11,09	96	140	107,8	12,87	n/s
MAPAdiurn TAd (mm/Hg)	63	75	69,1	4,7	59	91	69,3	8,79	n/s
MAPAdiurn PAM (mm/Hg)	75	95	84,6	6,48	71	108	82,6	10	n/s
MAPAnoct TAs (mm/Hg)	89	118	102,1	10,29	85	145	99,5	16,96	n/s
MAPAnoct TAd (mm/Hg)	57	68	61,8	3,36	51	90	61,4	11,08	n/s
MAPAnoct PAM (mm/Hg)	69	85	76,8	5,61	64	109	75	12,84	n/s

*MAPA: Monitorización de la Tensión Arterial Ambulatoria. MAPAGral: Registro MAPA global; MAPAdiurn: Registro MAPA diurno; MAPAnoct: Registro MAPA nocturno. TAs: Tensión arterial sistólica, TAd: Tensión arterial diastólica; PAM: Tensión arterial media; DT**: Desviación típica.

Las cifras medias de ITB en los distintos grupos fueron normales; salvo para el ITB izquierdo del grupo control que cuya media resulta en el límite superior del rango de normalidad establecido (ITB= 1,3) con una desviación típica de 0,1.

Los resultados electrocardiográficos no mostraron signos de hipertrofia ventricular

ni alteraciones en la conducción cardíaca.

Todas medias de tensiones arteriales en el registro de MAPA se encontraron; tanto para el grupo control, como para el grupo de casos, en el rango de tensión arterial óptima (con medias de TAs general en el caso de los controles de 106,9 mmHg y 104,3 mmHg en el registro de casos)

Tabla 9. Análisis descriptivo comparativo de Capilaroscopia, Eco-carotídea y Rigidez arterial del grupo control con el grupo de casos:

Variables	CONTROLES (n=10)				CASOS (n=10)				p
	Mínimo	Máximo	Media	DT***	Mínimo	Máximo	Media	DT***	
CAPILAROSCOPIA									
Nº total megacap	0	0	0	0	7	109	51,9	35,78	0,000
Media Nº megacap	0	0	0	0	0,9	14,0	6,69	4,5	0,000
Tortuosidades (%)	3,7	47,0	22,8	12,97	0	62,8	15,01	20,72	n/s
Ramificaciones (%)	0	4,2	0,69	1,35	0	62,9	17,13	25,26	n/s
Media Nº capilares	8,6	14,0	11,38	1,49	3,7	7,3	5,1	1,29	0,000
ECO-CAROTÍDEA									
GIM_media	0,4	1	0,64	0,15	0,5	1,1	0,66	0,17	n/s
RIGIDEZ									
ARTERIAL									
Presión art central	90	124	104,9	10,56	78	106	92,5	9,57	0,028
sistólica (mmHg)									
Presión pulso	18	53	34,6	12,53	17	36	26,40	5,01	n/s
aórtico (mmHg)	5,1	10,4	7,11	1,63	5,0	12,2	6,600	2,08	n/s
Velocidad onda									
pulso (m/s)	10	42	26,7	12,6	5	41	22,44	11,4	n/s
Índice Aumentación									
(%)									

Respecto al número, porcentaje y media de megacapilares, la significación estadística fue máxima; dado que fueron hallazgos que sólo se presentaron en el grupo de casos. La media de megacapilares fue de 6,69 por dedo y el número medio total por paciente de 51,9 con una DT 35,78. Con respecto al porcentaje de ramificaciones y tortuosidades no se observaron diferencias. Sin embargo, llama la atención un mayor porcentaje de tortuosidades en el grupo control respecto al de casos; 22,8% frente al grupo de casos que fue de 15,01%.

5.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRUPO DE CASOS:

Analizando el grupo de casos, se ha podido observar que la mayor duración en años del fenómeno de Raynaud, se correlaciona con mayor intervalo QTc (r 0'801, p

0'005), mayor presión de pulso aórtico (r 0'686, p 0'028) y mayor TA sistólica (r 0'801, p 0'005).

Por otra parte, el menor número total de megacapilares se correlacionó con una mayor TAsistólica (r -0'718, p 0'019), TAS por MAPA (r-0'666, p 0'0035) y TAD por MAPA (r -0'644, p 0'042), mayor IMC (r -0'800, p 0'005). Un mayor número de megacapilares totales se correlaciona con un mayor ITB (r 0'735, p 0'0015). La misma tendencia se confirma para la media de megacapilares por paciente.

La velocidad de la onda de pulso se correlaciona de forma positiva con la TAS, la FC, la TAS y TAD por MAPA y el Perímetro de cintura y de forma negativa con el ITB (r -0'635, p 0'005).

Por último, se ha observado que el ITB se relaciona de forma negativa con la frecuencia cardíaca, el perímetro de cintura, la TA sistólica por MAPA y la velocidad de onda de pulso.

5.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS SUBGRUPOS ECO-CAROTÍDEA PATOLÓGICA Y ECO-CAROTÍDEA NORMAL EN EL GRUPO DE CASOS :

En el análisis del grupo de casos, se realizó la comparación del subgrupo de casos con presencia de placas en la ecografía carotídea (n=3) frente al subgrupo con ecografía normal (n=10). No se hallaron diferencias significativas con respecto a los siguientes parámetros: Tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, sedentarismo, menopausia, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, infarto agudo miocardio, accidente cerebro-vascular, arteriopatía periférica, presencia de úlceras digitales, patrón de MAPA o afectación orgánica secundaria a ES.

Aunque no hemos encontrado diferencias significativas en ningún parámetro; la tensión arterial sistólica nocturna mediante MAPA está más baja en el grupo con placas de ateroma en la ecografía carotídea, bordeando la significación estadística (p 0'052); lo mismo sucedía con el número de leucocitos totales y las plaquetas (menos leucocitos

totales y menos plaquetas en el grupo de pacientes con placas; con una de p 0'052 y p 0'053, respectivamente).

En la tablas 10, 11, 12 y 13 se indican los resultados para las variables cuantitativas.

Tabla 10. Análisis subgrupo pacientes con o sin eco-carotídea patológica:

Variables	Ecocarotídea_patológica	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	p
Edad	No	7	47,29	8,519	3,220	n/s
	Sí (placa)	3	47,00	24,980	14,422	n/s
Tiempo evoluc.	No	7	6,71	3,251	1,229	n/s
Raynaud (años)	Sí (placa)	3	8,00	6,083	3,512	n/s
TA s en mmHg	No	7	108,14	11,187	4,228	n/s
	Sí (placa)	3	101,33	17,926	10,349	n/s
TA d en mmHg	No	7	68,29	10,323	3,902	n/s
	Sí (placa)	3	61,33	11,846	6,839	n/s
Frecuencia	No	7	73,43	19,467	7,358	n/s
cardíaca	Sí (placa)	3	68,33	5,859	3,383	n/s
Índice masa	No	7	23,343	1,8338	,6931	n/s
corporal (Kg/m²)	Sí (placa)	3	22,500	1,4107	,8145	n/s
Perímetro cintura	No	7	79,429	11,4871	4,3417	n/s
(cm)	Sí (placa)	3	68,333	5,0332	2,9059	n/s
Índice cintura-	No	7	,843	,0976	,0369	n/s
cadera	Sí (placa)	3	,767	,0577	,0333	n/s
Rodnan_score	No	7	6,86	4,914	1,857	n/s
	Sí (placa)	3	3,33	4,163	2,404	n/s

Tabla 11. Análisis subgrupo pacientes con o sin eco-carotídea patológica para hallazgos de laboratorio:

Variables	Ecocarotídea_patológica	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	p
Glucosa	No	7	103,14	39,38	14,88	n/s
(mg/dL)	Sí (placa)	3	89,67	10,97	6,33	n/s
Creatinina	No	7	,6786	0,19	0,07	n/s
(mg/dL)	Sí (placa)	3	,8433	0,02	0,01	n/s
Colesterol total	No	7	200,29	74,89	28,3	n/s
(mg/dL)	Sí (placa)	3	184	29,46	17,01	n/s
HDLc	No	7	55,71	13	4,91	n/s
(mg/dL)	Sí (placa)	3	52	4,35	2,51	n/s
LDLc	No	7	118,86	44,08	16,66	n/s
(mg/dL)	Sí (placa)	3	88,33	29,09	16,79	n/s
Triglicéridos	No	7	135,29	136,4	51,55	n/s
(mg/dL)	Sí (placa)	3	67,67	14,36	8,29	n/s
Albúmina	No	7	4,314	0,18	0,07	n/s
(g/L)	Sí (placa)	3	3,7	0,87	0,5	n/s
PCR	No	7	5,86	8,39	3,17	n/s
(mg/L)	Sí (placa)	3	1,33	1,15	0,66	n/s
Hematocrito (%)	No	7	39,91	3,20	1,21	n/s
	Sí (placa)	3	37,26	2,54	1,47	n/s
Leucocitos totales	No	7	7142,86	2892,43	1093,23	n/s
(μ /L)	Sí (placa)	3	4700	346,41	200	n/s
Plaquetas	No	7	282571,43	66565,39	25159,35	n/s
(μ /L)	Sí (placa)	3	184666,67	65271,22	37684,36	n/s
VSG	No	7	8,86	4,05	1,53	n/s
(mm/h)	Sí (placa)	3	11,67	11,59	6,69	n/s
HbA1c	No	7	5,72	0,74	0,28	n/s
(%)	Sí (placa)	3	5,23	0,15	0,09	n/s
Fibrinógeno	No	7	318,71	72,83	27,53	n/s
(mg/dL)	Sí (placa)	3	297,67	17,03	9,83	n/s

Tabla 12. Análisis subgrupo pacientes con o sin eco-carotídea patológica para ECG, ITB y MAPA:

Variables	Ecocarotídea_patológica	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	p
Índice de Sokolow	No	7	15,14	3,53	1,33	n/s
(mm)	Sí (placa)	3	14	6,24	3,6	n/s
Índice de Cornell	No	7	10,71	2,69	1,01	n/s
(mm)	Sí (placa)	3	13,67	3,51	2,02	n/s
Intervalo QTc (ms)	No	7	434	12,05	4,55	n/s
	Sí (placa)	3	432,33	43,87	25,33	n/s
ITB derecho	No	7	1,20	0,17	0,06	n/s
	Sí (placa)	3	1,37	0,02	0,01	n/s
ITB izquierdo	No	7	1,26	0,14	0,05	n/s
	Sí (placa)	3	1,31	0,06	0,03	n/s
Profundidad (%)	No	7	6,47	5,83	2,20	n/s
	Sí (placa)	3	11,46	4,47	2,58	n/s
MAPAGraITAs	No	7	108,14	15,83	5,98	n/s
(mmHg)	Sí (placa)	3	95,33	4,16	2,4	n/s
MAPAGraITAd	No	7	68,43	10,01	3,78	n/s
(mmHg)	Sí (placa)	3	60	5,19	3	n/s
MAPAGraIPAM	No	7	82,14	11,78	4,45	n/s
(mmHg)	Sí (placa)	3	73,67	5,5	3,18	n/s
MAPAdespTAs	No	7	111	14,14	5,34	n/s
(mmHg)	Sí (placa)	3	100,33	5,13	2,96	n/s
MAPAdiurnTAd	No	7	71,57	9,1	3,44	n/s
(mmHg)	Sí (placa)	3	64	6,24	3,6	n/s
MAPAdiurnPAM	No	7	85	10,64	4,02	n/s
(mmHg)	Sí (placa)	3	77	6,55	3,78	n/s
MAPAnoctTAs	No	7	104,14	18,56	7,01	n/s
(mmHg)	Sí (placa)	3	88,67	3,21	1,85	n/s
MAPAnoctTAd	No	7	64	12,2	4,61	n/s
(mmHg)	Sí (placa)	3	55,33	5,13	2,96	n/s
MAPAnoctPAM	No	7	78	14,32	5,41	n/s
(mmHg)	Sí (placa)	3	68	4,58	2,64	n/s

*MAPA: Monitorización de la Tensión Arterial Ambulatoria. MAPAGra: Registro MAPA global; MAPAdiurn: Registro MAPA diurno; MAPAnoct: Registro MAPA noturno. TAs: Tensión arterial sistólica, TAd: Tensión arterial diastólica; PAM: Tensión arterial media.

Tabla 13. Análisis subgrupo pacientes con o sin eco-carotídea patológica para Capilaroscopia y Rigidez arterial:

Variables	Ecocarotídea_patológica	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	p
Nº total megacap	No	7	42,43	34,520	13,047	n/s
	Sí (placa)	3	74,00	33,779	19,502	n/s
Media Nº megacap	No	7	5,571	4,4305	1,6746	n/s
	Sí (placa)	3	9,300	4,1940	2,4214	n/s
Totuosidades (%)	No	7	18,971	23,9593	9,0558	n/s
	Sí (placa)	3	5,767	5,1481	2,9723	n/s
Ramificaciones (%)	No	7	21,471	29,2115	11,0409	n/s
	Sí (placa)	3	7,000	9,5661	5,5230	n/s
Nº capilares medio	No	7	4,943	1,2273	,4639	n/s
	Sí (placa)	3	5,467	1,6503	,9528	n/s
GIM_media (mm)	No	7	,586	,0690	,0261	n/s
	Sí (placa)	3	,833	,2517	,1453	n/s
Presión art central sistólica (mmHg)	No	7	95,29	8,902	3,364	n/s
	Sí (placa)	3	86,00	9,165	5,292	n/s
Presión pulso aórtico (mmHg)	No	7	25,29	4,309	1,629	n/s
	Sí (placa)	3	29,00	6,557	3,786	n/s
Velocidad onda pulso (m/s)	No	7	6,886	2,4010	,9075	n/s
	Sí (placa)	3	5,933	1,1372	,6566	n/s
Índice Aumentación (%)	No	6	26,00	11,063	4,517	n/s
	Sí (placa)	3	15,33	10,017	5,783	n/s

6. DISCUSIÓN:

Respecto a la fisiopatología de la ES; es sabido que la lesión endotelial vascular incluye un abanico de cambios que afectan a la microcirculación y las arteriolas de forma precoz.

Sin embargo, recientemente, varios trabajos han resaltado la posibilidad de que la afectación microvascular en la ES conduzca a una lesión vascular en arterias de mayor calibre. De esto se desprende que, los pacientes con ES podrían presentar un riesgo aumentado de enfermedad arteriosclerótica precoz (18, 19).

Una de las aportaciones más interesantes en los últimos años en relación con la ECV, ha sido el concepto de *rigidez arterial*.

La rigidez arterial es un marcador relativamente novedoso, reconocido como factor de riesgo cardiovascular independiente. Fue incluido por vez primera en las guías para el manejo de la hipertensión de la ESH/ESC en 2007.

Tanto la rigidez como la distensibilidad arterial son cambios que afectan no sólo al endotelio; sino a toda la pared arterial. Estos cambios son patentes en fases tempranas de la arteriosclerosis y también se desarrollan con la edad. El factor clave del cambio estructural se debe al desbalance entre colágeno y elastina (20).

Entre los diversos métodos disponibles su evaluación; *la velocidad de onda de pulso carótido-femoral* ha destacado entre otros métodos disponibles como técnica "*gold standard*" por su fiabilidad, relativa fácil reproducibilidad y por la sólida evidencia actual que demuestra su asociación con la incidencia de enfermedad cardiovascular (17).

Actualmente, la arteriosclerosis es considerada un proceso inflamatorio (21) sostenido en el que el sistema inmune juega un papel primordial en las fases iniciales de la enfermedad; acelerando la progresión de la lesión mediante una activación sostenida de la actividad inflamatoria.

Estas células; fundamentalmente macrófagos, mastocitos y linfocitos T; juegan un papel marcado en la placa de ateroma. Los linfocitos T infiltran la lesión y expresan marcadores de activación en su superficie, liberando citoquinas proinflamatorias (interferon gamma y factor de necrosis tumoral entre otros), que reducen la estabilidad de la placa. Así mismo, la activación de los macrófagos y mastocitos; a través de la liberación de metaloproteasas y otras proteasas que atacan directamente al colágeno y otros componentes de la matriz tisular; junto con la capacidad de producir factores

procoagulantes y protrombóticos que precipitan la formación del trombo en el lugar de la ruptura de la placa, hacen que todo ello, favorezca la inestabilidad de la placa (22).

En las ES los producidos cambios en la microcirculación dan desde la activación endotelial hasta la necrosis capilar, la proliferación intimal de las arteriolas y la oclusión de los vasos; desembocando en una reducción del flujo vascular de los órganos y provocando una situación de isquemia crónica en los mismos (23).

Según parece, existe un desequilibrio entre el proceso de angiogénesis y vasculogénesis como base de los mecanismos patogénicos de la vasculopatía presente en la ES.

La angiogénesis es la formación de nuevos vasos a partir de células endoteliales pertenecientes a vasos ya preexistentes. La hipoxia tisular es el principal estimulante para la formación de nuevos vasos en un intento por compensar la falta de oxígeno. Sin embargo, queda demostrado que; a pesar de ello, el proceso de angiogénesis en la ES no es suficiente a pesar de la severa hipoxia tisular (24, 25).

El factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) es el regulador central en la formación de nuevos vasos. El FCVE incrementa la permeabilidad vascular, estimula la migración y proliferación de las células endoteliales (24). Si el tiempo de expresión es demasiado corto, los nuevos vasos formados resultan inestables; mientras que, si la expresión es prolongada, los vasos se fusionan dando lugar a una red caótica de neovasos (25).

La vasculogénesis consiste en la formación de nuevos vasos de forma independiente a los ya preexistentes a partir de células endoteliales progenitoras circulantes (CEPC). Diferentes citoquinas y los factores de crecimiento angiogénico son los responsables de la liberación de las CEPC de la médula ósea a la sangre. Al parecer, el número de CEPC está significativamente disminuido en los pacientes con ES difusa en comparación con controles sanos y con pacientes con AR (26).

Por tanto; al igual que en la arteriosclerosis; la lesión de las células endoteliales ocurre en las fases iniciales de la enfermedad y es clave en la patogenia de la vasculopatía en el ES (23).

Como hallazgos de interés en el estudio realizado, podemos concluir que algunas alteraciones encontradas en la población general, se reproducen en la muestra analizada; pudiendo afirmar que el estudio de la rigidez arterial y; concretamente, de la velocidad de onda de pulso, se correlaciona con otros parámetros de RCV.

Así pues, podemos considerar también útil la determinación de la velocidad de onda de pulso también en pacientes con ES. A través de los resultados del análisis del grupo de casos, podemos observar que la velocidad de onda de pulso se correlaciona positivamente en la ES, con otros factores de riesgo cardiovascular. Entre ellos, han obtenido significación estadística la tensión arterial sistólica, la frecuencia cardíaca, la tensión arterial sistólica y diastólica por MAPA y el perímetro de cintura.

En este sentido, podemos afirmar, que también el ITB es un instrumento adecuado en pacientes con ES para el estudio de FRCV; dado que en los resultados obtenidos, se correlaciona de forma negativa con la frecuencia cardíaca, el perímetro de cintura, la tensión arterial sistólica por MAPA y la velocidad de onda de pulso.

No hemos encontrado pacientes con arteriosclerosis subclínica en el grupo de ES.

Por otra parte, queda reflejado como dato interesante del análisis realizado, el valor de la determinación del número total y la media de megacapilares por su asociación a otros factores de riesgo cardiovascular; como son la tensión arterial sistólica y diastólica obtenidas por MAPA y el índice de masa corporal. Existe una correlación negativa entre estos datos y el número de megacapilares.

Dentro de los patrones de esclerodermia en la capilaroscopia, las formas precoces o limitadas de la enfermedad, presentan poca pérdida capilar y mayor número de dilataciones. Lo contrario ocurre; sin embargo, en las formas tardías y difusas, donde prima la pérdida capilar. En este sentido, es llamativo, que no se haya encontrado correlación entre el número de capilares y los patrones de esclerodermia en el análisis realizado.

En cuanto a algunos hallazgos paradójicos, podemos destacar dos:

- Al contrario de lo que aparece en la literatura, en relación existente entre hipertensión arterial y rarefacción capilar, los hallazgos encontrados en el análisis de la muestra, desprenden que las pacientes del grupo de ES con más megacapilares presentaban valores superiores de ITB.

- Otro dato obtenido sin fácil explicación es que; dentro del grupo de ES, las pacientes con eco-carotídeas patológicas presentaban; sin embargo, tensiones arteriales

inferiores al resto.

Por último, hubiera sido esperable encontrar alguna diferencia en el análisis por subgrupos dentro del grupo de ES entre las pacientes con eco-carotídea patológica; sin embargo, el tamaño muestral ha sido insuficiente.

Respecto a las limitaciones del estudio, podríamos comentar algunos puntos:

- En este estudio, se han planteado un amplio abanico de pruebas en relación con los FRCV; teniendo en cuenta que no todas poseen la misma sensibilidad ni especificidad y que tampoco son comparables unas con otras; en sucesivos estudios, sería interesante limitar el número de exploraciones. Así mismo, convendría en futuros trabajos, obtener una muestra más homogénea (pacientes con ES no tan avanzada, seleccionar un tipo de esclerodermia concreto...)
- Por otra parte, la metodología del estudio supone en sí una limitación. Sería aconsejable reproducir el estudio en pacientes con ES (naïve) que todavía no hayan sido tratados y evaluarlos de forma dinámica y evolutiva en el tiempo.
- Aunque no se ha analizado en profundidad, el hecho de que algunos pacientes se encontraran en tratamiento con antagonistas del calcio, esto puede suponer un factor de confusión que podría alterar los resultados obtenidos.

7. CONCLUSIONES:

La ES es una enfermedad poco prevalente en nuestro medio y con una etiopatogenia compleja que se fundamenta en el daño vascular; principalmente en fases precoces o iniciales de la enfermedad.

La arteriosclerosis, opuestamente, una entidad muy frecuente en nuestro medio y con una alta carga de morbi-mortalidad asociada.

Sin embargo, parece que ambas en su etiología, presentan ciertas similitudes; siendo la inflamación y la lesión del endotelio vascular claves en su desarrollo.

Como conclusión del trabajo realizado, se puede desprender que la velocidad de onda de pulso es un buen método para determinar el grado de rigidez arterial en pacientes con ES; y que la determinación del número de megacapilares tiene interés para el estudio del riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Son necesarios; sin embargo, estudios más amplios y con muestras más homogéneas, para seguir avanzando en este campo.

8. BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Cypriené A, Laucevicius A, Venalis A, Dadoniené J, Ryliskyté L, Petrulioniené Z, Kovaité M, Gíntautas J. The impact of systemic sclerosis on arterial wall stiffness parameters and endothelial function. Clin Rheumatol (2008) 27:1517-1522.
- 2) Herrick AL (2000) Vascular function in systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 12:527-533.
- 3) LeRoy BC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol (2001); 28:1.573-576
- 4) Subcommittee for Scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee (1980). Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 23:581-590.
- 29) Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J (2006) 27 (21) 2588-2605.
- 20) Timár O, Soltész P, Szamosi S, Dér H, Szántó S, Szekanecz Z, Szücs G. Increased Arterial Stiffness as the Marker of Vascular Involvement in Systemic Sclerosis. J Rheumatol (2008) 35:1329-33.
- 5) Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. (2008) Feb;37(4):223-35.
- 6) Fonollosa Pla V, Espinosa Garriga G. (2009) Epidemiología y clasificación de la esclerosis sistémica (esclerodermia) en Simeón Aznar CP, Fonollosa Pla V, Viladell Tarrés M. (23-39), Barcelona: Marge Médica Books.
- 7) Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association

Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* (1980); 23:581-86.

30) LeRoy BC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* (2001); 28:1.573-576

19) Hettema ME, Bootsma H, Kallenberg CGM. Macrovascular disease and atherosclerosis in Ssc. *Rheumatology* (2008); 47:578-583.

11) Salmon JE, Roman MJ. Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med.* (2008); 121 (10 Suppl 1): S3-S8.

31) Lemne C, Jogestrand T, de Faire U. Carotid intima-media thickness and plaque in borderline hypertension. *Stroke* (1995); 26:34-38.

32) Valentini G, D'Angelo S, Della R, Bencivelli W, Bombardieri S. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. IV. Assessment of skin thickening by modified Rodnan skin score. *Ann Rheum Dis* (2003);62(9): 904–905.

10) Hettema ME, Zhang D, de Leeum K, Stienstra Y, Smit AJ, Kallenberg CGM, Bootsma H. Early atherosclerosis in systemic sclerosis and its relation to disease or traditional risk factors. *Arthr Research and Ther* (2008), 10:R49.

33) Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology* (2009); 48:11-22.

24) Distler JHW, Gay S, Distler O. Angiogenesis and vasculogenesis in systemic sclerosis. *Rheumatology* (2006); 45:iii26-iii27.

25) Dor Y, Djonov V, Abramovitch R et al. Conditional switching of VEGF provides new insights into adult neovascularization and proangiogenic therapy. *EMBO J* (2002); 21:1939-47.

26) Kuwana M, Okanazi Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in

systemic sclerosis. *Lancet* (2004); 364:603-10.

22) Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* (2005); 352:1685-94.

18) Belch JJF, McSwiggan S, Lau C. Macrovascular disease in systemic sclerosis: the tip of an iceberg? *Rheumatology* (2008); 47:v16-v17.

23) Kahaleh B. Vascular disease in scleroderma: mechanisms of vascular injury. *Rheum Dis Clin N Am* (2008); 34:57-71.

13) Anastasios Kollias AX, Evangelos Dimakakos, Athanase Protogerou, George S. Stergiou. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index versus Doppler. Abstract ESH 2010.

14) Kollias A, Protogerou A, Stergiou G. Oscillometric determination of the anklebrachial versus doppler. *J Hypertens* (2010); 28(suppl.A):e208.

15) O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Accuracy of the Spacelabs 90207 determined by the British Hypertension Society protocol. *J Hypertens* (1991); 9: 573-574.

16) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Kjeldsen SE, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty AH, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Schmieder RE, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita Dan, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, Athanasios J. Manolis, Peter M. Nilsson, O'Brien E., Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* (2007) 28;1462–1536.

17) Boutouyrie P, Vermeersch DJ. Determinants of pulso wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishin normal reference values”. Eur Heart J (2010); 31:2338-2350.

34) Anne B. Newman, Lynn Shemanski, Teri A. Manolio, Mary Cushman, Maurice Mittelmark, Joseph F. Polak, Neil R. Powe and David Siscovick. Ankle-Arm Index as a Predictor of Cardiovascular Disease and Mortality in theCardiovascular Health Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol (1999), 19:538-545

9) Simeón CP, Armandans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, Lima J, Vaqué J, Vilardell M. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. Rheumatology (2003); 42:71-75.

27) Frostegard J. Atherosclerosis in Patients with Autoimmune Disorders. Arterioscler Thromb Vasc Biol (2005); 25:1776-1785.

28) Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, Jara LJ, Abu-Shakra M, Meroni PL, Sherer Y. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic disease. Circulation (2005); 112:3337-3347.

21) Russell R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. N Engl J Med (1999) 340;115-124.

35) Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Enl J Med (2005) 352;1685-92.