



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA
DOPPLER CAROTÍDEA EN LA
CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES
CON ESCLERODERMIA

Tesis presentada para optar al grado de Doctor

DOCTORANDO

ISIDRO SANZ PÉREZ

DIRECTORES DE LA TESIS:

FERNANDO MARTÍNEZ VALLE

CARMEN PILAR SIMEÓN AZNAR

TUTOR DE LA TESIS:

ALBERT SELVA O'CALLAGHAN



Universitat Autònoma
de Barcelona

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
Programa de Doctorat en Medicina, Departament de Medicina
Barcelona, 2021

AGRADECIMIENTOS:

Quería agradecer a todos los que han hecho posible esta tesis, tanto directa como indirectamente.

A Ferran que juntos descubrimos el mundo de la ecografía carotídea y se nos abrió un mundo de investigación, te propusiste a liderarlo y me convenciste para realizar este proyecto. Muchas gracias por la paciencia y comprensión que has tenido conmigo y por todo lo que me has ayudado a tirar este proyecto adelante, sin ti no ya solo no hubiera sido posible si no que ni siquiera lo hubiera comenzado.

A Carmen Pilar por abrirme un mundo de posibilidades con los enfermos afectos de esclerodermia y la ecografía carotídea. Aunque el proyecto inicial era con otra enfermedad, tu forma de ser cercana, humana y siempre con una sonrisa nos hizo cambiar el proyecto inicial y convertirlo en lo que ha sido. También muchas gracias como directora de la tesis por tus siempre precisas correcciones y consejos, tu entrada como directora me dio el empujón que me faltaba.

A Alfredo que después de tantos años trabajando juntos me sigue sorprendiendo tu capacidad de trabajo y de esfuerzo. Gracias, por ayudarme en la elaboración de la recogida de datos y de recibirme siempre con una sonrisa.

A Albert Selva que además de tutorizar la tesis fue uno de mis mentores en la época de residente. Albert es de aquellas personas que te hacen amar la medicina sobre todas las cosas. Aquellos doctores que en la residencia te parecen superhéroes tanto por su labor diaria, por su implicación y sus conocimientos. Además de descubrirme enfermedades que desconocía completamente y meterme a fuego el dicho “no puedes diagnosticar lo que no conoces”.

Gracias al Dr. Fonollosa por abrir el camino de la investigación en la esclerodermia, por su encomiable labor con estos enfermos y por ser el guía de todos los que trabajamos o

investigamos con esta enfermedad y por facilitarme y promover los estudios de los que han derivado esta tesis.

A Roser, a Segundo, a Pep , a Jaume y a todo el equipo de Medicina Interna-Unidad de Enfermedades autoinmunes sistémicas por haberme inculcado el amor por estas enfermedades.

A Mar, Olimpia y Cristina porque colaboremos durante muchos proyectos en el futuro.

A mis compañeros de guardias durante la residencia. Nadie nos dijo que sería fácil pero hicimos una gran piña. Arriba la Horxata!

A todos los nefastos, desde Jaume hasta Loli (y esos son unos cuántos años), por ser parte de la “droga” que me mantiene vinculado a urgencias. Gracias a vosotros puedo decir que voy contento a las guardias y las echo de menos cuando no las hago.

A mis compañeros durante tanto años en urgencias. Sheila, Lluís, Francesc, Eva, Javier, Jordi y a todos los que pasaron por allí. Me enseñasteis además de un montón de medicina, de gestión de la presión y de coherencia, a luchar por lo que crees justo desde la moderación y el respeto (yo siempre había sido más radical).

A mis compañeros de Hospital a Domicilio, Ana, Tere, Pere, Rafa, Marina, Maria, Raquel, Mila y sobre todo a Xavi, por haber confiado siempre en mí. Sois el futuro de la hospitalización convencional y el límite lo vais a poner vosotros.

Al Dr. González por haber apostado por mí junto con Maria, Nuria y Jaume. Una pena al final no haber podido coincidir con la Dra. Villar y haber aprendido de ella todos los intrínquilos de esta nueva etapa.

A los Xarnecs de la Prospe por ser los mejores compañeros de viaje durante tanto tiempo y en tantas circunstancias.

A mis hermanos (porque los amigos son la familia que tu eliges) Tito, Ferni, Soa y Xals. Muchas gracias por esas terapias a base de zascas, quizás algún día deberíamos patentar nuestro método, os digo que funciona.

A mi familia política; Ángel, ni te imaginas todo lo que te echamos de menos, a Carmen por todo lo que nos ayudas y sin ti nuestra vida sería mucho más difícil. A Sandra, Jose y Biel por haber confiado en mis capacidades y darme todo vuestro apoyo.

A mis padres Isidro y Chon, por ser como sois, por haberme educado y querido como sólo vosotros podríais hacer. Nunca os sabré expresar lo agradecido que estoy. Todo lo que habéis hecho me ha llevado hasta aquí. Os quiero

A mi hermana Ana. Mi compañera de fatigas en tantos momentos, la más valiente del mundo, la que aunque muchas veces no nos expliquemos nuestros problemas sabemos que siempre estaremos uno al lado del otro.

A ti, Lorena, el amor de mi vida, muchas gracias, sin ti nada es posible. Eres el motor y lo que da sentido a mi vida.

A Chucho y Tula porque correr detrás de ellos me hace olvidarme de todo y recargar fuerzas.

A Joana y Gael porque cada día me enseñan cosas nuevas y porque son lo que más quiero en este mundo.

ABREVIATURAS:

Ac. Anti-RNA pol III: Anticuerpos anti RNA polimerasa III

ANAs: Anticuerpos anti-nucleares.

Ac . anti-PDGFR: Anticuerpo anti- receptor del factor de crecimiento derivado plaquetario , de sus siglas en inglés.

Ac. ACA: Anticuerpos anti-centrómero

Ac. anti-U1RNP:Fibrilarina (U3RNP)

Ac. ATA: Anticuerpos anti-Topoisomerasa

ACR: *American College of Rheumatology.*

AGE: *Advanced Glycation Endproducts*

AHA: American Heart Asociation.

AR: artritis reumatoide.

ARIC: *Atheroscleroris Risk In Communities.*

AusDiab: *Australian diabetes, obesity and lifestyle Study*

CAC: *coronary artery calcium.*

CRE: Crisis renal esclerodérmica.

DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono.

EEl: Esfínter esofágico inferior.

EPI: Enfermedad pulmonar intersticial.

ES: Esclerodermia sistémica.

EScd: esclerodermia cutánea difusa

EScl: esclerodermia cutánea limitada

ESSine: esclerosis sistémica *sine* esclerodermia

EULAR: *EUropean League Against Rheumatic disease.*

EUSTAR: *European Scleroderma Trials and Research group.*

FMD: *Flow-mediated dilatation.*

FR: fenómeno de Raynaud.

GIM: Grosor íntima-media.

HAP: Hipertensión arterial pulmonar.

HDL: Lipoproteínas de alta densidad, de sus siglas en inglés.

HSP: *Heat shock protein.*

IAM : infarto agudo de miocardio

IC: Intervalo de confianza.

ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1.

IECA: Inhibidor de la enzima convertidor de angiotensina.

IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IFI: inmunofluorescencia indirecta.

IFN-1: interferon 1.

IGFBP-3: insulin-like growth factor binding protein 3.

IL: interleucinas.

ITB: Índice tobillo-brazo.

KGF: keratinocyte growth factor.

LDL: Lipoproteínas de baja densidad, por sus siglas en inglés

LES: Lupus eritematoso sistémico.

MAPK: mitogen-activated protein kinase.

MCF: Metacarpofalángicas.

NHIRD: *National Health Insurance Research Database*

NHS: *National Health survey (cohorte australiana)*

NO: óxido nítrico, por sus siglas en inglés.

OR: Odds ratio.

PAI-1: plasminogen activator inhibitor 1 active.

PCI: intervenciones coronarias percutáneas, de sus siglas en inglés.

PCR: Proteína C reactiva

PFR: pruebas funcionales respiratorias

PWV: velocidad de la onda de pulso, de sus siglas en inglés.

REGICOR: Registre Gironí del Cor.

RESCLE: Registro Español de eSCLerodermia.

RGE: Reflujo gastroesofágico.

ROC: *Receiver Operating Characteristic.*

RR: Riesgo relativo.

SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*

SIR: razón de incidencia estándar, de sus siglas en inglés.

SMR: Ratio de mortalidad estandarizada, de su siglas en inglés.

TCAR: tomografía pulmonar de alta definición.

TGF- β : Factor de Crecimiento Transformante β , de sus siglas en inglés.

UA: Unidades Agatson.

ÍNDICE:

Resumen.....	11
Summary.....	13
1. Introducción:.....	15
1.1 Perspectiva histórica de la esclerodermia.....	17
1.2 Epidemiología.....	19
1.3 Fisiopatología.....	21
1.3.1 Afección microvascular.....	21
1.3.2 Alteración de la respuesta autoinmune.....	23
1.3.3 Fibrosis cutánea y de diferentes órganos.....	26
1.4 Subtipos clínicos de la esclerodermia.....	26
1.5 Mortalidad.....	31
1.6 Riesgo cardiovascular en la esclerodermia.....	33
1.6.1 Estudios poblacionales respecto enfermedad cardiovascular en esclerodermia.....	35
1.6.2 Valoración del riesgo cardiovascular y diagnóstico de enfermedad ateromatosa subclínica en la esclerodermia.....	38
1.6.2.1 Escalas de valoración riesgo cardiovascular	38
1.6.2.2 Pruebas de imagen para la detección de ateromatosis subclínica:.....	40
1.6.2.2.1 Índice tobillo-brazo.....	40
1.6.2.2.2 Ecografía-Doppler carotídea.....	42
1.6.2.2.2.1 Medición del grosor de la capa íntima-media.....	42
1.6.2.2.2.2 Detección de placas de ateroma.....	45
1.6.2.2.3 Tomografía computerizada (TC) cardíaca con cuantificación de calcio coronario.....	47
2.- Justificación del estudio.....	49
3.- Hipotesis.....	53
4.-Objetivos.....	57
4.1 Objetivo primario.....	57

4.2 Objetivos secundarios.....	57
5.- Material y métodos.....	61
5.1: Pacientes.....	63
5.2 Evaluación de las tablas de riesgo cardiovascular.....	65
5.3 Evaluación de ecografía Doppler carotídea.....	65
5.4 Evaluación de la cuantificación de calcio coronario mediante TC coronario.....	66
5.5 Análisis estadístico.....	67
6.- Resultados:.....	69
6.1: Estudio 1: Enfermedad cardiovascular subclínica y esclerodermia: comparación entre escalas de riesgo, cuantificación de calcio coronario y ecografía Doppler carotídea.....	71
6.2: Estudio 2: Estudio de ateromatosis subclínica en pacientes con esclerodermia menores de 60 años.....	79
7.- Discusión.....	87
7.1 Estudio 1: Enfermedad cardiovascular subclínica y esclerodermia: comparación entre escalas de riesgo, cuantificación de calcio coronario y ecografía carotídea.....	91
7.2 Estudio 2: Estudio de riesgo cardiovascular en pacientes con esclerodermia menores de 60 años: Factores de riesgo clásicos y ecografía carotídea.....	97
8.- Conclusiones.....	103
9.- Líneas de futuro.....	107
10.-Bibliografía.....	111
11.- Anexos.....	123

RESUMEN:

La Esclerodermia o Esclerosis Sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune caracterizadas por la afección de la microvasculatura, de la inmunidad innata y la fibrosis difusa de los diferentes órganos. Igual que otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico los eventos cardiovasculares son una causa frecuente de muerte en estos pacientes (8-15%), por lo que una evaluación del riesgo cardiovascular y la detección de enfermedad cardiovascular subclínica está recomendada en estos pacientes.

El objetivo de este trabajo fue valorar diferentes métodos para la evaluación del riesgo cardiovascular y la detección de enfermedad subclínica en los pacientes con ES.

En el primer estudio se incluyeron 43 pacientes y se realizaron escalas de riesgo cardiovascular validadas para la población española, además se realizó TC para la cuantificación de calcio coronario y ecografía Doppler carotídea para el cálculo del grosor de la íntima media y valorar la presencia de placas ateroscleróticas. Evidenciamos que las tablas de riesgo cardiovascular clásicas no son útiles para determinar el riesgo real en los pacientes con ES por lo que se debe considerar la realización de pruebas de imagen para detectar la ateromatosis subclínica. Tanto la ecografía Doppler carotídea, como la TC son útiles para la identificación de enfermedad cardiovascular subclínica. En este estudio la edad avanzada o el HDL fueron los principales factores de riesgo de presentar arteriosclerosis subclínica en los pacientes con ES.

En el segundo estudio con la idea de minimizar el factor edad se incluyeron 60 pacientes con edad inferior a 60 años con ES y se compararon con 60 personas del mismo rango de edad sin la enfermedad, a todos ellos se realizó estudio cardiovascular completo con perfil lipídico, escalas de riesgo cardiovascular aprobadas para la población española y ecografía Doppler

carotídea. Los pacientes con ES menores de 60 años presentaban con más frecuencia aterosclerosis subclínica en forma de placa carotídeas que el grupo control. En este trabajo los pacientes con ES presentaban más hipertensión arterial, recibían con mayor frecuencia tratamiento con estatinas, presentaban mayor elevación de VSG, tenían mejor perfil lipídico y tenían una menor hábito tabáquico que los controles. Las escalas de riesgo no identificaron aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular subclínica y en los pacientes afectados de ES el factor de riesgo más importante para el desarrollo de placas de aterosclerosis carotídeas fue la presencia de hipertensión arterial pulmonar.

Podemos concluir que los pacientes con ES presentan una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular subclínica, que ésta no se detecta correctamente con las tablas clásicas de riesgo cardiovascular y que tanto la ecografía Doppler carotídea como el TC con cuantificación de calcio son herramientas útiles sobre todo en aquellos pacientes con edad avanzada, HDL disminuido o presencia de hipertensión pulmonar en menores de 60 años.

SUMMARY:

Scleroderma or Systemic Sclerosis (SS) is an autoimmune disease characterized by the presence of microvasculature damage, dysregulation of innate and adaptive immunity as well as diffuse fibrosis of the different organs. As with other autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus, cardiovascular events are a frequent cause of death in these patients (8-15%). It is for this reason that a cardiovascular risk assessment and detection of subclinical cardiovascular disease is recommended in these patients.

The aim of this study was to evaluate different methods to assess cardiovascular risk and to detect subclinical disease in patients with SS.

Forty-three patients were included in the first study. Cardiovascular risk scales approved for Spanish population were performed, as well as a CT scan to quantify coronary calcium, and carotid Doppler ultrasound to calculate the thickness of the intima-media to assess the presence of atherosclerotic plaques.

Classic cardiovascular risk tables are not useful to determine the real risk in patients with SS, that is why imaging tests should be considered to detect subclinical atheromatosis. Both carotid Doppler ultrasound and CT are useful for the identification of subclinical cardiovascular disease. In this study, advanced age and low HDL levels were the main risk factors for the presence of subclinical arteriosclerosis in patients with SS.

In the second study, with the aim of minimizing the age factor, 60 patients with SS were included and compared with 60 people without the disease. All of them underwent a complete cardiovascular study with lipid profile, cardiovascular risk scales approved for the Spanish population and carotid Doppler ultrasound. Patients with SS under the age of 60 years had subclinical atherosclerosis with the presence of carotid plaque more frequently than the control group. In this study, the patients with SS had more arterial hypertension, received more frequent treatment with statins, had a higher erythrocyte sedimentation rate (ESR), had

a better lipid profile and were fewer smokers, compared to the controls without the disease. The risk scales did not identify those patients with subclinical cardiovascular disease, the greatest risk factor for the development of carotid atherosclerosis plaques in SS patients was the presence of pulmonary arterial hypertension.

We can conclude that patients with SS have a higher prevalence of subclinical cardiovascular disease, which is not correctly detected with the classic cardiovascular risk tables. Both carotid Doppler ultrasound and CT with calcium quantification, are useful tools especially in those patients with advanced age, decreased HDL or the presence of pulmonary hypertension in those under 60 years of age.

1.- INTRODUCCIÓN:

1. INTRODUCCIÓN

1.1 PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LA ESCLERODERMIA

La esclerosis sistémica o esclerodermia (ES) es una enfermedad autoinmune de curso crónico que se caracteriza por la tríada de: afección y daño de la microvasculatura, alteración de la inmunidad y fibrosis generalizada que afecta a múltiples órganos, siendo la piel su seña de identidad más frecuente, si bien es la afección a nivel pulmonar, cardíaca, del tracto gastrointestinal y renal lo que va a determinar la morbi-mortalidad de la misma (1).

Su origen epistemológico proviene del griego *sklerodermos* y significa “piel endurecida” y podría ser Hipócrates (460-370 a.C.) quien identificase por primera vez la enfermedad en una paciente con engrosamiento cutáneo que falleció con edemas generalizados, describiendo la enfermedad en un aforismo: «En aquellas personas en quienes la piel está tirante, reseca y endurecida, la enfermedad termina sin sudores». Galeno (131-210 d.C.) que la denominó “enfermedad por constricción de los poros” y Avicena (980-1036 d.C.) también describieron personas con afección cutánea compatibles con ES. A Curzio en 1753, se le atribuye el primer caso descrito, si bien es probable que el endurecimiento de la piel que presentaba la paciente no fuese secundario a ES, ya que su enfermedad desapareció a los 11 meses.

Ya en la edad moderna Fantonetti de Pavia (1791-1861) fue el primero en utilizar el término *skleroderma*. El húngaro Moritz Kaposi en 1874, fue de los primeros en realizar un análisis anatomopatológico de lo que podría ser tejido perteneciente a un paciente con ES, describiendo una condensación del tejido conectivo de la piel con multiplicación de fibras elásticas, abundante pigmento de la mucosa y disminución del calibre de los vasos, comprimidos por la esclerosis, que además presentaban hipertrofia de capas media e interna.

Hasta entrado el siglo XX no se reconoció la naturaleza sistémica de la ES, el primero fue Matsui quien en 1924 describió en detalle la fibrosis pulmonar y el compromiso

gastrointestinal y renal en cinco pacientes, reportando, asimismo, la presencia de esclerosis de la submucosa con grados variables de atrofia e hipertrofia de la *lámina muscularis*. Klemperer en 1942 clasificó la ES dentro de las «enfermedades del colágeno», junto a la fiebre reumática, la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES) y la dermatomiositis y fue en 1945 cuando Goetz propuso el nombre de *esclerosis sistémica progresiva* que fue el nombre predominante hasta 1980 cuándo se retiró el término *progresiva* (2,3).

Durante los años 70-80 del pasado siglo se consiguieron avances en la enfermedad que han sido los cimientos de los conocimientos actuales de la enfermedad. La Dra. Steen, Dr. Medsger o Dr. Rodnan entre otros, en un estudio sobre la eficacia de la penicilamina, idearon un método para cuantificar la fibrosis cutánea, que aunque modificada, todavía se utiliza (4). En 1980 Masi et al. publicaron los primeros criterios clasificatorios unificados por la Asociación Americana de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR) de los pacientes con ES, considerando la esclerodermia proximal a articulaciones metacarpofalángicas como criterio mayor y la esclerodactilia, las úlceras digitales y la fibrosis pulmonar como criterios menores, precisando para el diagnóstico la presencia del criterio mayor o 2 menores (5). En 1988 Leroy propuso unos nuevos criterios clasificatorios, incluyendo manifestaciones clínicas de otros órganos, la presencia de determinados autoanticuerpos así como las alteraciones presentes en la capilaroscopia, describiendo por primera vez los dos grandes subtipos cutáneos (6).

Actualmente los criterios de clasificación de la ES que se utilizan de forma habitual para incluir enfermos en los estudios es el documento de consenso realizado por la Sociedad Americana de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR) (7) (Tabla 1). Se requiere una puntuación igual o superior a 9 para poder clasificar correctamente a un paciente como ES definida.

Tabla 1: Criterios de clasificación de ES. ACR/EULAR 2013. .

ÍTEM	SUB-ÍTEM (s)	PUNTOS
Esclerosis cutánea de los dedos de ambas manos que se extiende proximal a las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) <i>(criterio suficiente)</i>		9
Esclerosis (engrosamiento cutáneo) de dedos <i>(sólo se cuenta la puntuación más alta)</i>	“Puffy fingers” “en salchicha”	2
	Esclerodactilia	4
Lesiones en las puntas de los dedos <i>(sólo se cuenta la puntuación más alta)</i>	Úlceras digitales	2
	“Pitting” “mordedura de rata”	3
Teleangiectasias (máculas redondas, no arañas vasculares)		2
Hipertensión pulmonar arterial y/o Fibrosis pulmonar intersticial <i>(máxima puntuación 2)</i>	Hipertensión pulmonar arterial	2
	Fibrosis pulmonar intersticial	2
Fenómeno de Raynaud		3
Anticuerpos relacionados con esclerodermia <i>(máxima puntuación 3)</i>	Anticentrómero, Antitopoisomerasa I (Anti- Scl70) Anti-RNA polimerasa III	3

Aunque la enfermedad tiene una larga historia, sigue generando múltiples proyectos de investigación, habiéndose indexado 1404 artículos con la palabra clave *Systemic sclerosis* o *Scleroderma* en Pubmed en el año 2019 y 9472 artículos en la última década.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia de la ES varía substancialmente en función de la procedencia geográfica de los distintos estudios (1), pero, globalmente, se debe clasificar como una Enfermedad Rara considerándose como tal la que se presenta con una frecuencia menor a 1 de entre 1500-2500 personas en función de las definiciones de los diferentes países (1 de cada 1500 en Estados Unidos , 1 de cada 2000 en Europa y 1 de cada 2500 en Japón).

Las prevalencias e incidencias más bajas se han descrito en poblaciones del norte de Europa y Japón, con unas prevalencias alrededor de 150 personas afectas por millón de habitantes y con incidencias de menos de 10 pacientes afectados por millón de habitantes y año, mientras que las áreas con más alta prevalencia e incidencia han sido observadas en el sur de Europa, en Norteamérica y en Australia con una prevalencia superior a 250 personas por millón de habitantes y con una incidencia de entre 15 y 23 pacientes afectados por millón de habitantes y año (8). Sin embargo, con los últimos criterios clasificatorios de 2013 (7) al ser más sensibles para la detección de la ES, se ha detectado un aumento tanto de la prevalencia como de la incidencia de la enfermedad (9). En España los últimos datos corresponden al período en 1988 y 2006 en la región de Lugo, que utilizando los criterios clasificatorios de ACR de 1980 (5) y de Leroy en 1988 (6), reflejan una incidencia y prevalencia similar a las cohortes de Grecia y varias de Estados Unidos, significativamente mayor a las cohortes descritas en el norte de Europa, con una incidencia de 23 pacientes por millón de habitantes y año y una prevalencia de 277 pacientes por millón de habitantes (10).

La ES es más frecuente en mujeres, con un ratio de 1 hombre cada 4-8 mujeres en función de los diferentes estudios (11) habiéndose evidenciado mayor gravedad de la enfermedad en el sexo masculino (12,13).

Aunque la enfermedad puede afectar a cualquier edad, es más frecuente el debut en la quinta década de la vida (11).

Como en otras enfermedades autoinmunes como el LES es más frecuente en la raza negra (14) y, además, se presenta en edades más tempranas y con una mayor morbi-mortalidad que los pacientes de otras razas (15,16).

1.3 FISIOPATOLOGÍA

La ES tiene un componente genético, con importante agregación familiar tanto para la ES como para otras enfermedades autoinmunes. Por otro lado, existe asociación con determinados haplotipos de HLA y existen varios estudios que demuestran mayor frecuencia de determinados polimorfismos de genes que codifican citoquinas, receptores de citoquinas, quimiocinas y proteínas de matriz extracelular asociadas a la esclerodermia (17–19). Sin embargo, dicha base genética precisa de un desencadenante para el desarrollo de la enfermedad, habiéndose hipotetizado varios factores de exposición, como algunos virus tales como el citomegalovirus o el virus Epstein Barr, drogas de abuso, contacto estrecho con sílice o vinilo (20), aunque en la mayoría de casos no se identifica un claro desencadenante (14).

La fisiopatología de la ES, como ya hemos comentado se basa en 3 pilares interrelacionados y que se potencian unos a otros (21). El primer pilar de la enfermedad y que en la mayoría de los pacientes se asocia con el primer síntoma en forma de fenómeno de Raynaud, es la afección de la microvasculatura, el segundo pilar es la desregulación de la inmunidad innata y adaptativa, que denominaremos la respuesta autoinmune, con la consecuente inflamación crónica y finalmente la fibrosis difusa de los diferentes órganos.

1.3.1 Afección microvascular

Varios estudios sugieren que a la afección microvascular es causada en parte por la alteración del endotelio.

El endotelio vascular en condiciones normales es uno de los responsables de regular el flujo sanguíneo local, la termorregulación a nivel distal, el transporte de nutrientes, asegurar la correcta coagulación y la correcta migración de glóbulos blancos y plaquetas. Esta importante función es posible gracias a un complejo sistema que incluye vasodilatadores endógenos como

el óxido nítrico y las prostaciclinas, vasoconstrictores como la endotelina-1 y factor activador de plaquetas y las moléculas de adhesión celular como las diferentes selectinas e integrinas (21).

En la ES la disfunción del endotelio provoca una sobreproducción de endotelina-1 y un déficit de óxido nítrico y prostaciclinas, provocando una vasoconstricción mantenida con la consecuente isquemia distal, favoreciendo el paso de células inflamatorias, microhemorragias y edema, que conjuntamente con el fenómeno isquemia-reperfusión y la consecuente activación del endotelio, provoca apoptosis celular así como una mayor activación crónica del endotelio perpetuando el daño microvascular (21).

Esta lesión se traduce en una reducción del número de capilares y un engrosamiento de la pared del capilar a expensas de la capa íntima y de la capa muscular, lo que provoca un estrechamiento del vaso con la consecuente isquemia y mayor estrés oxidativo (22).

El fenómeno de Raynaud (FR) es en la mayoría de las ocasiones el síntoma más frecuente de la ES y está relacionado con la desregulación de la microvasculatura. Debe diferenciarse del FR primario, no asociado a otras patologías, que es debido a un vasoespasmo reversible.

El FR secundario puede estar presente en diferentes enfermedades autoinmunes y es la afección más precoz y frecuente en la ES. La diferencia entre el FR primario y secundario se basa en los hallazgos analíticos relativos al perfil de autoanticuerpos, en las alteraciones capilaroscópicas y en la anamnesis y/ o exploración que permitan establecer una causa del mismo (23). En la capilaroscopia en pacientes con ES se visualizan megacapilares y/o pérdida de capilares que son consideradas alteraciones sugestivas de ES o bien presencia de anticuerpos, si un paciente con fenómeno de Raynaud presenta una u otra alteración se define como preesclerodermia y es necesario realizar un protocolo de estudio para descartar afección visceral subclínica de ES (24).

1.3.2 Alteración de la respuesta autoinmune.

La desregulación de la inmunidad innata y adaptativa juega un papel determinante en la fisiopatología de la enfermedad.

En pacientes con ES se ha evidenciado mayor presencia de linfocitos T CD4 positivos, macrófagos, linfocitos B activados, células dendríticas y mastocitos tanto en plasma como infiltrando los diferentes tejidos, además de una de mayor cantidad de moléculas pro-inflamatorias como el Interferón -1 (IFN-1) y las diferentes interleucinas (IL) (1). Skaug y Assassi han demostrado que en individuos asintomáticos, el presentar polimorfismos en el factor regulador del IFN confiere un aumento de riesgo de presentar ES (25). En el caso de la IL-6 se encuentra aumentada en los pacientes con ES y que además ésta elevación se ha correlacionado con mayor afección cutánea y con una mayor morbi-mortalidad (26). En estudios in-vitro con tozilizumab (un anticuerpo anti-IL6) ha reducido los niveles de colágeno tipo I en fibroblastos de pacientes afectados por la enfermedad y se ha evidenciado en un modelo animal que tras la administración del anticuerpo específico anti-IL6 (anti-mouse IL-6 receptor monoclonal Ab (MR16-1)) se previene el desarrollo de fibrosis inducida por bleomicina o por la inmunización topoisomerasa I (27,28).

Cabe destacar también el papel fisiopatogénico de los linfocitos B activados que son los responsables de producir los diferentes auto-anticuerpos descritos en la enfermedad, algunos de ellos altamente específicos y que confieren, en función de su presencia o ausencia, las diferentes características clínicas y de morbi-mortalidad. (29). Hasta un 95% de los pacientes presentan al menos un auto-anticuerpo relacionado con la enfermedad en el momento del diagnóstico (30) (Tabla 2).

Tabla 2 *Asociaciones clínico serológicas en esclerodermia*

Auto-anticuerpos	Patrón de inmunofluorescencia	Subtipo cutáneo con el que se asocia.	Manifestación clínica
Ac. Anti- topoisomerasa I (Ac. anti Scl-70)	Moteado	Esclerodermia difusa	Enfermedad intersticial pulmonar
Ac. anti RNA polimerasa III	Moteado fino Nucleolar	Esclerodermia difusa	Enfermedad renal, hipertensión pulmonar y cáncer.
Ac. anti-fibrilarin (Ac anti-U3 RNP)	Nucleolar	Esclerodermia difusa	Hipertensión pulmonar, cardiomiopatía y miositis.
Ac. anti-centrómero	Centromérico	Esclerodermia limitada	Telangiectasias, úlceras digitales, hipertensión pulmonar y afección esofágica.
Ac. anti- Th/To	Nucleolar	Esclerodermia limitada	Hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial
Ac. anti-U1 RNP	Moteado	Overlap	Miopatía, artritis
PM/Scl	Nucleolar	Overlap	Miopatía, neoplasia

Si bien no se ha demostrado que estos autoanticuerpos jueguen un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad, son extremadamente útiles para definir los diferentes subtipos de la misma, así como en el seguimiento evolutivo de los pacientes por las diferentes afecciones orgánicas en las que se ven implicados.

Algunos subtipos de auto-anticuerpos sí se han visto relacionados con la fisiopatología de la enfermedad pero por su escasa especificidad no son utilizados de forma rutinaria para la práctica clínica diaria, como son el Ac anti-receptor del factor de crecimiento derivado plaquetario (Ac . anti-PDGFR) que actúa a nivel de activación de fibroblastos (31,32) y los anticuerpos anti-angiotensina y anti-receptor de endotelina que se han vinculado con daño en la microvasculatura *in vitro*, provocando un aumento de los radicales libres y provocando apoptosis de la células endoteliales (33).

El papel de los macrófagos en la fisiopatogenia de la enfermedad es uno de los focos de investigación más recientes (21). En pacientes que todavía no han desarrollado la enfermedad se ha evidenciado que monocitos y precursores macrofágicos son capaces de generar un infiltrado perivascular. Estos macrófagos pueden distinguirse en diferentes fenotipos en función de los marcadores de superficie, clásicamente activados (M1) y/o alternativamente activados (M2) (34). Los macrófagos M2 son considerados inductores de fibrosis en pacientes con ES (35). Trombetta et al. evidenciaron, en plasma de pacientes afectos de ES, que un mayor número de macrófagos activados M1 y M2 se asociaba con la presencia de enfermedad pulmonar intersticial y de hipertensión pulmonar, estando, además, directamente correlacionados con la gravedad de la misma, sugiriendo su posible papel como patogénicos y proponiendo ampliar estudios usando dichas células como dianas terapéuticas (36).

1.3.3 Fibrosis cutánea y de diferentes órganos

La fibrosis gradualmente reemplaza a la fase inflamatoria y es la principal causa de las manifestaciones de la enfermedad (14). Dicha fibrosis se produce por una progresiva acumulación de proteínas de la matriz extracelular como colágeno, elastina, glucosaminoglucanos, tenascina y fibronectina tanto en piel como en múltiples órganos, como el pulmón, el tracto gastrointestinal o el corazón(37). Esto provoca una mayor rigidez y disminución de la elasticidad, generando un estrés mecánico, que mantiene la inflamación sobre los fibroblastos e intensifica la cascada inflamatoria (21).

El tejido fibrótico se caracteriza por la presencia de músculo liso tipo α y miofibroblastos, que son resistentes a la apoptosis (1). Estas células además de secretar proteínas de la matriz extracelular, también secretan TGF- β (Factor de Crecimiento Transformante β) y otros mediadores profibróticos que provocan un mayor acúmulo y remodelado de la matriz extracelular (1). El TGF- β es probablemente el mayor responsable de la fibrosis, siendo el inductor más importante de la producción miofibroblastos, jugando también un papel en la modulación de la expresión de varios receptores de citoquinas (14) y en la activación de genes profibróticos mediante diversas vías intracelulares como el receptor de TGF- β tipo 1, la SMAD 2 y 3 y de MAPK-1 (*mitogen-activated protein kinase*) y MAPK-3 (38,39).

La compleja fisiopatogenia de la ES incluye factores genéticos/epigenéticos, vasculares e inmunológicos que están implicados en la fibrosis progresiva y la disfunción multiorgánica por la que se caracteriza la enfermedad (21).






1.4 SUBTIPOS CLÍNICOS DE LA ESCLERODERMIA

En base a la extensión de la afección cutánea, (Ver tabla 3) clásicamente la ES se ha dividido en esclerodermia cutánea limitada (EScl) cuando la esclerosis es distal a codos y rodillas pudiendo

afectar a cara, esclerodermia cutánea difusa (EScd) cuando la afección cutánea es generalizada, sobrepasando proximalmente codos y rodillas y esclerosis sistémica *sine* esclerodermia (ESSine) cuando no tienen esclerosis cutánea y presentan FR o equivalentes vasculares, afección orgánica típica de ES y auto anticuerpos específicos sin esclerosis cutánea(6).

En 2001 Medsger y LeRoy definieron con el término de esclerodermia limitada personas que presentan FR, alteraciones capilaroscópicas compatibles con ES (pérdida y/o dilatación capilar) y/o presencia de autoanticuerpos específicos de ES (ACA, ATA, RNA pol III, Pm-Scl, Th/To, U1RNP, Fibrilarina (U3RNP)). Previamente, la doctora Black ya había definido con el término pre-esclerodermia las personas que reunían las mismas características incluso podían tener úlceras digitales (UD) y en cuanto a los ANAS debían ser positivos (ACA, ATA) o bien tener un patrón de IFI nucleolar (6). Dado que el término Esclerodermia limitada se confundía con el término Esclerodermia cutánea limitada se ha considerado más apropiado utilizar el término pre-esclerodermia para definir a las personas con riesgo de desarrollar ES definida. A todas se les debe realizar un protocolo de estudio para descartar afección visceral subclínica y no deben presentar: afección visceral incipiente (tras realizar pruebas complementarias como pruebas funcionales respiratorias (PFR) con DLCO, tomografía pulmonar de alta definición (TCAR), ecocardiograma y estudio esofágico) ni otras manifestaciones sugestivas de ES tales como UD o pitting, telangiectasias, calcinosis o artritis. No cumplen criterios de ACR/EULAR 2013.

Tabla 3. Clasificación en subtipos de la esclerosis sistémica y características clínico-biológicas más frecuentes.

<p>Esclerodermia limitada: Esclerosis distal a codos y rodillas incluyendo esclerosis en cara/cuello.</p> <p>Fenómeno de Raynaud: presente durante años, ocasionalmente décadas Capilaroscopia: dilatación con escasa pérdida Afección visceral: HAP, enfermedad gastrointestinal, telangiectasias o EPI. CRE muy rara Inmunología: anticuerpos anticentrómero (ACA)</p>	
<p>Esclerodermia difusa: Esclerosis proximal y distal a codos y rodillas.</p> <p>FR: menos de un año de evolución o posterior a esclerosis Capilaroscopia: pérdida capilar Afección visceral: Incidencia precoz y significativa de enfermedad renal, EPI, enfermedad gastrointestinal difusa y miocárdica Inmunología: anticuerpos ATA (40%) y anti-RNA polimerasa-I, II ó III (12-15%)</p>	
<p>Esclerodermia sin esclerosis cutánea: No existe esclerosis cutánea</p> <p>Tienen las 3 manifestaciones siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Fenómeno de Raynaud o equivalentes (alteraciones capilaroscópicas, "pitting" o úlceras en pulpejos) 2) ANAs positivos 3) Al menos una de las siguientes manifestaciones viscerales: hipomotilidad esofágica distal, hipomotilidad intestino delgado, EPI, HAP, afección cardíaca típica de esclerodermia o crisis renal esclerodérmica. No tienen conectivopatía definida u otra enfermedad que cause 1) 2) o 3). 	
<p>Subtipos de pacientes a riesgo de desarrollar Esclerodermia con afección visceral:</p>	
<p>Preesclerodermia: No existe esclerosis cutánea</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Fenómeno de Raynaud y una de las siguientes manifestaciones: 2) Alteraciones capilaroscópicas compatibles con esclerodermia (pérdida y/o dilatación capilar) y/o presencia de autoanticuerpos específicos de esclerodermia (ACA, ATA, RNA pol III, Pm-Scl, Th/To, U1RNP, Fibrilarina (U3RNP) o ANAs con patrón de IFI nucleolar que no tengan ningún Ac específico previo) <p>No deben presentar: afección visceral incipiente (tras realizar pruebas complementarias: PFR con DLCO, TACAR, Ecocardiograma y estudio esofágico) ni otras manifestaciones sugestivas de esclerodermia: úlceras digitales o pitting, telangiectasias, calcinosis o artritis. No cumplen criterios de ACR/EULAR 2013</p>	
<p>Esclerodermia inicial: No existe esclerosis cutánea</p> <p>Pacientes con criterios de preesclerodermia y que presenten afección visceral incipiente (Afección esofágica mínima (sólo RGE o EEI hipotenso) o DLCO < 80% sin EPI ni HAP ni otras afecciones, o disfunción diastólica de ventrículo izquierdo sin otros motivos (HTA, edad) o presencia de: úlceras digitales o pitting, telangiectasias o calcinosis o artritis. Algunos pueden cumplir los criterios de ACR/EULAR 2013.</p>	

Tras la aprobación de los criterios ACR/EULAR 2013 se constató que algunos pacientes etiquetados de pre-esclerodermia cumplían los criterios de clasificación de ES definida por lo que se tuvo que reclasificar las fases iniciales de ES o en riesgo de desarrollar ES en 2 grupos:

- Pre-esclerodermia cuando presentan FR y una de las siguientes manifestaciones: Alteraciones capilaroscópicas compatibles con esclerodermia (pérdida y/o dilatación capilar) y/o presencia de autoanticuerpos específicos de esclerodermia (ACA, ATA, RNA pol III, Pm-Scl, Th/To, U1RNP, Fibrilarina (U3RNP) o ANAs con patrón de IFI nucleolar que no tengan ningún Ac específico previo, pero sin presentar: afección visceral incipiente (tras realizar pruebas complementarias: PFR con DLCO, TACAR, Ecocardiograma y estudio esofágico) ni otras manifestaciones sugestivas de esclerodermia: UD o pitting, telangiectasias, calcinosis o artritis. No cumplen criterios de ACR/EULAR 2013.
- Esclerodermia inicial (early scleroderma) en aquellos pacientes con criterios de pre-esclerodermia y que presenten afección visceral incipiente como afección esofágica mínima como reflujo gastroesofágico (RGE) o esfínter esofágico inferior (EEI) hipotenso o DLCO < 80% sin enfermedad pulmonar intersticial (EPI) ni hipertensión arterial pulmonar (HAP) ni otras afecciones pulmonares, o disfunción diastólica de ventrículo izquierdo sin otros motivos o presencia de UD o pitting, telangiectasias o calcinosis o artritis. Algunos pueden cumplir los criterios de ACR/EULAR 2013 (40).

La EScl clásicamente se ha relacionado con la presencia de Ac. anti-centrómero, Ac. Anti-PM/Scl y Ac. anti Th/To, el inicio suele ser insidioso precediendo el FR en años a la afección cutánea, la capilaroscopia normalmente muestra alteraciones como la dilatación con escasa pérdida, presentan telangiectasias y manifestaciones viscerales como HAP, enfermedad gastrointestinal, o EPI. Las CRE son muy raras. Aproximadamente un 70-80% de los pacientes en las cohortes de ES pertenecen al subtipo limitado (29).

La EScd se ha relacionado con la presencia de Ac. anti-topoisomerasa I (Ac. anti SCI-70) (40%) y anti-RNA polimerasa-I, II ó III (12-15%). La evolución de este subtipo suele ser rápido, con

afección cutánea rápidamente progresiva y afección temprana de órganos viscerales. El FR suele aparecer menos de un año o incluso posteriormente a la esclerosis. La capilaroscopia muestra pérdida capilar. Como afectación visceral presentan incidencia precoz y significativa de enfermedad renal, EPI, enfermedad gastrointestinal difusa y miocárdica. El 20-30 % de los diagnósticos pertenecen a este subgrupo.

Los pacientes con ESSine tienen las 3 manifestaciones siguientes:

- 1) FR o equivalentes (alteraciones capilaroscópicas, "pitting" o úlceras en pulpejos).
- 2) ANAs positivos.
- 3) Al menos una de las siguientes manifestaciones viscerales: hipomotilidad esofágica distal, hipomotilidad intestino delgado, EPI, HAP, afección cardíaca típica de ES o crisis renal esclerodérmica. No deben presentar enfermedad autoinmune definida o cualquier otra patología que justifique los hallazgos. Representan el 10% de los pacientes con ES.

En 2013 se publicaron los criterios clasificatorios de la ACR y EULAR (ver tabla 1), intentando incluir a enfermos en estados más precoces e incluyendo manifestaciones de diferentes dominios con lo que se consiguió una mayor sensibilidad y especificidad que los criterios de ACR 1980 (7,41). En estos nuevos criterios, la puntuación total es determinada por la suma de la puntuación más alta de cada categoría. Pacientes con un total de ≥ 9 son clasificados de ES definida. Estos criterios son aplicables en cualquier paciente considerado para inclusión en estudios sobre esclerodermia. Los criterios no son aplicables en los pacientes con esclerosis cutánea respetando dedos ni en los pacientes que presentan un síndrome esclerodermiforme que pueda explicar mejor sus manifestaciones (ejemplo: fibrosis nefrogénica esclerosante, morfea generalizada, fascitis eosinofílica, escleredema, escleromixedema, eritromelalgia, porfiria, liquen escleroso, enfermedad de injerto contra huésped, queroartropatía diabética)(7)

1.5 MORTALIDAD

La ES es una de las enfermedades autoinmunes sistémicas con peor pronóstico. En los últimos años ha habido cambios en el patrón de mortalidad, en gran medida por la detección más temprana de las complicaciones viscerales. Se ha conseguido una reducción de la mortalidad secundaria sobre todo a la afección renal y en menor medida a la afección pulmonar, fundamentalmente debido a la introducción de nuevos fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) para las CRE, vasodilatadores para la HAP, inmunosupresores y antifibróticos para la EPI. Existen múltiples estudios sobre la mortalidad de las diferentes cohortes de enfermos con ES, señalaremos las más destacadas:

Steen y Medsger en 2007 analizaron la mortalidad de la cohorte de enfermos de ES de la Universidad de Pittsburgh desde 1972 hasta 2002, apreciándose un claro cambio en el patrón de las causas de mortalidad, con disminución de los fallecidos por crisis renales, atribuido a la detección temprana e inicio de tratamiento con IECAS. Este grupo evidenció un aumento progresivo de la mortalidad secundaria a causas pulmonares como la HAP y EPI. En esta cohorte se ha descrito un cambio en las causas y patrón de mortalidad, apreciándose una disminución de la mortalidad por manifestaciones clínicas directamente relacionadas con la ES, siendo del 70% en los primeros años del estudio y posteriormente del 50%, objetivándose un aumento de las causas no claramente relacionadas con ES como las neoplasias, la enfermedad ateromatosa en forma de infarto agudo de miocardio (IAM), ictus o complicación por enfermedad cardíaca aterosclerótica y las infecciones (42).

Tyndall et al. realizaron un estudio de la mortalidad de la cohorte EUSTAR (*European Scleroderma Trials and Research group*) con un total de 5860 pacientes, falleciendo 284 pacientes durante el estudio (5.2%). En el 55% de los casos la causa de la muerte fue una complicación sistémica de la ES, siendo la principal causa de muerte las complicaciones pulmonares tanto por HAP como por EPI. Entre las causas no claramente relacionadas con la

enfermedad, que correspondían al 41% de las muertes, las infecciones fueron la causa en el 13% de las ocasiones, las neoplasias en el 13% y las causas cardiovasculares se relacionaron con el 12 % (43).

En 2015 Simeón et al. publicaron el análisis de mortalidad del registro RESCLE (Registro Español de ESCLerodermia), compuesto de una cohorte de pacientes de ES proveniente de centros españoles creada en 2006 en el marco de la Sociedad Española de Medicina Interna, en el que estaban incluidos 879 pacientes en el momento del estudio. Se analizaron 138 muertes, el 15,7% de los pacientes. La supervivencia de la enfermedad a los 5 años fue de un 96%, de un 93% a los 10 años, un 83% a los 20 años y un 73% a los 30 años del primer síntoma de la enfermedad, incluyendo el FR. El 55 % de las muertes estaban relacionadas con manifestaciones sistémicas de la enfermedad, siendo las más frecuentes, como en el resto de las cohortes, las manifestaciones pulmonares (HAP; EPI o la presencia de ambas). De las causas no claramente relacionadas con la ES se evidenció que las neoplasias y la insuficiencia cardíaca no atribuible a miocardiopatía por ES eran las causas más frecuentes (44).

Rubio et al. en 2017 publicaron un estudio de cambios en la mortalidad de los pacientes diagnosticados de ES en la década de 1990-2000 y 2000-2010 (45). Se analizaron 987 afectados de ES, 392 en la década 90-99 y 595 en la década 2000-2009, con 149 muertes. En la década 90-99 las causas de muerte relacionadas con ES fueron del 72% y en la década de 2000-2009 fueron del 52%. Comparando las 2 décadas se ve una clara disminución sobre todo a expensas de reducir las muertes secundarias a CRE que fueron el 12,8% en la década 1990-99 y 5.5% en la década 2000-2009, manteniendo la mortalidad secundaria a afectación pulmonar como la primera causa de muerte en ambas décadas. En el propio artículo los autores hacen referencia a la dificultad de categorizar las causas de muerte secundarias a afectación cardíaca como relacionadas con la esclerodermia o secundaria a afectación macrovascular. En el artículo se incluyeron dichas muertes como relacionadas con la ES en caso de ausencia de otros factores

de riesgo cardiovasculares y fueron el 12,8% en la década 90-99 y del 30,6% en la década 2000-2009 de las muertes relacionadas con la ES. Sólo un paciente falleció de accidente cerebrovascular (45).

1.6 RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA ESCLERODERMIA

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las causas más importantes de discapacidad y muerte prematura en todo el mundo. El problema subyacente es la aterosclerosis, que progresa a lo largo de los años, de modo que cuando aparecen los síntomas, generalmente a mediana edad, suele estar en una fase avanzada(46) .

La prevención cardiovascular en la población general se basa en la modificación de hábitos de salud así como en el control de factores de riesgo como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia (47,48).

En 1976 Urowitz describió el patrón bimodal de mortalidad en LES, con un primer pico de mortalidad secundario a la enfermedad y sus complicaciones o derivadas de infecciones en el contexto del tratamiento inmunosupresor, describiendo un segundo pico de mortalidad a los 5 años que relacionado con episodios cardiovasculares, principalmente con IAM (49).

Desde entonces se han publicado múltiples estudios que relacionan los episodios cardiovasculares con las enfermedades autoinmunes sistémicas principalmente con AR y con el LES (50–56). Por este motivo, y para evitar dicho aumento en el incremento de la incidencia de episodios cardiovasculares, se ha recomendado, en el caso de AR, artritis psoriásica y espondilopatías, el control exhaustivo de la enfermedad, minimizar el tratamiento con corticoides y la vigilancia del riesgo cardiovascular mediante el uso de tablas de riesgo propias de cada país, aplicando factores de corrección multiplicando el resultado por 1.5, ya que las tablas de riesgo clásicas minimizan el riesgo en este tipo de pacientes. Además sugieren la

realización de pruebas de imagen como el Tc coronario y la ecografía-Doppler carotídea para la detección de placas (57).

En el caso de la ES, el incremento del riesgo cardiovascular es controvertido (58). Son varios los factores que pueden favorecer la presencia de aterosclerosis en la ES. Szucs et al. describieron en 2007 que los pacientes con ES presentaban aumento de las cifras plasmáticas de colesterol de baja densidad (LDL), homocisteína y proteína C reactiva (PCR) que reflejan un estado de inflamación crónica (59). Lippi et al. observaron en estos pacientes un aumento de lipoproteína A que se ha relacionado con la presencia de episodios coronarios, sin alteración en el resto de perfil lipídico ni del índice pro-aterogénico (60). Otros autores, como Borba et al., sí que encontraron diferencias significativas en el perfil lipídico, describiendo niveles de colesterol HDL y colesterol total disminuidos en 24 pacientes afectados de EScl respecto controles sanos (61). Khurma et al. en un estudio de ateromatosis subclínica detectada mediante TC coronario en 17 pacientes afectados de ES, observaron en 5 pacientes un incremento de HDL proinflamatorio que se acompañaba, además, de una mayor presencia de calcio coronario, alteraciones que no estaban presentes en ninguno de los controles, si bien las diferencias no fueron significativas probablemente por el escaso número de pacientes (62). En algunos estudios se han observado Ac. anti LDL oxidado (63), si bien posteriormente no se ha podido reproducir (64). También se han encontrado niveles elevados de proteínas *heat shock* (HSP) 60-70 y Ac. anti HSP65, sin poder precisar si realmente son pro-aterogénicos (65,66).

Por otro lado, en la mayoría de los estudios de riesgo cardiovascular en pacientes con ES no se ha evidenciado que estos presenten un aumento significativo de los factores de riesgo clásico como podría ser la hipertensión, la diabetes o la obesidad respecto los controles sin la enfermedad (67–70).

1.6.1 Estudios poblacionales respecto la enfermedad cardiovascular en esclerodermia:

Desde 2012 se han publicado varios estudios poblacionales de prevalencia e incidencia de enfermedad cardiovascular en la ES:

Ngian et al. en 2012 publicaron un estudio de 850 pacientes afectados de ES de una cohorte australiana comparando con 2 cohortes distintas de pacientes sin ES. Una de ellas contaba con 15787 individuos registrados en el *National Health Survey* (NHS), una cohorte de estudio poblacional integrada por individuos sanos y pacientes con distintas comorbilidades, y la otra con 8802 individuos de la cohorte de riesgo cardiovascular *Australian diabetes, obesity and lifestyle Study* (Ausdiab). Se realizó un cuestionario sobre la presencia de enfermedad coronaria definida como haber padecido IAM, clínica de angor, o haber precisado de la realización de procedimiento de intervencionismo cardíaco mediante cateterismo o bypass coronario. La prevalencia bruta de enfermedad coronaria era de 10.4% en el grupo de ES, 4.9% en el grupo NHS y 7.3% en el grupos AusDiab. La OR ajustada por edad y sexo fue de 2 comparado con controles de NHS y de 1.9 comparando con controles de AusDiab, que ajustándolo por factores de riesgo clásico aumentaba a 3.2. Los factores de riesgo en el grupo ES para el desarrollo de enfermedad coronaria, fueron el sexo masculino, la edad, la presencia de hipercolesterolemia y la hipertensión pulmonar (68).

En el año 2012 Man et al. publicaron un estudio que comparaba la tasa de incidencia de IAM, ictus y arteriopatía periférica en 865 pacientes afectados de ES durante casi 6 años comparándola con 8643 controles sanos apareados por edad y sexo. Dichos controles se obtuvieron de una base de datos médica de Reino Unido denominada *The Health Improvement Network*. La tasa de IAM en los pacientes con ES fue de 4.4 casos por cada 1000 pacientes/año, comparada con 2.5 casos por cada 1000 pacientes y año en el grupo control. La tasa de incidencia de ictus fue 4.8 en ES y de 2.5 casos por cada 1000 pacientes año en controles. La tasa de incidencia de los episodios combinados IAM o ictus fue de 9.1 en pacientes con ES y 4.9 casos por cada 1000

pacientes y año en los controles. Respecto a la arteriopatía periférica, la tasa de incidencia fue de 7.6 en los pacientes con ES respecto 1,9 casos por cada 1000 pacientes y año en los controles. Al ajustarlo por edad, sexo, momento de entrada en el estudio y por factores cardiovasculares clásicos el RR en pacientes con ES fue de 1.88, 2.56 y 4.65 para IAM, ictus y arteriopatía periférica respectivamente (69).

En 2013, Chu et al. realizaron un estudio retrospectivo para valorar la tasa de incidencia de IAM, definido como la presencia de al menos 2 de los criterios: dolor torácico, cambios electrocardiográficos y/o elevación de enzimas miocárdicas, en pacientes con ES. El estudio incluyó 1344 pacientes afectados de ES comparándolo con 13440 controles apareados por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal. El análisis se realizó utilizando la base de datos *National Health Insurance Research Database (NHIRD)* de Taiwan. La tasa de incidencia de IAM en la población afecta por ES fue de 535 por cada 100000 personas y año, en el grupo control la tasa de incidencia fue de 313 infartos por cada 100000 personas y año. El RR para presentar IAM en los pacientes con ES después de ajustarlos por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular clásicos fue de 2.45. La edad, la presencia de hipertensión y diabetes fueron factores de riesgo independientes para la presencia de IAM. Ningún tratamiento de los que recibían estos pacientes con ES, tales como penicilamina, corticoides u otros inmunosupresores, se asoció estadísticamente con la presencia de IAM. En este estudio, 12 de los 31 pacientes que presentaron IAM en el grupo de ES tenían enfermedad coronaria significativa, atribuyendo el resto de los infartos, un 62%, a enfermedad microvascular (71).

Dave et al. en 2014 llevaron a cabo un estudio con los pacientes hospitalizados en Estados Unidos desde 1993 hasta 2007, examinando los episodios y mortalidad atribuidos a causas cardiovasculares en pacientes con ES, LES y AR, comparándolos con controles sin enfermedad autoinmune sistémica conocida. En el estudio el 5,4% de los ingresos de los pacientes con ES

se debió a una enfermedad cardiovascular (IAM, ictus, by-pass coronario o angioplastia percutánea por cateterismo), similar a los datos obtenidos en pacientes con LES (4.9%), pero inferior que en los pacientes con AR (7,1%) o que el grupo control de pacientes hospitalizados sin enfermedad autoinmune sistémica conocida (6,7%). La mortalidad asociada a episodios cardiovasculares en el grupo de pacientes afectados de ES fue de 6.5%, marcadamente superior a las otras cohortes que fue de 2,6%. En este trabajo se objetivó una OR de 1,4 para mortalidad relacionada con episodios cardiovasculares en los pacientes con ES respecto a los controles, también de 1.4 respecto los pacientes con LES y de 2.30 respecto los pacientes con AR. También se evidenció que aquellos pacientes con esclerodermia en los que el motivo de ingreso era un evento cardiovascular presentaban una mayor mortalidad que los pacientes con ES que ingresaban por otra causa con OR 1.3 (72).

En 2020 Martínez et al. publicaron un estudio sobre todas las intervenciones coronarias percutáneas (PCI) en pacientes hospitalizados en Estados Unidos desde 2004 a 2014. Definieron 4 cohortes: pacientes sin enfermedad autoinmune sistémica conocida, pacientes con LES, con AR y pacientes afectados de ES. En total el 1.4% de las PCI practicadas en Estados Unidos entre 2004 y 2014 se realizaron en pacientes con enfermedad autoinmune. Los diagnósticos fueron: 3.454 ES, 17.661 LES, 69.354 AR y 6.468.478 sin enfermedad autoinmune. Los pacientes con ES presentaban un mayor riesgo de mortalidad (OR 1.32) y de complicaciones, tales como hemorragia (incluyendo hemorragia gastrointestinal, retroperitoneal, intracraneal, intracerebral y hemorragia no especificada), (OR 1.50) e ictus (OR 1.36), respecto el grupo control. (73).

Tras el análisis de estos estudios poblacionales de Australia, Reino Unido, Taiwan, y Estados Unidos que incluyen miles de pacientes afectados de ES, se puede concluir que los pacientes con ES presentan una mayor tasa de incidencia de episodios cardiovasculares, incluso cuando se

comparan con enfermedades autoinmunes como AR y LES, además de una mayor mortalidad relacionada con ateromatosis y un mayor número de complicaciones cuando se realiza intervencionismo percutáneo.

1.6.2 Valoración del riesgo cardiovascular y diagnóstico de enfermedad ateromatosa subclínica en la esclerodermia

1.6.2.1 Escalas de valoración de riesgo cardiovascular

Existen diferentes escalas de valoración de riesgo en función de la prevalencia de episodios cardiovasculares en la población. La European Society of Cardiology (ESC) recomienda el uso de la tabla *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)* que determina la probabilidad de presentar un evento cardiovascular mortal en 10 años (74,75). La escala *Framingham*, que evalúa el riesgo a 10 años de presentar un evento cardiovascular, mortal o no, es una buena herramienta para la prevención primaria en países con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (76), sin embargo, se ha observado una sobrestimación del riesgo cuando se aplica a poblaciones de bajo riesgo (77). En el 2003 se realizó el *Framingham-Registre Gironí del Cor (REGICOR)*, un algoritmo validado para evaluar el riesgo de la población española (78). En las actuales guías de la ESC (79), se recomienda aplicar medidas encaminadas a la modificación de hábitos de salud e inicio de estatinas en aquellos pacientes con riesgo bajo o intermedio que presenten en la tomografía computerizada (TC) una cuantificación elevada de calcio en arterias coronarias o la presencia de placas de ateroma en la ecografía-Doppler carotídea. Esta actuación es independiente de la presencia o no de un aumento del grosor de la íntima media (GIM) en arterias carótidas, factor que sí se consideraba en la anterior edición de las guías (80) .

Hay pocos estudios que analicen la utilidad de las tablas de riesgo cardiovascular en pacientes con ES.

Ozen et al. publicaron un estudio con 110 pacientes afectados de ES, utilizando como grupo control a 110 pacientes con AR apareados por edad y sexo y 51 pacientes sin enfermedad autoinmune. Los participantes en el estudio con historia de enfermedad cardiovascular, diabetes, procesos oncológicos o embarazadas fueron excluidos. En el análisis de tablas de riesgo utilizaron la tabla *SCORE* (74), la tabla *Framingham* modificada en 2013 (76) y la tabla *Qrisk II* que es la tabla de referencia de riesgo cardiovascular en el Reino Unido (81), realizando un estudio con curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para medir la sensibilidad y especificidad de dichas tablas en base a los datos observados en la ecografía-Doppler carotídea para detección de placas en 13 pacientes (11.8%). La sensibilidad para la tabla *SCORE* fue de 0% para aquellos pacientes que presentaban alto riesgo de fallecer de un evento cardiovascular en los próximos 10 años (mayor de 5%) y de 52.4% para riesgo intermedio (mayor de 1%). Para la tabla *Framingham modificada* la sensibilidad fue de 28.6 % para riesgo de presentar un evento cardiovascular en los próximos 10 años (mayor de 7.5%) y de 33.3% para riesgo intermedio (mayor de 5 %). Por último, para la tabla *QRisk II* la sensibilidad fue de 19% para alto riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular durante el tiempo de vida y de 47,6% para riesgo intermedio. Las especificidades para todas ellas fueron superiores al 85%, concluyendo que las tablas de riesgo cardiovascular utilizadas habitualmente para la población general infravaloran el riesgo en pacientes con ES (82), los mismos resultados se observan en otras patologías autoinmunes como la AR (57).

Kurmann et al. publicaron un estudio con 78 pacientes con reciente diagnóstico de ES de la cohorte de Minnesota entre 1980 y 2016 y un grupo control con 156 individuos apareados por edad y sexo en que la presencia de enfermedad cardiovascular conocida no era factor excluyente para el estudio (15 pacientes en el grupo ES (19%) y 23 en el grupo control (15%)) ,

se realizó cálculo del riesgo cardiovascular con la escala Framingham y la escala de prevención de riesgo cardiovascular de American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) (76), comparando a 10 años la incidencia esperada de episodios cardiovasculares según las tablas y los episodios reales. Durante 10 años se registraron 20 episodios en el grupo de pacientes con ES (33.3%) y 20 episodios en el grupo control (15%), siendo la diferencia estadísticamente significativa y representado un RR de 2.38 (IC 1.17-4.71). Se calculó el riesgo con ambas tablas en todos los participantes al entrar en el estudio en aquellos pacientes que no habían presentado episodios previamente y que estaban en el rango de edad que define cada tabla. Según las tablas de riesgo cardiovascular, el riesgo de presentar un evento en el grupo de ES era de 2.2 en 10 años según la tabla Framingham y de 1.2 según la escala de riesgo de ACC/AHA, se calculó la razón de incidencia estándar (SIR de sus siglas en inglés Standar Incidence Ratio) siendo de 5.69 en la tabla ACC/AHA y de 4.16 en la escala Framingham. El SIR mayor de 1 indica que el riesgo predictivo infraestima el riesgo de dicha población. Concluyen que los pacientes con ES tienen 2 veces más riesgo de presentar episodios cardiovasculares y que las escalas de riesgo infraestima dramáticamente el riesgo cardiovascular en estos enfermos (83).

1.6.2.2 Pruebas de imagen para la detección de ateromatosis subclínica

1.6.2.2.1 Índice tobillo-brazo

El índice tobillo brazo (ITB) es una práctica clínica habitual para el diagnóstico de arteriopatía periférica. Su realización requiere de una sonda de ecografía de 5-10 MHz y un esfigmomanómetro. El cálculo del ITB se lleva a cabo con la presión arterial medida por ultrasonidos-Doppler a nivel de la arteria tibial posterior dividida por la presión en arteria braquial. Cuando el ITB es menor de 0.9 existe riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular y a menor índice mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

En pacientes con ES hay pocos estudios que utilicen el ITB y sus resultados son dispares.

Ho et al. realizaron un estudio con 53 pacientes con ES y 47 controles, observaron que 9 pacientes (17%) presentaba un ITB patológico, siendo normal en todos los controles (84).

Bartoli et al. realizaron un estudio con 53 pacientes con ES y 53 controles sanos, describiendo los diferentes polimorfismos de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). El polimorfismo I/D de la ECA se ha relacionado con riesgo cardiovascular elevado (85) y se ha observado mayor presencia de este polimorfismo en pacientes con ES que en la población general (86) Se realizó evaluación del riesgo vascular mediante ecografía Doppler carotídea e ITB, no observando diferencias significativas en el ITB entre el grupo ES y el grupo control, ni tampoco en relación con la presencia del polimorfismo de la ECA. Sí que encontraron diferencias significativas en relación a la medida del GIM tanto cuando se compararon los pacientes con ES y la población general (0,85 vs 0.68) como entre los diferentes polimorfismos (87).

Nordin et al. en un estudio con 111 pacientes con ES y 105 controles no observó diferencias significativas en el ITB, ni en los estudios ecográficos carotídeos (medición del GIM en carótida común y presencia de placas), aunque los pacientes con ES presentaban una mayor frecuencia de cardiopatía isquémica (12% vs 4%) y de enfermedad arterial periférica (9% vs 0%) que los controles siendo las diferencias estadísticamente significativas (88).

Zeng et al. en 2014 realizaron un estudio con 48 pacientes con ES y 46 controles sanos, observaron que los pacientes con ES tenían un menor ITB que los controles sanos (0,91 vs 1,09), siendo las diferencias estadísticamente significativas, si bien era poco relevante ya que el ITB medio de los pacientes con ES no era patológico (89).

1.6.2.2.2 Ecografía Doppler carotídea:

1.6.2.2.2.1 Medición del grosor de la capa íntima-media.

La aterosclerosis es un proceso degenerativo crónico a nivel macrovascular, que se caracteriza morfológicamente por un engrosamiento focal asimétrico de la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre. Este engrosamiento es fácilmente medible mediante ultrasonidos a nivel carotídeo. Aunque se puede medir en la mayoría de las arterias medianas o grandes, la mayoría de los estudios se focalizan sobre arteria carótida común, visualizándose mediante una sonda de ecografía de alta frecuencia, la presencia de una doble línea en la pared posterior de la arteria (90).

El grosor es medible tanto manualmente como mediante un software específico que realiza mediciones automáticas o semi-automáticas que hace que disminuya la diferencia inter-observador (91).

En varios estudios el engrosamiento se ha relacionado con el aumento del riesgo cardiovascular. Cabe destacar 2 estudios pioneros de carácter poblacional. Uno de ellos es el de la cohorte *Atherosclerosis Risk In Communities* (ARIC) que en 1993 realizó un estudio con 13870 personas de entre 45 y 64 años de Estados Unidos definiendo el grosor patológico de la íntima media considerando una distribución normal (92). Otro de los estudios es el de la cohorte Rotterdam, que en 1997 publicaron un estudio con 7983 individuos mayores de 55 años, en el que observaron que por cada desviación estándar del grosor de la íntima media (se consideró 0.163mm) el riesgo (OR) de presentar ictus aumentaba 1.41 veces y el riesgo de IAM aumentaba 1.43 (93).

El GIM, en personas sin factores de riesgo cardiovascular es de 0.4 mm en el nacimiento y de 0,8 mm a los 80 años. Si la persona presenta factores de riesgo cardiovascular el GIM aumenta progresivamente, siendo en estos casos más frecuente los episodios cardiovasculares (94).

Para considerar un GIM patológico se han tenido en cuenta diferentes puntos de corte. La ESC considera patológico un GIM mayor 0,9 mm (80,95), en cambio los investigadores de la cohorte ARIC recomiendan unas tablas divididas por edad y sexo, realizadas sobre una población lo más similar posible al paciente o al individuo del estudio, considerándose patológico cuando el GIM es superior al percentil 90 ajustado por edad y sexo, ya que estos son principales modificadores del GIM y del riesgo cardiovascular (92). A nivel nacional disponemos del estudio realizado por Junyent et al. en 2005, se realizaron ecografías carotídeas a 250 pacientes con medición de GIM y divididas por edad, sexo y percentiles en población sin factores de riesgo cardiovascular en la ciudad de Barcelona (96) describiendo unos parámetros de normalidad para el GIM en función de la edad y del sexo. Además en 2012 se realizó el estudio de ecografía carotídea del proyecto REGICOR que incluyó 3161 individuos de la cohorte REGICOR (Girona), con medición de GIM también estratificadas por edad, sexo y percentiles (97) para establecer de forma amplia los parámetros de normalidad del GIM.

En pacientes con ES se han realizado algunos estudios con ecografía-Doppler carotídea para medición de GIM con resultados dispares. Mencionaremos los más significativos.

Cheng et al., en 2003, publicaron un estudio con 52 pacientes con ES y 21 controles en el que se medía el GIM y la distensibilidad de las arterias carótidas y femorales mediante ecografía. Observaron diferencia estadísticamente significativa en la rigidez arterial, siendo mayor en los pacientes con ES predominantemente en el subtipo difuso, pero sin hallar diferencias en el GIM (98).

Hettema et al, publicaron en 2008, un estudio con 49 pacientes afectados de ES y 32 controles sanos, la edad media era de 55 años en el grupo de ES y de 51 en el grupo control. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación al GIM 0,69 vs 0,68. El estudio no estaba dirigido a la búsqueda de placas de ateroma y se focalizaba únicamente en

arterias carótidas comunes. En 3 pacientes con ES y en ningún control se visualizaron placas de ateroma (99).

Existen 2 meta-análisis que analizan los estudios de medición de GIM en pacientes con ES.

El realizado por Au et al. analizan 16 estudios, en el que se incluyen un total de 666 pacientes comparados con 444 controles, evidenciando que existe un GIM aumentado en los pacientes con ES, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Cabe destacar que únicamente en 7 de los estudios, que representan el 44% del total, se evidenció un aumento del GIM en pacientes con ES, en el resto de artículos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (100).

En 2016 Meiszterics et al publicaron un meta-análisis que incluyó 18 estudios con medición de GIM (101), siendo los resultados similares a los publicados por Au et al, observando que los pacientes con ES tenían aumentado el GIM en comparación con controles sanos.

Aunque la medición del GIM, es una buena técnica para el diagnóstico de la enfermedad ateromatosa subclínica (102), en las últimas guías de ESC (95) y ACC/AHA (76) no se aconseja su realización para estratificar en riesgo en la población general, al no encontrar evidencias que modifiquen el riesgo respecto a las tablas de riesgo cardiovascular. Sin embargo, en los pacientes con ES, podría ser de interés su cálculo ya que con las tablas convencionales de valoración de riesgo cardiovascular, no se evalúa de manera adecuada el riesgo en este tipo de pacientes (82).

Así pues, con los datos de los que se dispone en la actualidad, existen discrepancias sobre si el GIM está o no aumentado en este tipo de pacientes y si realmente se puede relacionar con enfermedad ateromatosa subclínica.

1.6.2.2.2 Detección de placas de ateroma.

La detección de placas de ateroma en arterias carótidas constituye un buen marcador de aterosclerosis subclínica. Su hallazgo modifica el riesgo cardiovascular de las tablas y predice la aparición de episodios cardiovasculares (79,103,104). De acuerdo con el consenso de Mannheim (105), se debe considerar placa de ateroma la presencia de una estructura focal que protruye dentro de la luz del vaso al menos 0,5 mm o un 50% del valor del GIM circundante, o bien un engrosamiento superior a 1,5 mm del valor de la íntima-media. Se debe realizar la búsqueda de placas en arteria carótida común en todo su recorrido, bulbo, carótida interna y carótida externa en 1,5 cm distales al bulbo carotídeo de forma bilateral, mediante proyección coronal y transversal del vaso.

Existen varios estudios en los que se ha evaluado la detección de placas en pacientes con ES.

Ho et al., en el artículo comentado previamente en el apartado de cálculo de ITB, usan la ecografía para detección de placas en 52 pacientes afectados de ES, evidenciando placas en 33 pacientes (64% de los pacientes), y sólo en 15 de los controles (35 %). Ambos grupos presentaban una edad media similar (56 años), si bien en el diseño del estudio no consta la definición de placa (84).

Frerix et al. realizaron un estudio con ecografía-Doppler carotídea y ecografía-Doppler de arteria femoral para medición de GIM y detección de placas de ateroma en 90 pacientes afectados de ES y 100 pacientes con LES. Se detectó la presencia de placa de ateroma en 59 pacientes afectados de ES, lo que supone el 65% de los mismos, y en 49 (%) pacientes afectados de LES. Cabe destacar que en ninguno de los grupos se correlacionó el GIM con la presencia de placa. En el grupo de ES sólo 17 de los 59 pacientes con placa (28.9%) presentaban un GIM superior a 0.9 mm. Siguiendo las recomendaciones del estudio ARIC, únicamente 6 pacientes de los 59 con placa (10,6%) en el grupo de ES presentaban un GIM mayor al percentil 90 ajustado por edad y sexo. Los autores concluyen que existe una elevada frecuencia de placas

de colesterol tanto en pacientes con ES como en pacientes afectados de LES, aún en ausencia de engrosamiento de la capa íntima media. Los autores recomiendan la realización de ecografía femoral, ya que la presencia de placas en ambas localizaciones incrementa el riesgo de presentar episodios cardiovasculares (106).

Vettori et al. en 2010, realizaron un estudio con ecografía-Doppler carotídea para detección de placas y medición de GIM en 50 pacientes con ES y 41 controles apareados por edad y sexo, evidenciándose la presencia de al menos una placa ateromatosa en 14 pacientes con ES y sólo en 4 controles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. No hubo diferencias respecto la medición del GIM (107).

Kanna et al., en un estudio de 2013 con 46 pacientes afectados de ES y 46 controles apareados por edad y sexo, describe una prevalencia de placas de ateroma en 21 pacientes con ES (45.6%), respecto a 9 individuos (19.6%) del grupo control. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en el GIM. Los pacientes con placa carotídea presentaban de forma significativa aumento de las siguientes proteínas implicadas en los procesos de vasculopatía, inflamación y fibrosis: Proteína C reactiva (PCR), *insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3)*, *keratinocyte growth factor (KGF)*, *IL-2*, *endoglin*, *intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)*, *plasminogen activator inhibitor 1 active (PAI-1)* y interleucina-6 (IL-6) (108).

Ante estos resultados se puede concluir que la detección de placa carotídea es útil en la valoración del riesgo cardiovascular propuesto por la European society of cardiology (ESC), siendo su presencia un factor modificador del riesgo. Se debe considerar, por tanto, que en caso de detección de una placa de ateroma, el paciente tiene alto riesgo de presentar un evento cardiovascular, por lo que estaría indicado el uso de estatinas e incidir en los cambios de hábitos de salud (79).

En todos los estudios anteriores, en los que se evalúa la presencia de placas carotídeas con visualización de arteria carótida común en todo su recorrido, bulbo, carótida interna y carótida

externa mediante proyección coronal y transversal, se pone de manifiesto que los pacientes con ES presentan un mayor número de placas que las cohortes de controles sanos. Por el contrario, los estudios en los que no se muestra diferencias significativas, no estaban diseñados específicamente para la búsqueda de placa, visualizando únicamente la arteria carótida común y no la totalidad del árbol carotídeo como recomiendan las guías. (99,109).

1.6.2.2.3 Tomografía computerizada (TC) cardíaca con cuantificación de calcio coronario.

La información que aporta la TC cardíaca con cuantificación de calcio en arterias coronarias (CAC, *coronary artery calcium*) puede modificar el riesgo cardiovascular obtenido mediante las tablas clásicas. La presencia de CAC elevado aumenta la posibilidad de episodios y muerte de origen cardiovascular (76,79,110).

Para medir la cantidad de calcio en arterias coronarias se utiliza el método diseñado por Agatston en 1990 en un estudio en el que se incluyeron 584 pacientes (111). El protocolo utilizado que se ha aceptado de forma internacional resulta del producto del área de cada calcificación (en mm²) detectada con una atenuación de al menos 130 unidades Hounsfield multiplicado por un score de densidad, y posteriormente el sumatorio de todas las lesiones detectadas para obtener el score total. Dicho protocolo se lleva a cabo mediante sincronización cardíaca prospectiva, sin contraste endovenoso, con un grosor de corte de 3 mm y sin solapamiento entre los cortes. Las unidades en las que se mide el score total de CAC son Agatston.

Se considera patológico y modificador del riesgo cardiovascular cuando el CAC es superior a 300 Unidades Agatston (UA) (79,112), aunque son varios los estudios en los que se recomienda utilizar el percentil de 90 ajustado por edad, sexo y población de referencia. Un CAC de 0 UA tiene una gran especificidad para evaluar el riesgo cardiovascular, considerando que tienen un muy bajo riesgo de desarrollar enfermedad ateromatosa (79,110).

Existen pocos trabajos en los que se valore el TC cardíaco con cuantificación de CAC en pacientes con ES .

En el estudio de Khurma et al. se incluyeron 17 pacientes con ES y 17 controles apareados por edad y sexo, en el que se evalúa el CAC en 9 pacientes con ES (56.2% de los pacientes estudiados) y en 3 controles (18.8% del total de controles). La cuantificación del CAC en los pacientes con ES fue de 126.6 UA, valor que fue significativamente superior al hallado en los controles (14.7 UA).

Mok et al. realizaron un estudio con 53 pacientes con ES y 106 controles. En el grupo de pacientes con ES, 32 pacientes tenían CAC de 0 (60.4%) y en 13 (24.5%) presentaban CAC mayor de 100 UA. Los pacientes con ES presentaban mayor CAC que el grupo control, con una OR de 10.89. Se realizó análisis de regresión múltiple de este grupo evidenciado que la edad y los niveles altos de colesterol LDL eran factores independientes relacionados con mayor CAC (113).

Seung-Geun et al., en 2013, llevan a cabo un estudio con 41 mujeres afectas de ES y 123 controles, apareados por edad y sexo sin ningún factor de riesgo cardiovascular. Se consideró el CAC=0 como riesgo ausente, de 1 a 100 UA como riesgo moderado y mayor de 100 UA como riesgo alto. No hubo diferencias significativas entre los distintos grupos de riesgo ni tampoco respecto a los controles en relación al CAC medio (114).

En los distintos estudios con cuantificación de calcio coronario no hay unanimidad sobre el riesgo cardiovascular de los pacientes con ES (115).

2.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La ES es una enfermedad rara con una alta mortalidad, sobre todo relacionada con manifestaciones de la enfermedad. A pesar de ello, en los últimos años ha habido un cambio en los patrones de mortalidad de los pacientes al haberse reducido la muerte por crisis renales esclerodérmicas gracias al tratamiento temprano con IECAS y al diagnóstico precoz. En la actualidad la principal causa de muerte en la ES son las manifestaciones pulmonares, tanto la enfermedad pulmonar intersticial como la hipertensión pulmonar, sin embargo es de esperar una reducción de la mortalidad asociada a estas complicaciones gracias a una mejoría en el diagnóstico precoz y en la terapia inmunosupresora, antifibrótica y vasodilatadora.

En los últimos años se han realizado varios estudios en los que se analiza el riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con ES. En los estudios poblacionales se ha observado una mayor presencia de episodios cardiovasculares en estos pacientes, así como una mayor mortalidad asociada a estos episodios.

Por lo tanto, consideramos que para detectar de manera precoz la enfermedad cardiovascular subclínica se debería realizar una valoración sistemática en todos los pacientes con ES y así iniciar de forma precoz tratamientos dirigidos que pudieran disminuir la morbi-mortalidad secundaria a la arteriosclerosis .

3.- HIPOTESIS.

3.- HIPOTESIS:

Los pacientes con esclerodermia tiene mayor riesgo cardiovascular y la ecografía doppler carotídea es un buen método para su detección temprana.

4.- OBJETIVOS.

4.- OBJETIVOS

4.1 Objetivo primario:

- Determinar la utilidad de la ecografía-Doppler carotídea para la detección de ateromatosis subclínica en una población de pacientes afectados de ES.

4.2 Objetivos secundarios:

- Analizar, en una cohorte de enfermos con ES, el riesgo cardiovascular a través de las escalas de riesgo validadas en la población española y detectar la presencia ateromatosis subclínica con la realización de las siguientes exploraciones: ecografía Doppler carotídea y Tc coronario para la cuantificación de calcio coronario.

- Analizar la prevalencia de la aterosclerosis subclínica mediante la realización de ecografía Doppler carotídea en pacientes con ES menores de 60 años en comparación con grupo control.

- Definir los factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedad cardiovascular subclínica en los pacientes con ES.

- Analizar las diferencias en los factores de riesgo cardiovascular clásicos en pacientes con ES menores de 60 años y controles sanos.

5. - MATERIAL Y MÉTODOS:

5. - MATERIAL Y MÉTODOS:

5.1 Pacientes:

En el primer estudio se incluyeron 43 pacientes afectos de ES según los criterios de clasificación de ACR/EULAR 2013 (7) controlados en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Vall d'Hebron, a los que se les había realizado TC coronaria porque presentaban alteración de la conducción por electrocardiograma, disfunción sistólica de ventrículo izquierdo, disfunción diastólica ventricular izquierda en ecocardiografía-Doppler o dolor torácico reciente de causa no aclarada con marcadores miocárdicos negativos.

En el segundo estudio se incluyeron 60 pacientes menores de 60 años afectos de ES según los criterios ACR/EULAR 2013 (7) controlados en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario Vall d'Hebron . Como grupo control se incluyeron 60 personas sin enfermedad cardiovascular conocida, enfermedades autoinmunes ni neoplásicas. Eran en su mayoría trabajadores del hospital y acompañantes de pacientes que no presentaban ES. La presencia de factores de riesgo como presentar hipertensión, diabetes o dislipemia, ser fumadores, o presentar obesidad no fue un motivo de exclusión para entrar en el estudio como controles.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a los subtipos de Leroy y Medsger modificados. Se definieron los siguientes subtipos: ES cutánea limitada (EScl) si la esclerosis cutánea era distal a codos y rodillas, pudiendo afectar la cara; ES cutánea difusa (EScd) si la esclerosis de la piel era proximal y distal a codos y rodillas pudiendo afectar al tronco y ES sin esclerosis cutánea (ESSine) si el paciente presentaba: FR o equivalentes vasculares como podrían ser las UD o lesiones en "mordedura de rata", alteraciones capilaroscópicas típicas de la ES o

presencia de ANA y afección visceral característica de la enfermedad (HAP, EPI, CRE, hipomotilidad esofágica o miocardiopatía esclerodérmica)

Las afecciones viscerales se definieron como:

- Afección gastrointestinal: incompetencia del esfínter esofágico inferior (presión < 5mmHg) e hipomotilidad esofágica, gastroparesia, la presencia de GAVE o sobrecrecimiento bacteriano.

- Afección hepática: elevación de enzimas hepáticas sin otra causa que lo justifique, presencia de hepatitis autoinmune o colangitis biliar primaria concomitante.

- HAP: presión arterial pulmonar media (PAPm) \geq 25mmHg en el cateterismo derecho, con una presión capilar pulmonar (PCP) \leq 15 mmHg y resistencias vasculares pulmonares (RVP) > 3 unidades Wood. Se realizó seguimiento de los pacientes para detección precoz de HAP realizando como mínimo anualmente PFR con DCO, ecocardiograma y monitorización clínica

- EPI: presencia de patrón intersticial en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR).

- Afección cardíaca: Anomalías de conducción objetivadas por electrocardiograma o miocardiopatía esclerodérmica o fibrosis cardíaca confirmada por RMN, disfunción diastólica de VI evidenciada por ecocardiograma, así como fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <50% y fracción de eyección del ventrículo derecho <40% evidenciada por ecocardiograma o RMN.

- CRE se definió por el presencia de un rápido deterioro de la función renal en un periodo de tiempo menor de un mes o por la combinación de hipertensión arterial (HTA) de reciente aparición o agravamiento de HTA moderada-severa (> 160/90mmHg) y manifestaciones clínicas de HTA maligna.

La determinación de los auto-anticuerpos :

- Los ANA fueron determinados por IFI sobre células HEp-2.

- Los auto- anticuerpos Ac. Anti- topoisomerasa I (Ac. anti Scl-70), Ac. anti RNA polimerasa III, Ac. anti-fibrilarin (Ac anti-U3 RNP), Ac. anti-centrómero, Ac. anti- Th/To, Ac. anti-U1 RNP. PM/Scl fueron determinados por inmunoblot (EUROIMMUN) o por CLIA

Los proyectos fueron aprobados por el Comité Ético del hospital, obteniéndose el consentimiento informado de los pacientes.

5.2 Evaluación de las tablas de riesgo cardiovascular:

El riesgo cardiovascular se calculó mediante las tablas SCORE y Framingham-REGICOR que son las principales tablas validadas para la población española (75,77).

El índice SCORE fue calculado con las variables edad, sexo, hábito tabáquico, presencia de diabetes, cifra de colesterol total y presión arterial sistólica en el momento de la realización de la ecografía carotídea. Se consideró como de alto riesgo un puntuación SCORE mayor del 5% (74,75).

El índice Framingham-REGICOR se calculó a través de las variables edad, sexo, hábito tabáquico, presencia o no de diabetes, cifras de colesterol total y lipoproteínas de alta densidad (HDL), así como la presión arterial sistólica y diastólica en el momento de realizar la ecografía. Se consideró inferior al 5% como riesgo bajo, entre 5-9% riesgo intermedio, entre 10-14% riesgo alto y mayor 15% riesgo muy alto (77).

5.3 Evaluación de ecografía Doppler carotídea:

La ecografía Doppler carotídea se realizó con un equipo Vivid I de General Electric (GE Healthcare, Horten, Noruega) con sonda de exploración lineal de 3.5- a 10-MHz. Se consideró como placa carotídea, según el Consenso de Mannheim (105), la presencia de una estructura

focal que protruye dentro de la luz del vaso al menos 0,5 mm o un 50% del valor del grosor íntima-media (GIM) circundante, o un engrosamiento $> 1,5$ mm del valor de la íntima-media. Se realizó detección de la presencia de placas en arteria carótida común en todo su recorrido, bulbo, carótida interna y carótida externa en 1,5 cm distales al bulbo carotídeo de forma bilateral, mediante proyección coronal y transversal del vaso. No se consideró el tipo de placa, el tamaño de la misma ni el grado de estenosis. También se realizó cálculo de GIM tanto del GIM medio (GIMm) como del GIM máximo (GIMmáx) en arteria carótida común a nivel de un centímetro proximal al bulbo carotídeo, mediante un método semiautomático a través del software proporcionado por el equipo.

Con el fin de eliminar la variabilidad inter-observador, todos los pacientes con ES y los controles fueron evaluados por un médico internista de un equipo de 3 personas formadas para la realización de ecografía carotídea para la evaluación de riesgo cardiovascular.

5.4 Evaluación de la cuantificación de calcio coronario mediante TC coronario:

La carga cálcica coronaria se cuantificó mediante el score de Agatston, ampliamente utilizado para estudiar aterosclerosis coronaria, y que resulta del producto del área de cada calcificación (en mm^2) con una atenuación de al menos 130 unidades Hounsfield multiplicado por un score de densidad, y posteriormente el sumatorio de todas las lesiones detectadas para obtener el score total (111). El protocolo estándar de adquisición de las imágenes para evaluar el calcio coronario consiste en una TC con sincronización cardíaca prospectiva, sin contraste endovenoso, con un grosor de corte de 3 mm y sin solapamiento entre los cortes. Las

exploraciones fueron adquiridas en un equipo de TC Siemens SOMATOM Definition AS+ (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania) y posteriormente analizadas por radiólogos expertos en imagen cardíaca mediante el software dedicado Syngo.via (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania).

5.5 Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 20.0. Las variables continuas están representadas como media +/- desviación estándar y las variables discretas como porcentaje.

El cálculo de las diferencias estadísticas en datos cuantitativos se realizó con prueba T-Student-Fisher si los datos seguían una distribución normal (calculado con el test Shapiro-Wilk) o U de Mann-Whitney si la distribución era no paramétrica. Los datos categóricos fueron analizados con Chi cuadrado o test exacto de Fischer. Los datos perdidos fueron tratados como pares de variables (pairwise).

En el análisis multivariante se realizó regresión logística por eliminación escalonada (Backstep). Las variables fueron seleccionadas en base a la significación en el análisis univariante y aquellas características clínicas que habían sido factores independientes de riesgo cardiovascular en otros trabajos. Los datos perdidos fueron tratados como regresión a la mediana.

En el primer artículo el análisis de curva COR y cálculo del área bajo la curva, para la predicción de sensibilidad y especificidad de la TC, se realizó de acuerdo con la presencia o ausencia de placas carotídeas en la ecografía. También se realizó tabla de 2x2 para evaluación de los valores predictivos. En función del resultado de CACscore y la presencia o no de placa se creó la variable ateromatosis subclínica.

6.- RESULTADOS:

6.- RESULTADOS:

6.1 Estudio 1: Enfermedad cardiovascular subclínica y esclerodermia: comparación entre escalas de riesgo, cuantificación de calcio coronario y ecografía carotídea.

Características Clínico-Epidemiológicas:

Se incluyeron 43 pacientes, 82% fueron mujeres con una edad media de 59 años (rango 33-83), con un tiempo de evolución de enfermedad media de 19 años (rango 3-57), el 74% fueron ES subtipo limitada, detallándose las características relacionadas con la ES en la tabla 1.

Tabla 1: Características clínico-epidemiológicas y factores de riesgo vascular clásicos de la cohorte de pacientes con esclerodermia.

	N: 43
Sexo femenino	37 (82%)
Esclerodermia limitada	32 (74.4%)
Esclerodermia difusa	10 (23.3%)
Esclerosis sin esclerodermia	1 (2.3%)
Edad media (rango) años	59 (33-83)
Años de evolución de la enfermedad	19 (3-57)
Hipertensión arterial	26 (60.5%)
Diabetes mellitus	5 (11.6%)
Tratamiento con estatinas	22 (51.2%)
Fumadores	5 (11.6%)
Úlceras digitales	24 (55.8%)
HAP*	6 (14%)
Enfermedad pulmonar intersticial	20 (46.5%)
Alteraciones de la conducción ECG	15 (34.9%)
Disfunción diastólica de ventrículo izquierdo**	32 (74.4%)
Disfunción sistólica ventrículo izquierdo***	3 (7%)

*HAP confirmada por cateterismo cardíaco presión arterial pulmonar media (PAPm) \geq 25mmHg en el cateterismo derecho, con una presión capilar pulmonar (PCP) \leq 15 mmHg y resistencias vasculares pulmonares (RVP) $>$ 3 unidades Wood. ** Disfunción diastólica de ventrículo izquierdo diagnosticada por ecocardiografía***Disfunción sistólica de ventrículo

izquierdo ventricular medida por ecocardiografía con fracción de eyección de ventrículo izquierdo menor del 50%.

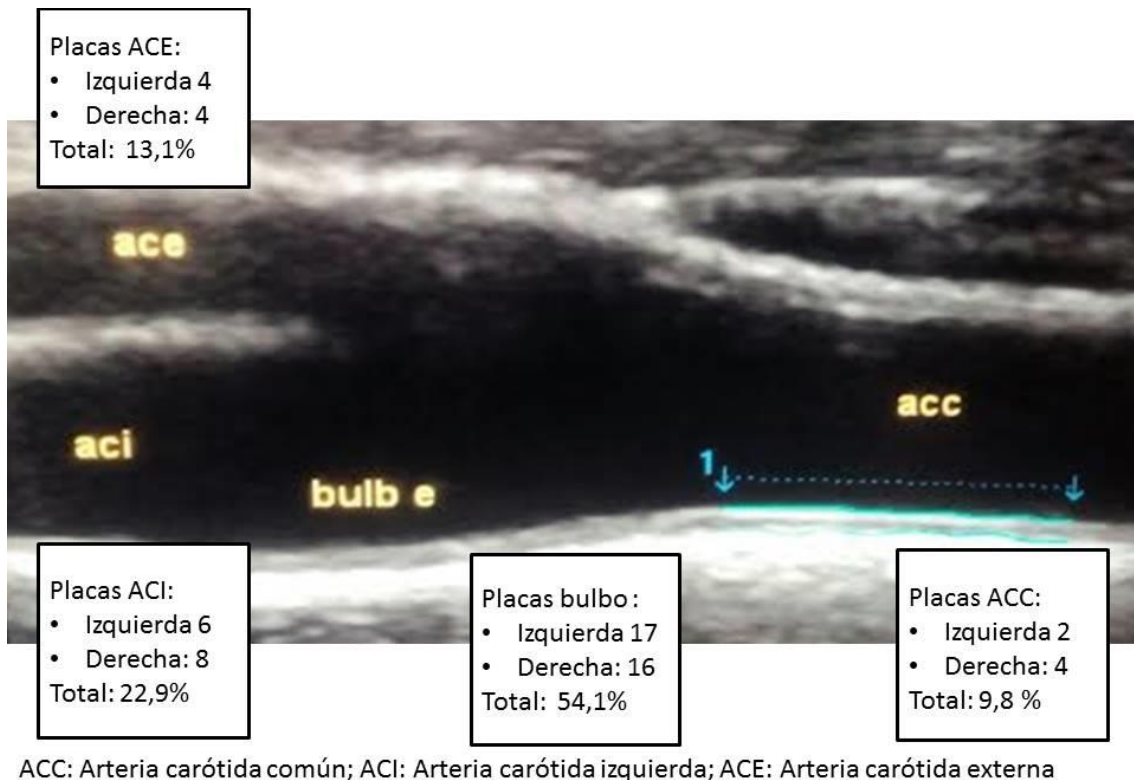
Cálculo de riesgo cardiovascular

Según la tabla SCORE ningún paciente presentaba una puntuación total mayor de 4% (media 1,06), siendo todos ellos considerados de riesgo bajo de mortalidad a los 10 años por causas cardiovasculares. En el cálculo realizado con la tabla Framingham-REGICOR, 13 pacientes (30,2%) presentaban riesgo intermedio, con una probabilidad de presentar algún evento a los 10 años de entre 5 y 10% y 27 fueron catalogados como de riesgo bajo al presentar un riesgo inferior al 5%. Ninguno presentaba un riesgo mayor a 10% (riesgo alto). Se excluyeron 3 pacientes por edad.

Estudio con ecografía-Doppler carotídea:

Veintidós pacientes (51,2%) presentaban al menos una placa de ateroma según los criterios de Mannheim (105) en los segmentos explorados. Únicamente 4 pacientes (9%) presentaban GIMm >0,9mm en arteria carótida común.

Se identificaron un total de 61 placas en 22 pacientes con la siguiente distribución: en 4 pacientes se identificó placa única, en 10 pacientes se identificaron 2 placas y 8 pacientes presentaban 3 o más placas. La distribución de las placas está descrita en la Figura 1.



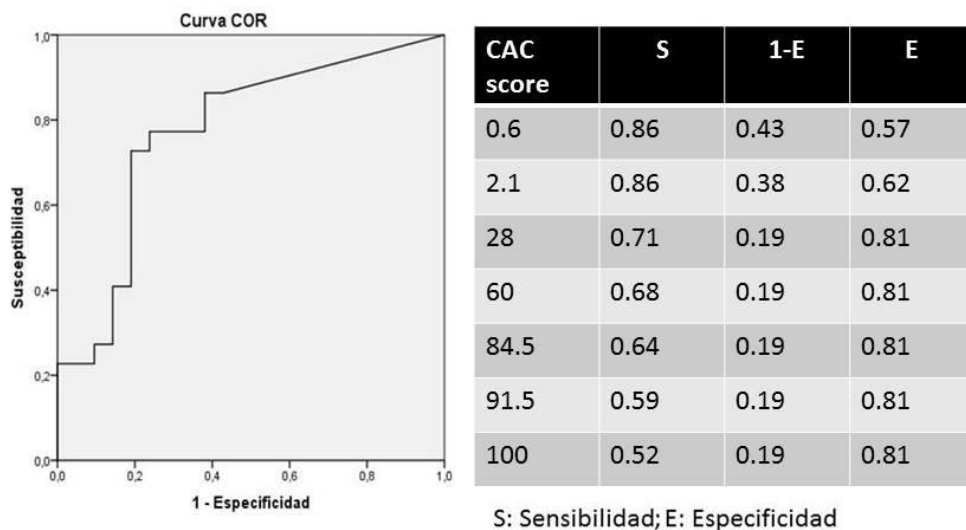
Estudio con cuantificación de calcio coronario por TC:

Considerando diferentes puntos de corte utilizados en estudios de cuantificación de calcio, 15 pacientes (34.1%) presentaban CACscore > 100UA, y 27 (61,4%) presentaron CACscore > 1UA.

Comparación de Ecografía-Doppler carotídea y cuantificación de calcio coronario.

En los 22 pacientes que presentaban placa carotídea, la media de CACscore fue 274,95 Unidades Agatston (UA), mientras que en los pacientes sin placa, la media de CACscore fue de 55,73 UA ($p < 0,05$ IC 14,65-423,79).

Se realizó curva COR con las diferentes puntuaciones del CACscore en función de la presencia o no de placas de ateroma en la ecografía Doppler carotídea, obteniéndose un área bajo la curva de 0,773 ($p < 0,05$ IC: 0,628-0,918). Así, para un CACscore >1UA se encontró una sensibilidad 86% con una especificidad 57%, mientras que para CACscore >100UA la sensibilidad fue de 52% y la especificidad del 81%, siendo el mejor punto de corte CACscore >28UA con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 81%. (Figura 2).



Respecto a la presencia o no de placa de ateroma, de los enfermos con CACscore >28UA, 6 de ellos no tenían placas (14% falsos positivos) y en 4 pacientes se identificaron placas con CACscore <28 (9,7% falsos negativos). En 33 pacientes (77%) ambos métodos mostraron

concordancia. El valor predictivo positivo fue de 0,80 y el valor predictivo negativo de 0,74. El índice kappa fue de 0,536.

Veinte pacientes (46,5%) presentaron CACscore>28, observandodiferencias estadísticamente significativas respecto los pacientes con CACscore<28 en relación al GIMmáx (0,93 vs 0,80mm; $p<0,05$), presencia de placas (80% vs 26% $p<0,01$) y en número de placas (2,55 vs 0,43; $p<0,01$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a GIMm (0,71 vs 0,65mm; $p: 0,15$).

Factores relacionados con la presencia de ateromatosis subclínica:

Considerando la presencia de placas y/o la cuantificación de calcio coronario mayor de 28 UA un total 26 pacientes (60,5%) presentaban riesgo cardiovascular aumentado.

El análisis estadístico de los factores clásicos de riesgo cardiovascular relacionados con escalas de riesgo, ecografía-Doppler carotídea y TC está descrito en la (tabla 2).

Tabla 2: Factores clásicos de riesgo cardiovascular, parámetros de escalas de riesgo, hallazgos en la ecografía Doppler carotídea y en el TC en la cohorte de enfermos con esclerodermia dependiendo de la presencia de ateromatosis subclínica.

Ateromatosis subclínica (presencia de placa carotídea o CACscore>28UA.)	Ausente n=13 (29.5%)	Presente n=26 (60.5%)	
Edad	53.25 (DE 10.5)	63.46 (DE 10,1)	p<0.01
Hipertensión	7 (41.2%)	19 (73.1%)	p<0.05
Diabetes	2 (12%)	3 (14%)	p: 0.98
Tratamiento con estatinas	6 (35%)	16 (64%)	p: 0.07
Fumador	3 (17.6%)	2 (7.7%)	p: 0.33
PAS (mmHg)	121 (DE 11.5)	123 (DE 22.2)	p: 0.68
PAD (mmHg)	77 (DE 8.6)	74 (DE 14.9)	p: 0.47
Glucemia (mg/dl)	85.71 (DE 7.9)	97.61 (DE 20.7)	p<0.05
Colesterol total (mg/dl)	194 (DE 42.9)	180 (DE 38.2)	p: 0.27
Colesterol HDL (mg/dl)	63.8 (DE 13.1)	45.1 (DE 10.6)	p<0.01
Colesterol LDL(mg/dl)	118 (DE 37.5)	101 (DE 34.5)	p: 0.33
Triglicéridos (mg/dl)	108 (DE 68.2)	137 (DE 69.8)	p: 0.09
VSG (mm)	26 (DE 16)	40 (DE 22.8)	p: 0.11
PCR (mg/dl)	0.37 (DE 0.41)	1.57 (DE 1.75)	p: 0.37
Alteración conducción ECG	3 (23%)	12 (50%)	p: 0.11
Disfunción diástolica VI	9 (56%)	23 (92%)	p<0.01
Disfunción sistólica VI	1 (6%)	2 (8%)	p: 0.83
SCORE	0.69 (DE 0.7)	1.37 (DE 1.3)	p: 0.10
REGICOR	3.06 (DE 2)	3.78 (DE 1.4)	p: 0.10
GIMm (mm)	0.618 (DE 0.125)	0.719 (DE 0.145)	p<0.05
GIMmáx (mm)	0.760 (DE 0,147)	0.933 (DE 0.162)	p<0.01
Nº de placas	0 (DE 0)	2.34 (DE 1.93)	p<0.01
CACscore (UA)	1.9 (DE 4.14)	276.4 (DE 412.8)	p<0.01

TC: Tomografía computerizada, ES esclerodermia sistémica, DE: Desviación estándar, PAS: presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, HDL: High density lipid, LDL Low density lipid, VSG: Velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva, ECG: electrocardiograma, VI: ventrículo izquierdo, GIMm: grosor íntima-media medio, GIMmáx: grosor íntima-media máximo, CAC: cuantificación arterial de calcio coronario.

En cuanto a los factores relacionados con las características de la esclerodermia no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

Tabla 3: Características clínico-epidemiológicas de la esclerodermia dependiendo de la presencia de ateromatosis subclínica.

Ateromatosis subclínica (presencia de placa carotídea o CACscore>28UA.)	Ausencia n=17 (39.5%)	Presencia n = 26 (60.5%)	
Años de evolución	17.00 (11.02)	20.51 (13.87)	p: 0.38
Esclerodermia limitada	12 (70.6%)	20 (76.9%)	p: 0.64
Esclerodermia difusa	4 (23.5%)	6 (23.1%)	p: 0.97
Esclerosis sin esclerodermia	1 (5.8%)	0 (0%)	p: 0.39
Ac. Anti-centrómero	5 (29.4%)	12 (46.2%)	p: 0.27
Ac. Anti Scl70	5 (29.4%)	3 (11.5%)	p: 0.23
Úlceras digitales	8 (47%)	16 (62%)	p: 0.35
EPI	7 (41%)	13 (50%)	p: 0.57
HAP*	1 (5.9%)	5 (19.2%)	p: 0.38

* Hipertensión pulmonar confirmada por cateterismo cardíaco con presión arterial pulmonar media (PAPm) \geq 25mmHg en el cateterismo derecho, con una presión capilar pulmonar (PCP) \leq 15 mmHg y resistencias vasculares pulmonares (RVP) $>$ 3 unidades Wood.

Ac: Anticuerpo, EPI: Enfermedad pulmonar intersticial.

En el análisis univariante, la edad media en el momento de la valoración (63,4 años vs 53,2;p<0,01), la presencia de hipertensión arterial (73,1% vs 41,2%; p<0,05), la glucemia (97,7 mg/dl vs 85,7;p<0,05), el colesterol HDL disminuido (45.1mg/dl vs 63.8; p<0.01) y la presencia de disfunción diastólica de ventrículo izquierdo (92% vs 56%; p<0.01) además del GIMm (0,719mm vs 0,618mm; p<0.05) y GIMmax (0.93mm vs 0.76mm;p<0.01) fueron factores relacionados con la presencia de ateromatosis subclínica. Otras variables como la duración de la enfermedad, subtipo cutáneo, afección visceral o auto-anticuerpos no tuvieron relación con la presencia de ateromatosis subclínica en el presente estudio. En el análisis de regresión logística múltiple (Tabla 4), se incluyeron los factores clínicos, analíticos y ecocardiográficos

con diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante y aquellos previamente descritos que se habían relacionado con aumento del riesgo cardiovascular en la ES en artículos previos (Tabla 5). Únicamente las cifras de HDL disminuido y la edad en el momento de la exploración fueron factores independientes para la presencia de enfermedad aterosclerótica subclínica.

Tabla 4: Predictores de ateromatosis subclínica en pacientes con esclerodermia.

VARIABLES INCLUIDAS EN EL ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA: edad, años de evolución, presencia de hipertensión arterial, presencia de hipertensión pulmonar, cifras de colesterol total, cifras de colesterol HDL, VSG, presencia de anticuerpo anticentrómero y disfunción diastólica.

VARIABLES	B	OR (IC 95%)	P
HDL	-0.21	0.81 (0.69-0.95)	0.01
EDAD	0.11	1.11 (1.01-1.20)	0.02
HAP	2.78	16.17 (0.55-477)	0.11

CONSTANTE: 5.422, R² NAGELKERKE: 0.561.

HDL: High density lipid, HAP: Hipertensión pulmonar confirmada por cateterismo cardíaco con presión media de arteria pulmonar igual o mayor a 25mmHg. OR Odds Ratio. IC intervalo de confianza.

Tabla 5: Factores relacionados con ateromatosis subclínica en pacientes con esclerodermia y referencias en los artículos publicados (122) .

Reciente diagnóstico (123)
Anticuerpo anticentrómero (88)
Hipertensión pulmonar (68,82)
VSG aumentada (82)
Colesterol total elevado y HDL disminuido (109)
LDL-oxidado elevado (88)
Lipoproteína A elevado (11)

6.2 Estudio 2: Estudio de riesgo cardiovascular en pacientes con esclerodermia menores de 60 años: Factores de riesgo clásicos y ecografía carotídea

Características epidemiológicas de los pacientes y controles:

Se incluyeron 60 pacientes afectados de ES de los cuáles 49 (82%) fueron mujeres con una edad media de 48 años, con un tiempo de evolución de la enfermedad desde el primer síntoma de 15 años (rango 1-38), el 60% presentaban EScl.

Se detallan las características clínico epidemiológicas en la tabla 1.

Tabla 1: Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con ES

	N:60
Sexo femenino	49 (81.7%)
Edad media años (DE*)	48 (7.3)
Años de evolución de la enfermedad (DE*)	15.44 (9.7)
Esclerodermia limitada	36 (60.0%)
Esclerodermia difusa	11 (18.3%)
Esclerosis sin esclerodermia	5 (8.3%)
Esclerodermia inicial	3 (5%)
Úlceras digitales	33 (55.0%)
Hipertensión pulmonar**	7 (11.6%)
Enfermedad pulmonar intersticial	26 (43.3%)

*DE: Desviación Estándar. ** Hipertensión pulmonar confirmada por cateterismo cardíaco con presión media de arteria pulmonar igual o mayor a 25mmHg.

Las características demográficas y factores de riesgo clásico de pacientes y controles están descritas en la tabla 2. Cabe destacar que en la edad no hubo diferencias estadísticamente significativas, aunque los pacientes con ES analizados eran ligeramente mayores (48 vs 46.5 años) y eran predominantemente mujeres (81,7% vs 56.6%).

Los pacientes con ES tenían más hipertensión (26.7% vs 11.7%), tomaban más estatinas (21.7% vs 5%) y fumaban menos (25 vs 55%) que los controles de forma estadísticamente significativa. Hay que destacar que en el grupo de ES se hallaban en tratamiento con estatinas debido a la presencia de UD

Tabla 2: Características demográficas y factores de riesgo cardiovascular clásicos en pacientes con esclerodermia y controles.

	Esclerodermia N: 60	Controles N:60	
Sexo femenino	49 (81.7%)	34 (56.6%)	p< 0.05
Edad media (DE) años	48 (7.03)	46.5 (9.5)	p: 0.29 (ns)
Hipertensión arterial	16 (26.7%)	7 (11,7%)	p< 0.05
Diabetes mellitus	1 (1.7%)	0%	p: 0.32 (ns)
Toma de estatinas	13 (21.7%)	3 (5%)	p< 0.01
Fumadores	15 (25%)	33 (55%)	p< 0.01

DE: Desviación Estándar.

Cálculo de riesgo cardiovascular

Según la tabla SCORE ningún paciente con ES presentaba una puntuación total mayor de 3%, siendo todos ellos considerados de riesgo bajo de mortalidad a los 10 años por causas cardiovasculares.

En el cálculo realizado con la tabla Framingham-REGICOR, 4 de los pacientes, que representa el 6.7% del total, presentaban riesgo intermedio, entre 5 y 10% de probabilidad de presentar algún evento a los 10 años. Ninguno presentaba un riesgo mayor a 10%.

Tres de los controles sin ES presentaban riesgo alto según la tabla SCORE con un riesgo superior al 5% de mortalidad de causa cardiovascular. Con la tabla Framingham-REGICOR, 9 controles presentaban riesgo intermedio, 1 riesgo alto y 2 riesgo muy alto de presentar un evento cardiovascular en los próximos 10 años.

Comparando los pacientes con ES y los controles, los pacientes con esclerosis sistémica presentaban de media una puntuación menor tanto de la tabla SCORE (0.27 vs 1.68) como de la tabla Framingham-REGICOR (2.27 vs 3.62) ambos de forma estadísticamente significativa (ver tabla 3).

Estudio de lípidos y reactantes de fase aguda.

Los pacientes con ES presentaban de forma estadísticamente significativa valores menores de colesterol total (195 vs 218.7), de LDL (118.3 vs 138.3) y de Apo-lipoproteína B (93.75 vs 104.75), sin haber diferencias estadísticamente significativas en los valores de colesterol HDL, de triglicéridos, ni de Apo-lipoproteína A.

Al realizar el análisis sin incluir los pacientes que tomaban estatinas (13 pacientes en el grupo de ES y 3 controles), los pacientes con ES seguían presentando valores de colesterol total y de LDL menores que los controles con diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a los reactantes de fase aguda, se observó que los pacientes con ES presentaban mayor VSG (24.4 vs 15.2mm/h $p<0.01$). No se observaron diferencias en los niveles de Proteína C-reactiva. (Ver tabla 3).

Estudio con ecografía-Doppler carotídea:

No hubo diferencias en la medición del GIM, ni en el GIM medio ni en el GIM máximo. Únicamente un control presentaba GIM medio mayor de 0,9 mm, punto de referencia que propone la ESC. Ningún paciente con ES presentaba GIM medio superior a 0,9 mm.

Se identificó placa de ateroma en los segmentos explorados en 18 pacientes con ES según los criterios de Mannheim (105), representando el 30% de los pacientes incluidos en el estudio, mientras que en los controles sólo presentaban placa 8 individuos, que equivale al 16.3%. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La OR para la presencia de placa en función de la presencia de ES fue de 2.79 (IC 95% 1.10-7.04).

De los 18 pacientes a los que se identificó placa ateromatosa, 9 tenían una única placa, 5 presentaban 2 placas y 4 tenía 3 o más placas en las diferentes arterias del árbol carotídeo. A los 8 controles con placa se les detectó una única placa.

Tabla 3: Factores clásicos de riesgo cardiovascular, parámetros de escalas de riesgo y hallazgos en la ecografía Doppler carotídea en la cohorte de enfermos con esclerodermia respecto a los controles.

	Esclerodermia n: 60	Controles n: 60	Valor de p
Score	0.27	1.68	<0.01
Regicor	2.27	3.62	<0.01
Colesterol Total (mg/dl)	195	218.7	<0.05
Colesterol HDL (mg/dl)	54.7	58.8	0.11
Colesterol LDL (mg/dl)	118.3	138.3	<0.05
Triglicéridos (mg/dl)	113.7	104.6	0.58
Apo A (mg/dl)	159.08	163.93	0.34
Apo B (mg/dl)	93.75	104.75	<0.05
PCR (mg/dl)	0.36	0.22	0.11
VSG (mm/h)	24.4	15.2	<0.01
GIMm (mm)	0.58	0.58	0.98
GIMmáx (mm)	0.76	0.73	0.23
Placas	18 (30%)	8 (13.3%)	<0.05

PCR: Proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación glomerular, Apo-A: Apo-lipoproteína A, Apo B Apo-lipoproteína B, GIMm: Grosor íntima –media medio, GIMmáx: Grosor íntima media máximo.

Factores relacionados con la presencia de aterosclerosis subclínica:

Teniendo en cuenta la presencia de placas de ateroma en los pacientes con ES, se realizó análisis univariante dónde se evidenció, que la edad media en el momento de la realización del estudio (52 años vs 47.1; $p < 0,05$), el antecedente de hipertensión arterial (44% vs 17%; $p < 0,05$) y la elevación de los triglicéridos (162.9 vs 91.7; $p < 0.05$), además del GIMm (0,63mm

vs 0,56mm; $p < 0.05$) y GIMmax (0.85mm vs 0.73mm; $p < 0.01$) fueron factores relacionados con la presencia de ateromatosis subclínica (Ver tabla 4).

Tabla 4: Factores clásicos de riesgo cardiovascular, parámetros de escalas de riesgo y hallazgos en la ecografía Doppler carotídea en la cohorte de enfermos con esclerodermia dependiendo de la presencia de ateromatosis subclínica.

	No Placas n: 42 (70%)	Placas n = 18 (30%)	Valor de la p
Edad (DE)	47.1 (7.3)	52.0 (5.0)	<0.05
Hipertensión	8 (19%)	8 (44.4%)	<0.05
Diabetes	1 (2.8%)	0 (0%)	0.52
Tratamiento con estatinas	7 (16.7%)	6 (33.3%)	0.16
Fumador	11 (26.1%)	4 (22.2%)	0.75
PAS mmHg (DE)	120.31 (14.2)	125.8 (17.2)	0.20
PAD mmHg (DE)	75.8 (11.7)	75.3 (9.1)	0.88
Glucemia mg/dl (DE)	87.7 (7.1)	90.8 (17.5)	0.41
Colesterol total en mg/dl (DE)	190.2 (44.1)	205.7 (52.1)	0.33
Colesterol HDL en mg/dl (DE)	53.0 (9.4)	58.7 (14.8)	0.14
Colesterol LDL en mg/dl (DE)	118.9 (34.9)	117 (37.8)	0.88
Triglicéridos en mg/dl (DE)	91.7 (48.8)	162.9 (154)	<0.05
Apo- A en mg/dl (DE)	154.2 (23.5)	169.2 (27.6)	0.08
Apo-B en mg/dl (DE)	90.6 (22.0)	100.4 (24.8)	0.21
VSG en mm (DE)	21.7 (13.7)	31.4 (25.5)	0.15
PCR en mg/dl (DE)	0.35 (0.37)	0.38 (0.43)	0.85
SCORE (DE)	0.19 (0.4)	0.44 (0.8)	0.10
REGICOR (DE)	2.1 (1.1)	2.67 (1.3)	0.08
GIMm en mm (DE)	0.56 (0.09)	0.63 (0.11)	<0.05

GIMmáx en mm (DE)	0.73 (0,12)	0.85 (0.14)	<0.01
-------------------	-------------	-------------	-----------------

DE: Desviación Estándar. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica Apo-A: Apo-lipoproteína A, Apo B Apo-lipoproteína B, VSG: velocidad de sedimentación glomerular, PCR: Proteína C reactiva, GIMm: Grosor íntima –media medio, GIMmáx: Grosor íntima media máximo.

En cuanto a las variables relacionadas con la ES, únicamente la presencia de HAP medida por cateterismo se relacionó con la presencia de placa (0 vs 38.8%; $p < 0.05$), otras variables como la duración de la enfermedad, el subtipo cutáneo, la EPI, las UD o los auto-anticuerpos no tuvieron relación con la presencia de aterosclerosis subclínica en el presente estudio (ver tabla 5).

Tabla 5: Factores clínico-epidemiológicos relacionados con la esclerodermia dependiendo de la presencia de ateromatosis subclínica.

	No Placas n : 42 (70%)	Placas n = 18 (30%)	Valor de la p
Años de evolución (DE)	16.4 (10.0)	14.8 (9.0)	0.58
Esclerodermia limitada	24 (64.8%)	12 (66.7%)	0.89
Esclerodermia difusa	5 (13.5%)	6 (33.3%)	0.09
Esclerosis sin esclerodermia	5 (13.5%)	0 (0%)	0.11
Ac. Anti-centrómero	9 (24.3%)	3 (16.7%)	0.53
Ac. Anti-Scl70	13 (35.1%)	4 (22.2%)	0.34
Úlceras digitales	20 (54.1%)	13 (72.2%)	0.20
EPI	18 (51.4%)	8 (44.4%)	0.64
HAP*	0 (0%)	7 (38.9%)	<0.05

DE: Desviación estándar. Ac: anticuerpos. EPI Enfermedad pulmonar intersticial. HAP Hipertensión arterial pulmonar.

En el análisis de regresión logística múltiple (Tabla 6), se incluyeron los factores clínicos y analíticos que con diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante. Únicamente la presencia de hipertensión pulmonar fue factor independiente para la presencia de enfermedad aterosclerótica subclínica.

Tabla 6: Predictores de ateromatosis subclínica en pacientes con esclerodermia.

Variables	B	P	OR (IC 95%)
Hipertensión pulmonar	2.37	<0.05	10.7 (1.15-99.4)

Constante: 5.914, R² Nagelkerke: 0.368.

7.- DISCUSIÓN:

7.- DISCUSIÓN:

El aumento de la prevalencia de la enfermedad cardiovascular en la ES es un tema de estudio y debate. En los últimos años se han publicado varios estudios poblacionales (68,69,71,72,124) que evidencian una alta prevalencia, sin embargo en estudios que incluyen cohortes pequeñas este aumento de la prevalencia no se confirma. El presente trabajo ha tenido como objetivo analizar la presencia de enfermedad cardiovascular subclínica en la cohorte de pacientes afectos de ES controlados por el Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del servicio de Medicina Interna del Hospital Vall d'Hebron. Para dicho análisis se han realizado 2 estudios complementarios.

En el primero se han realizado diferentes técnicas de evaluación del riesgo cardiovascular mediante tablas, ecografía carotídea y TC con cuantificación de calcio, observando que la tablas de riesgo cardiovascular validadas para la población española minimizan el riesgo en estos pacientes y que la ecografía carotídea y el TC con cuantificación de calcio presentan buena correlación para el diagnóstico de arteriosclerosis subclínica. En este estudio con 43 pacientes con una edad media de 59 años pero con un rango de edad amplio hasta los 83 años, se observó que los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular subclínica fueron la edad y el HDL disminuido.

En el segundo estudio con el objetivo de disminuir el impacto de la variable edad para el estudio de la enfermedad cardiovascular se incluyeron 60 pacientes afectos de ES de la cohorte Vall d'Hebron con edad inferior a 60 años y se compararon con 60 controles. Los pacientes con ES presentaban una mayor incidencia de hipertensión arterial y tomaban más estatinas que el grupo control, presentaban mejor perfil lipídico con cifras menores de colesterol total, menor LDL y menos Apo-B, pero presentaban más prevalencia de enfermedad cardiovascular subclínica en forma de placas carotídeas. En este subgrupo de pacientes el

factor relacionado con la ES que se correlaciona con la presencia de placas carotídeas fue la presencia de hipertensión pulmonar.

A continuación discutiremos de forma más detallada los resultados de los 2 estudios:

7.1 Estudio 1: Enfermedad cardiovascular subclínica y esclerodermia: comparación entre escalas de riesgo, cuantificación de calcio coronario y ecografía carotídea.

Se trata de un estudio prospectivo de valoración del riesgo cardiovascular en pacientes afectados de ES mediante 3 métodos no invasivos. Las tablas de riesgo cardiovascular validadas para la población española no identificaron pacientes con alto riesgo cardiovascular en la cohorte de pacientes con ES. En cambio, con la ecografía-Doppler carotídea para detección de ateromatosis subclínica se observó que más de la mitad de los pacientes (51.2%) presentaban placas carotídeas y en más de un tercio la evaluación del calcio coronario mostraba valores CACscore>100UA. En el TC coronario se identificó que un valor de CACscore>28UA se correlacionaba con la mejor sensibilidad y especificidad para la observación de placas carotídeas.

Por lo tanto en la cohorte de pacientes con ES las tablas de valoración de riesgo cardiovascular validadas no son útiles para detectar arteriosclerosis subclínica. Además se definieron como factores de riesgo independientes asociados a la arteriosclerosis subclínica la presencia de cifras de HDL disminuidas y la edad en el momento de la exploración.

Se han publicado varios estudios de diferentes cohortes de pacientes con ES en los que se observa una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular (68,69,71), tal y como ocurre en enfermos afectados de LES y AR (72).

En la población general el cálculo del riesgo cardiovascular se realiza mediante diferentes índices validados (76,79) recomendándose la detección de ateromatosis subclínica, mediante CACscore o la detección de placas carotídeas mediante ecografía-Doppler, en aquellos pacientes en los que existen dudas razonables acerca de si iniciar o no un tratamiento hipolipemiante y/o antiagregante. En los pacientes con enfermedades autoinmunes no existe consenso sobre la utilidad de estos índices (54,82,125) por lo que las técnicas de detección temprana tienen un mayor impacto en este contexto, tal y como se ha evidenciado en el presente estudio, ya que los índices validados no son capaces de identificar a los pacientes que presentan arteriosclerosis subclínica.

En nuestra cohorte, el 51,2% de los pacientes presentaban placas de ateroma en alguno de los segmentos carotídeos explorados, resultados que son similares a los evidenciados por Frerix con un 50% (126) o Schiopu con un 45,6% de prevalencia de placas (108). En ninguno de estos estudios se calcularon las tablas de riesgo cardiovascular.

Los pacientes con placas de ateroma detectadas por eco-Doppler se consideraron afectados de enfermedad ateromatosa establecida, por lo que se decidió realizar una curva COR para determinar cuál era el CACscore que mejor se relacionaba con la presencia de placas de ateroma obteniéndose el valor de CACscore de 28UA como el que mejor sensibilidad y especificidad presentaba. Los pacientes con CACscore>28UA, además de una mayor presencia de placas carotídeas, presentaban un GIMm y GIMmáx significativamente elevados. Estos datos sugieren que existe una buena correlación entre ambas técnicas.

Existe cierto grado de controversia respecto la prevalencia del CACscore elevado en pacientes con ES. Así, existen estudios en los que se detecta mayor presencia de calcio coronario respecto al grupo control (62,113) y en cambio, en otros no se observan diferencias estadísticamente significativas (114). El presente estudio es el primero que compara la detección de calcio coronario y la presencia de placas de ateroma mediante ecografía carotídea en pacientes con ES obteniéndose una buena correlación entre ambas pruebas con lo que se confirma la utilidad del CACscore en este grupo de pacientes

La alta prevalencia de la ateromatosis subclínica en esta enfermedad se puede deber tanto a la afección microvascular (58,99,127) como a la enfermedad macrovascular (10,12,42) que presentan estos enfermos. En pacientes con ES la presencia de ateromatosis subclínica y riesgo cardiovascular aumentado se ha relacionado con diversos factores tales como el diagnóstico reciente (123), la presencia de anticuerpo anticentrómero (88), la hipertensión pulmonar (68,82), VSG aumentada (82) y el colesterol total elevado y HDL disminuido (109) (tabla 5).

En este estudio se consideró que los 26 pacientes (60,5%) con placas carotídeas o que presentaban CACscore>28UA presentaban enfermedad ateromatosa subclínica establecida, identificándose a continuación los factores asociados a través de un estudio multivariable. Así, los factores independientes que se asociaron a la presencia de ateromatosis subclínica fueron la edad y HDL disminuido.

La edad avanzada es el factor de riesgo de enfermedad cardiovascular más claramente descrito tanto en la población general como en los diferentes estudios en enfermedades

autoinmunes(53). En cuanto a los niveles de colesterol HDL disminuidos, se trata de un factor de riesgo bien conocido en la población general. En esta cohorte si bien los valores de HDL no estaban por debajo del nivel de normalidad, sí que eran inferiores en el grupo de enfermos que presentaban placas. Ninguno de las manifestaciones relacionadas con la ES se ha relacionado con la presencia de ateromatosis.

Este estudio ha logrado identificar factores de riesgo independientes que pueden predecir la presencia de arteriosclerosis subclínica en pacientes afectados de ES. Si estos factores están presentes, independientemente del riesgo obtenido mediante las escalas clásicas, se debería realizar una de las dos técnicas de imagen no invasivas analizadas en este trabajo para la detección de ateromatosis e intervención precoz.

La importancia de la detección de ateromatosis subclínica radica en que su hallazgo implica la recomendación de cambios en los hábitos de vida, inicio de tratamiento con estatinas y valoración de inicio de antiagregación, con tal de minimizar el riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular. Es preciso remarcar la importancia de la prevención ya que en estos pacientes la arteriosclerosis es una causa de muerte frecuente y que puede ir aumentando en los próximos por el mejor control de las afecciones viscerales relacionadas con la ES como la afectación pulmonar.

Como limitaciones del estudio hay que señalar que tanto el cálculo SCORE como Framingham-REGICOR se llevó a cabo bajo tratamientos antihipertensivos e hipolipemiente que los pacientes tomaban en el momento de realizar el estudio, y que se excluyeron a los mayores

de 65 años (8 pacientes), en el análisis de la tabla SCORE y 3 de la tabla Framingham-REGICOR al ser mayores de 74 años.

En resumen, los pacientes con ES de la cohorte del H. Vall d'Hebron, presentan alta prevalencia de enfermedad subclínica cardiovascular. En estos pacientes, las tablas de riesgo cardiovascular clásicas no son útiles para identificar pacientes de alto riesgo. Tanto la ecografía Doppler carotídea como el TC con cuantificación de calcio coronario son herramientas útiles para el diagnóstico de ateromatosis subclínica en pacientes con ES. Los pacientes de más edad y aquellos con niveles de HDL disminuidos son los que presentan mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular subclínica.

7.2 Estudio 2: Estudio de riesgo cardiovascular en pacientes con esclerodermia menores de 60 años: Factores de riesgo clásicos y ecografía-Doppler carotídea.

Se trata de un estudio de cohortes con pacientes con ES comparados con controles sin la enfermedad, todos ellos menores de 60 años, con el objetivo de disminuir el impacto de la variable edad para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular subclínica. Se incluyeron 60 pacientes afectados de ES de la cohorte Vall d'Hebron con edad inferior a 60 años y se compararon con 60 controles también con edad inferior a 60 años. Los pacientes con ES presentaban una mayor incidencia de hipertensión y tomaban más estatinas que el grupo control. Presentaban mejor perfil lipídico con menor colesterol total, menor LDL y menos Apo-B, pero se evidenció que presentaban mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular subclínica al detectarse más placas de aterosclerosis en el árbol carotídeo. En este subgrupo de pacientes el factor implicado en el desarrollo de placas carotídeas fue la presencia de hipertensión pulmonar.

Los pacientes con ES tenían una edad media de 48 años similar al de los controles sin la enfermedad que era de 46,5 años. En el grupo ES había más mujeres 81.7% que en grupo control 56.6%.

En este estudio en los pacientes con ES había mayor prevalencia de hipertensión arterial, tenían mayor prescripción de estatinas y había menos fumadores que en el grupo control de forma estadísticamente significativa. En la mayoría de estudios previos no se ha evidenciado diferencias significativas en cuanto a la presencia de factores de riesgo cardiovasculares clásicos en la ES (67–69). En este trabajo se ha identificado una mayor presencia de hipertensión, probablemente por una mayor intensidad de control médico ya que los incluidos en el estudio son pacientes menores de 60 años que en ausencia de enfermedad serían poco frequentadores de la asistencia médica. En relación al hecho de que había más pacientes que tomaban estatinas, en la mayoría de casos la indicación no era el diagnóstico previo de

dislipemia, si no el tratamiento de la afección microvascular de la propia enfermedad, predominantemente, la presencia de UD o para tratamiento de la disfunción endotelial (129,130).

En cuanto al análisis de lípidos, los pacientes con ES presentaban de media menor cifra de colesterol total y de colesterol LDL que el grupo sin ES y esta diferencia se mantenía si se excluían aquellos pacientes que tomaban estatinas. Estos datos son similares a los publicados por Borba et al. (61) pero que no se han reproducido en grandes estudio poblacionales (68,69,123).

También cabe destacar que los pacientes con ES presentan Apo-lipoproteína B disminuida. La Apo-B es una lipoproteína relacionada con la fracción LDL y su aumento confiere un mayor riesgo para presentar un evento cardiovascular que el resto de fracciones de colesterol o que otras lipo-proteínas. En las recomendaciones para el manejo de las dislipemias de 2019 de la ESC, se recomienda su determinación a toda la población, especialmente en aquellos pacientes con triglicéridos elevados, diabetes, obesidad o síndrome metabólico. El hecho de que en el grupo de pacientes con ES esté disminuida, junto con menores cifras de colesterol total y menos colesterol LDL, teóricamente debería traducirse en un menor riesgo de este grupo de presentar un evento cardiovascular y menor presencia de aterosclerosis subclínica, sin embargo, tal y como se ha comentado, sucede lo contrario. Por todo lo anterior, se puede concluir que el perfil lipídico de los pacientes con ES no es una pieza clave para el desarrollo de enfermedad cardiovascular subclínica.

En el estudio también se evidenció que los pacientes con ES presentan de media VSG más elevada que los controles. Son varios los estudios con población general que han evidenciado que un estado inflamatorio persistente es un factor de riesgo cardiovascular (131). En pacientes con ES, únicamente Ozen (82) ha descrito la elevación de VSG como un factor independiente para la presencia de enfermedad cardiovascular subclínica.

En este estudio los pacientes con esclerodermia presentaban menor puntuación en las tablas de riesgo cardiovascular validadas para la población española respecto los no expuestos a la enfermedad y tanto la tabla SCORE como la tabla Framingham- REGICOR no identificaron ningún paciente como de alto riesgo de presentar un evento cardiovascular. Estos resultados son similares a los publicados en otras enfermedades autoinmunes como la AR (132) y que Ozen ya había evidenciado en pacientes con ES (82). Dado que las tablas de riesgo cardiovascular útiles en la población general infravaloran el riesgo de pacientes con enfermedad autoinmune, es importante la realización de pruebas de imagen modificadoras del riesgo, que como recomiendan en la ESC son la ecografía Doppler carotídea para la detección de placas o la realización de tomografía computerizada para la cuantificación de calcio coronario (79,133).

Respecto la ecografía Doppler carotídea, no se apreciaron diferencias en el GIM medio ni en el GIM máximo entre pacientes con ES y controles. Si bien no hay unanimidad en la bibliografía referente a este aspecto (100,101), son varios los estudios que no han encontrado diferencias en el GIM. Hettema et al. describieron una cohorte de 49 pacientes afectados de ES que no presentaban engrosamiento de GIM respecto los controles, y a pesar de que no era un estudio dirigido a la detección de placas, se observó que los pacientes con ES presentaban más placas en arteria carótida común que los controles, aunque no de forma significativa (99). Frerix y Vettori describieron que los pacientes con ES, igual que los pacientes con LES no presentan mayor GIM aunque sí mayor presencia de placas tanto carotídeas como femorales (107,126). En el presente estudio, ningún paciente y únicamente un control presentó GIM patológico definido por la ESC como mayor de 0.9 mm.

En el estudio se observó que a pesar de presentar puntuaciones más bajas en escalas de riesgo, presentar mejor perfil lipídico con menos colesterol total, menos colesterol LDL y menos ApoB y ser menos fumadores, los pacientes con ES presentan más enfermedad

cardiovascular subclínica que el grupo control, con una OR de 1.78 para la presencia de placa. Estos resultados ya se habían obtenido en anteriores estudios (84,106,107,134), pero en ninguno se había limitado a pacientes menores de 60 años. Con este segundo estudio se ha querido limitar la presencia de otros factores de riesgo más prevalentes en pacientes mayores, para evaluar el impacto de la enfermedad. Ni la presencia de dislipemia ni una clara inflamación justificaría la mayor presencia de placas carotídeas, por lo que una hipótesis es que la disfunción endotelial que presentan estos pacientes y que está en clara relación con la afección microvascular, jugase un papel determinante en la mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular subclínica en la ES.

Aunque en algunas publicaciones se ha relacionado la presencia de placa con diferentes características clínicas de la enfermedad, probablemente por el escaso número de pacientes y por las características de cada cohorte, estos datos no se han podido reproducir en otros estudios. Se han considerado como factores independientes para la presencia de aterosclerosis: un diagnóstico reciente (123), la presencia de anticuerpo anticentrómero (88), una elevación de la VSG (82), cifras elevadas de colesterol total (109), una disminución en las cifras de colesterol HDL (135) y la presencia de HAP (68,82).

En nuestro estudio en menores de 60 años, el análisis univariante se observó que los factores que se asociaban a la presencia de placas de ateroma eran mayor edad (edad media 52 *versus* 47 años) hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y mayor GIM tanto medio como máximo.

Respecto a las manifestaciones de la enfermedad únicamente la presencia de HAP se asoció de manera estadísticamente significativa a la presencia de placa. Tras realizar el análisis multivariante la hipertensión pulmonar fue el único factor independiente para la presencia de

placas carotídeas, lo que refuerza la hipótesis de la disfunción endotelial como principal inductor de la enfermedad cardiovascular subclínica.

La importancia de la detección de ateromatosis subclínica, independientemente de la puntuación obtenida con las escalas validadas de riesgo cardiovascular, radica en que en caso de estar presente se deberían considerar como pacientes de alto riesgo para la presencia de complicaciones cardiovasculares y, por lo tanto, se debería la recomendar la modificación de los hábitos de vida, el inicio de tratamiento con estatinas y valoración de inicio de antiagregación.

Como limitaciones del estudio hay que señalar que en el grupo ES hay más mujeres que en el grupo control (81,7% versus 56,6%), pero dado que en pacientes menores de 60 años la prevalencia de enfermedad cardiovascular es menor en mujeres, pensamos que este hecho no modifica los resultados obtenidos, sino que en cualquier caso, los minimizaría, ya que probablemente habría mayores diferencias en caso de apareamiento por sexo. Respecto las tablas de riesgo cardiovascular tanto el cálculo SCORE como Framingham-REGICOR se llevó a cabo bajo tratamientos antihipertensivos e hipolipemiantes que los participantes en el estudio tomaban en el momento de entrar en el estudio.

En resumen, los pacientes con ES menores de 60 años de la cohorte del H. Vall d'Hebron presentan alta prevalencia de enfermedad subclínica cardiovascular comparados con el grupo control, a pesar de ser menos fumadores y tener mejor perfil lipídico. En estos pacientes las tablas de riesgo cardiovascular clásicas no son útiles para identificar a aquellos pacientes de

alto riesgo de desarrollar enfermedad ateromatosa. En nuestro estudio únicamente la presencia de HAP se ha relacionado con mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular subclínica.

8.- CONCLUSIONES

8.- CONCLUSIONES:

- 1.- Los pacientes con ES tienen alta prevalencia de ateromatosis subclínica.
- 2.- Las tablas de riesgo cardiovascular clásicas no son útiles para determinar el riesgo real en los pacientes con ES por lo que se debe considerar la realización de pruebas de imagen para detectar la ateromatosis subclínica. Tanto la ecografía Doppler carotídea con detección de placas ateromatosas, como la TC para la cuantificación de calcio coronario son útiles para la identificación de enfermedad cardiovascular subclínica en los pacientes con factores de riesgo.
- 3.- La edad avanzada o el HDL disminuido son los principales factores de riesgo asociados a arteriosclerosis subclínica en los pacientes con ES.
- 4.- Los pacientes con ES menores de 60 años presentan con más frecuencia ateroesclerosis subclínica en forma de placa carotídeas que el grupo control.
- 5.- Los pacientes con ES menores de 60 años de la cohorte Vall d'Hebron presentan mayor prevalencia de hipertensión arterial, reciben con mayor frecuencia tratamiento con estatinas, presentan la VSG más elevada, tienen mejor perfil lipídico y son menos fumadores que los controles.
- 6.- En los pacientes con ES menores de 60 años de la cohorte H. Vall d'Hebron la hipertensión arterial pulmonar se definió como el único factor independiente asociado a enfermedad cardiovascular subclínica .

9.- LÍNEAS DE FUTURO

9.- LÍNEAS DE FUTURO:

Los resultados de esta tesis doctoral aportan información sobre el riesgo cardiovascular y la presencia de enfermedad ateromatosa subclínica en los pacientes con ES.

En relación a los resultados observados en el primer estudio se deberían realizar las siguientes líneas de trabajo:

1) Validar los resultados observados en una cohorte de pacientes más amplia en la que se valore el riesgo de arteriosclerosis subclínica, no en base a las tablas de valoración de riesgo cardiovascular clásicas, sino teniendo en cuenta los factores de riesgo definidos en el estudio (edad y HDL bajo), realizando a todos los pacientes con dichos factores una ecografía- Doppler carotídea.

2) Definir biomarcadores en la cohorte de pacientes que presentan los factores de riesgo definidos.

3) Valorar de forma prospectiva el efecto de los nuevos tratamientos administrados en los pacientes con esclerodermia en la incidencia de ateromatosis subclínica.

En cuanto a los resultados observados en el segundo estudio se podrían realizar los siguientes proyectos:

1) Estudio de correlación de las alteraciones microvasculares detectadas en la capilaroscopia con los hallazgos de arteriosclerosis subclínica detectada por ecografía-Doppler carotídea.

2). Confirmar que la presencia de HAP se asocia a al desarrollo de enfermedad cardiovascular y a la presencia de enfermedad ateromatosa subclínica ampliando la cohorte de pacientes.

3) Por otra parte también se puede realizar un estudio longitudinal de seguimiento para estudiar la evolución de la ateromatosis subclínica en este grupo de pacientes.

9.- BIBLIOGRAFÍA

10.-BIBLIOGRAFÍA

1. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:15002.
2. Laborde HA, Young P. Historia de la esclerosis sistémica Historia y filosofía de la medicina correspondencia. Vol. 148. 2012.
3. De Silva U, Parish LC. Historical Approach to Scleroderma.
4. Steen VD, Medsger TAJ, Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med.* 1982 Nov;97(5):652–9.
5. Masi AT. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980 May;23(5):581–90.
6. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TAJ, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988 Feb;15(2):202–5.
7. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov;72(11):1747–55.
8. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: Incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. Vol. 24, *Current Opinion in Rheumatology.* *Curr Opin Rheumatol;* 2012. p. 165–70.
9. Andréasson K, Saxne T, Bergknut C, Hesselstrand R, Englund M. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: Population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2014 Oct 1;73(10):1788–92.
10. Arias-Nuñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Fillooy J a, Martin J, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(5):272–80.
11. Chiffлот 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.
12. Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airò P, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: A EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan 1;75(1):163–9.
13. Freire Dapena MC. Diferencias clínico-epidemiológicas según sexo en la cohorte del registro español de esclerodermia. 2015;
14. Gabrielli A, Avvedimento E V., Krieg T. Mechanisms of disease: Scleroderma. Vol. 360, *New England Journal of Medicine.* Massachusetts Medical Society; 2009. p. 1989–2003.

15. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, Mayes MD, Gallavan RH, Burns CJ, et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum.* 1997 Apr 1;40(4):734–42.
16. Mayes MD, Lacey J V., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug 1;48(8):2246–55.
17. Radstake TRDJ, Gorlova O, Rueda B, Martin JE, Alizadeh BZ, Palomino-Morales R, et al. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nat Genet.* 2010 May;42(5):426–9.
18. Diaz-Gallo LM, Gourh P, Broen J, Simeon C, Fonollosa V, Ortego-Centeno N, et al. Analysis of the influence of PTPN22 gene polymorphisms in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):454–62.
19. López-Isac E, Bossini-Castillo L, Simeon CP, Egurbide M V., Alegre-Sancho JJ, Callejas JL, et al. A genome-wide association study follow-up suggests a possible role for PPARG in systemic sclerosis susceptibility. *Arthritis Res Ther.* 2014 Jan 9;16(1).
20. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: Environmental and occupational risk factors. Vol. 12, *Current Opinion in Rheumatology.* Curr Opin Rheumatol; 2000. p. 520–6.
21. Cutolo M, Soldano S, Smith V, Cutolo M, Soldano S, Smith V. Expert Review of Clinical Immunology Pathophysiology of systemic sclerosis : current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(7):753–64.
22. Flavahan NA. A vascular mechanistic approach to understanding Raynaud phenomenon. Vol. 11, *Nature Reviews Rheumatology.* Nature Publishing Group; 2015. p. 146–58.
23. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud’s phenomenon. Campion EW, editor. Vol. 375, *New England Journal of Medicine.* Massachusetts Medical Society; 2016. p. 556–65.
24. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000 Jan;27(1):155–60.
25. Skaug B, Assassi S. Type I interferon dysregulation in Systemic Sclerosis. *Cytokine.* 2019;132.
26. Khan K, Xu S, Nihtyanova S, Derrett-Smith E, Abraham D, Denton CP, et al. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jul;71(7):1235–42.
27. Yoshizaki A, Yanaba K, Ogawa A, Asano Y, Kadono T, Sato S. Immunization with DNA topoisomerase i and Freund’s complete adjuvant induces skin and lung fibrosis and autoimmunity via interleukin-6 signaling. *Arthritis Rheum.* 2011 Nov;63(11):3575–85.
28. Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, et al. Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol.* 2012 Jan;180(1):165–76.
29. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Aug;35(1):35–42.

30. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. Vol. 12, *Autoimmunity Reviews*. Autoimmun Rev; 2013. p. 340–54.
31. Svegliati Baroni S, Santillo M, Bevilacqua F, Luchetti M, Spadoni T, Mancini M, et al. Stimulatory Autoantibodies to the PDGF Receptor in Systemic Sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Jun 22;354(25):2667–76.
32. Mihai C, Tervaert JWC. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis. Vol. 69, *Annals of the Rheumatic Diseases*. Ann Rheum Dis; 2010. p. 319–24.
33. Kill A, Tabeling C, Undeutsch R, Kühl AA, Günther J, Radic M, et al. Autoantibodies to angiotensin and endothelin receptors in systemic sclerosis induce cellular and systemic events associated with disease pathogenesis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan 28;16(1).
34. Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, Kalergis AM. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. Vol. 154, *Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 186–95.
35. Christmann RB, Lafyatis R. The cytokine language of monocytes and macrophages in systemic sclerosis. Vol. 12, *Arthritis Research and Therapy*. Arthritis Res Ther; 2010.
36. Trombetta AC, Soldano S, Contini P, Tomatis V, Ruaro B, Paolino S, et al. A circulating cell population showing both M1 and M2 monocyte/macrophage surface markers characterizes systemic sclerosis patients with lung involvement. *Respir Res*. 2018 Sep 24;19(1).
37. Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. 2006;2(3):134–44.
38. Carthy JM. TGF β signaling and the control of myofibroblast differentiation: Implications for chronic inflammatory disorders. Vol. 233, *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-Liss Inc.; 2018. p. 98–106.
39. Asano Y, Ihn H, Yamane K, Kubo M, Tamaki K. Impaired Smad7-Smurf-mediated negative regulation of TGF- β signaling in scleroderma fibroblasts. *J Clin Invest*. 2004;113(2):253–64.
40. Trapiella-Martínez L, Díaz-López JB, Caminal-Montero L, Tolosa-Vilella C, Guillén-Del Castillo A, Colunga-Argüelles D, et al. Very early and early systemic sclerosis in the Spanish scleroderma Registry (RESCLE) cohort. Vol. 16, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2017. p. 796–802.
41. Sáez-Comet L, Simeón-Aznar CP, Pérez-Conesa M, Vallejo-Rodríguez C, Tolosa-Vilella C, Iniesta-Arandia N, et al. Applying the ACR/EULAR systemic sclerosis classification criteria to the Spanish scleroderma registry cohort. *J Rheumatol*. 2015 Dec 1;42(12):2327–31.
42. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940–4.
43. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;
44. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Campillo-Grau M, Ramos-Casals M, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis:

- Survival, Prognostic Factors, and Causes of Death. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(43):e1728.
45. Rubio-Rivas M, Simeón-Aznar CP, Velasco C, Marí-Alfonso B, Espinosa G, Corbella X, et al. Changes in the pattern of death of 987 patients with systemic sclerosis from 1990 to 2009 from the nationwide Spanish Scleroderma Registry (RESCLE). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):S40–7.
 46. Prevention of Cardiovascular Disease Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
 47. Liu K, Daviglius ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation*. 2012 Feb 28;125(8):996–1004.
 48. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Apr;23(6):636–48.
 49. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976 Feb;60(2):221–5.
 50. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):325–31.
 51. Lee KS, Kronbichler A, Eisenhut M, Lee KH, Shin J II. Cardiovascular involvement in systemic rheumatic diseases: An integrated view for the treating physicians. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):201–14.
 52. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: Mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J*. 2015;36(8):482–9.
 53. Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003 Dec 18;349(25):2399–406.
 54. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001 Oct;44(10):2331–7.
 55. López-Mejías R, Castañeda S, González-Juanatey C, Corrales A, Ferraz-Amaro I, Genre F, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmun Rev*. 2016;15(11):1013–30.
 56. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(2):99–106.
 57. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, Mcinnes IB, Peters MJL, et al. EULAR

recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders : 2015 / 2016 update. 2016;1–12.

58. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and macrovascular involvement in systemic sclerosis: Myth or reality. *Autoimmun Rev.* 2011;10(5):259–66.
59. Szücs G, Tímár O, Szekanecz Z, Dér H, Kerekes G, Szamosi S, et al. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis - Relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology.* 2007;46(5):759–62.
60. Lippi G, Caramaschi P, Montagnana M, Salvagno GL, Volpe A, Guidi G. Lipoprotein[a] and the lipid profile in patients with systemic sclerosis. *Clin Chim Acta.* 2006 Feb;364(1–2):345–8.
61. Borba EF, Borges CTL, Bonfá E. Lipoprotein profile in limited systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2005 Jul;25(5):379–83.
62. 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 Apr 15;59(4):591–7.
63. Herrick AL, Illingworth KJ, Hollis S, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ. Antibodies against oxidized low-density lipoproteins in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2001 Apr;40(4):401–5.
64. 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. In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* Blackwell Publishing Inc.; 2007. p. 259–67.
65. Ogawa F, Shimizu K, Hara T, Muroi E, Hasegawa M, Takehara K, et al. Serum levels of heat shock protein 70, a biomarker of cellular stress, are elevated in patients with systemic sclerosis: association with fibrosis and vascular damage. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(4):659–62.
66. Zhu J, Quyyumi AA, Wu H, Csako G, Rott D, Zalles-Ganley A, et al. Increased serum levels of heat shock protein 70 are associated with low risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Jun 1;23(6):1055–9.
67. Cannarile F, Valentini V, Mirabelli G, Alunno A, Terenzi R, Luccioli F, et al. Cardiovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Transl Med.* 2015;3(1):8.
68. Ngian G-S, Sahhar J, Proudman SM, Stevens W, Wicks IP, Van Doornum S. Prevalence of coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a national cross-sectional cohort study of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1980–3.
69. Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jul;72(7):1188–93.
70. Ali H, Ng KR, Low AHL. ORIGINAL ARTICLE A qualitative systematic review of the prevalence of coronary artery disease in systemic sclerosis. 2015;1–11.
71. Chu S-Y, Chen Y-J, Liu C-J, Tseng W-C, Lin M-W, Hwang C-Y, et al. Increased risk of acute

- myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Am J Med.* 2013 Nov;126(11):982–8.
72. Dave AJ, Fiorentino D, Lingala B, Krishnan E, Chung L. Atherosclerotic cardiovascular disease in hospitalized patients with systemic sclerosis: higher mortality than patients with lupus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Feb;66(2):323–7.
 73. Martinez SC, Mohamed M, Potts J, Abhishek A, Roddy E, Savage M, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2019;1–11.
 74. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003 Jun;24(11):987–1003.
 75. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España Calibrating the SCORE Cardiovascular Risk Chart for Use in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(5):476–85.
 76. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S49-73.
 77. Marrugat J, D’Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003 Aug;57(8):634–8.
 78. Ramos R, Solanas P, Cordón F, Rohlfis I, Elosua R, Sala J, et al. [Comparison of population coronary heart disease risk estimated by the Framingham original and REGICOR calibrated functions]. *Med clínica.* 2003 Oct 25;121(14):521–6.
 79. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 37, *European Heart Journal.* 2016. p. 2315–81.
 80. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal.* 2012.
 81. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ.* 2008 Jun;336(7659):1475–82.
 82. Ozen G, Inanc N, Unal AU, Korkmaz F, Sunbul M, Ozmen M, et al. Subclinical Atherosclerosis in Systemic Sclerosis: Not Less Frequent Than Rheumatoid Arthritis and Not Detected With Cardiovascular Risk Indices. *Arthritis care {&} Res.* 2016;68(10):1538–46.
 83. Kurmann RD, Sandhu AS, Crowson CS, Matteson EL, Osborn TG, Warrington KJ, et al. Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerotic Cardiovascular Events Among Incident Cases of Systemic Sclerosis: Results From a Population-Based Cohort (1980-2016). *Mayo Clin Proc.* 2020;95(7):1369–78.

84. Ho M, Veale D, Eastmond C, Nuki G, Belch J. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(1):39–43.
85. Vaughan DE. Fibrinolytic balance, the renin-angiotensin system and atherosclerotic disease. *Eur Heart J.* 1998 Jul;19 Suppl G:G9-12.
86. Fatini C, Gensini F, Sticchi E, Battaglini B, Angotti C, Conforti ML, et al. High prevalence of polymorphisms of angiotensin-converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) in patients with systemic sclerosis. *Am J Med.* 2002 May;112(7):540–4.
87. 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.
88. Nordin A, Jensen-Urstad K, Björnådal L, Pettersson S, Larsson A, Svenungsson E. Ischemic arterial events and atherosclerosis in patients with systemic sclerosis: a population-based case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(4):R87.
89. Zeng Y, Li M, Xu D, Hou Y, Wang Q, Fang Q, et al. Macrovascular involvement in systemic sclerosis: Evidence of correlation with disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(SUPPL.71).
90. De Groot E, Van Leuven SI, Duivenvoorden R, Meuwese MC, Akdim F, Bots ML, et al. Measurement of carotid intima–media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis.
91. Sundholm J, Gustavsson T, Sarkola T. Semi-automatic border detection software for the quantification of arterial lumen, intima-media and adventitia layer thickness with very-high resolution ultrasound. *Atherosclerosis.* 2014;234(2):283–7.
92. Howard G, Richey Sharrett A, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid Artery Intimal-Medial Thickness Distribution in General Populations As Evaluated by B-Mode Ultrasound for the ARIC Investigators Background and Purpose: B-mode ultrasound is a widely used technique for the clinical and epidemio.
93. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Stroke and Myocardial Infarction. *Circulation.* 1997 Sep 2;96(5):1432–7.
94. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. Vol. 109, *Circulation.* *Circulation*; 2004.
95. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Atherosclerosis.* 2016;252:207–74.
96. Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D, et al. [Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort]. *Med Clin (Barc).* 2005 Dec 3;125(20):770–4.
97. Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basaga??a X, Mart?? R, et al. Grosor ??ntima-media carot??deo en poblaci??n espa??ola: valores de referencia y asociaci??n con los factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2012;

98. Cheng K-S, Tiwari A, Boutin A, Denton CP, Black CM, Morris R, et al. Carotid and femoral arterial wall mechanics in scleroderma. *Rheumatology*. 2003;42:1299–305.
99. Hettema ME, Zhang D, de Leeuw K, Stienstra Y, Smit AJ, Kallenberg CGM, et al. Early atherosclerosis in systemic sclerosis and its relation to disease or traditional risk factors. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R49.
100. Au K, Singh MK, Bodukam V, Bae S, Maranian P, Ogawa R, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):2078–90.
101. Meiszterics Z, Tímár O, Gaszner B, Faludi R, Kehl D, Czirják L, et al. Early morphologic and functional changes of atherosclerosis in systemic sclerosis — a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2016;kew236.
102. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7;340(1):14–22.
103. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascul. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2008 Feb;21(2):90–3.
104. Eltoft A, Arntzen KA, Wilsgaard T, Hansen J-B, Mathiesen EB, Johnsen SH. Joint Effect of Carotid Plaque and C-Reactive Protein on First-Ever Ischemic Stroke and Myocardial Infarction? *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11):e008951.
105. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006): An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;
106. Frerix M, Stegbauer J, Kreuter A, Weiner SM. Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus : a duplexsonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):1–17.
107. Vettori S, Maresca L, Cuomo G, Abbadessa S, Leonardo G, Valentini G. Clinical and subclinical atherosclerosis in systemic sclerosis: Consequences of previous corticosteroid treatment. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):485–9.
108. Schioppa E, Au KM, McMahon MA, Kaplan MJ, Divekar A, Singh RR, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis is increased in systemic sclerosis and is associated with serum proteins: A cross-sectional, controlled study of carotid ultrasound. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(4):704–13.
109. Tsifetaki N, Georgiadis AN, Alamanos Y, Fanis S, Argyropoulou MI, Drosos AA. Subclinical atherosclerosis in scleroderma patients. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:326–9.
110. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected

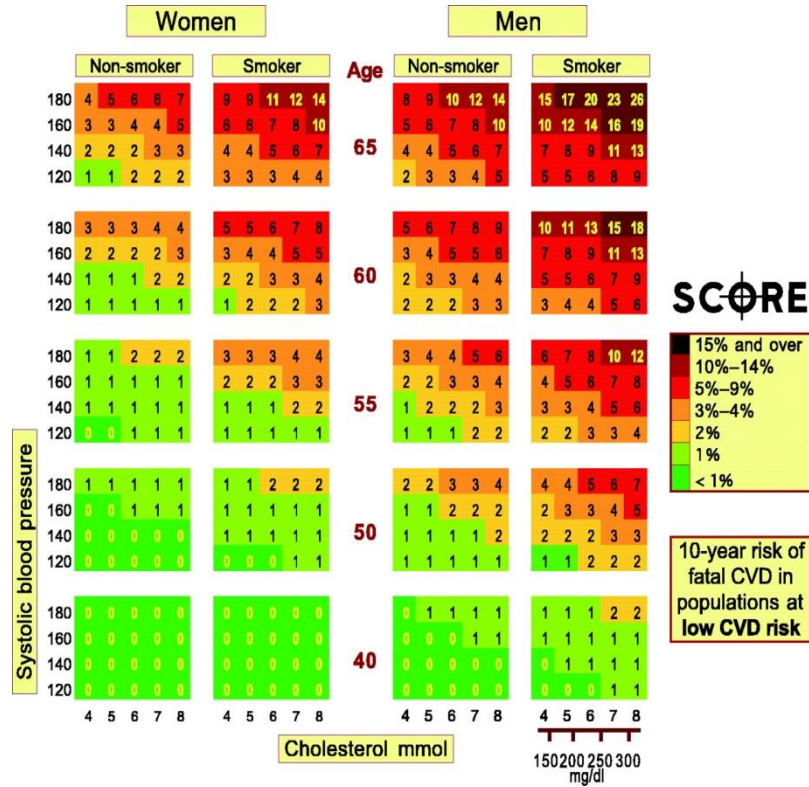
- coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Feb;37(2):451–7.
111. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827–32.
 112. Goff DC, Donald Lloyd-Jones C-CM, Glen Bennett C-C, O CJ, Coady S, Robinson J, et al. Goff DC Jr, et al. 2013 ACC/AHA Cardiovascular Risk Guideline 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk EXPERT WORK GROUP MEMBERS ACCF/AHA TASK FORCE MEMBERS Subcommittee on Prevention Guidelines.
 113. Mok MY, Lau CS, Chiu SSH, Tso AWK, Lo Y, Law LSC, et al. Systemic sclerosis is an independent risk factor for increased coronary artery calcium deposition. *Arthritis Rheum.* 2011 May;63(5):1387–95.
 114. Seung-Geun L. Systemic Sclerosis is Not Associated with Increased Coronary Artery Calcium Deposition. *Turkish J Rheumatol.* 2013;28(4):242–50.
 115. Mok MY, Lau CS. The burden and measurement of cardiovascular disease in SSc. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(7):430–4.
 116. Novo García E, Balaguer J, Jiménez E, García Lledó A, Caballero M, Chaparro M. Análisis de las diferencias encontradas en la dilatación mediada por flujo según la terapia seguida en pacientes con enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(2):128–36.
 117. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1991 Feb;83(2):391–401.
 118. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet (London, England).* 1992 Nov;340(8828):1111–5.
 119. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension.* 2001 May;37(5):1236–41.
 120. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 30;55(13):1318–27.
 121. Ngian GS, Sahhar J, Wicks IP, Van Doornum S. Arterial stiffness is increased in systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with matched controls. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(6).
 122. Ali H, Ng KR, Low AHL. A qualitative systematic review of the prevalence of coronary artery disease in systemic sclerosis. Vol. 18, *International Journal of Rheumatic Diseases.* Blackwell Publishing; 2015. p. 276–86.
 123. Aviña-Zubieta JA, Man A, Yurkovich M, Huang K, Sayre EC, Choi HK. Early Cardiovascular Disease After the Diagnosis of Systemic Sclerosis. *Am J Med.* 2015;129(3):324–31.
 124. Martinez SC, Mohamed M, Potts J, Abhishek A, Roddy E, Savage M, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus

- erythematosus and systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2020;1–11.
125. Gómez-vaquero C, Corrales A, Zacarías A, Rueda-gotor J, Blanco R, González-juanatey C, et al. SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(4):R91.
 126. Frerix M, Stegbauer J, Kreuter A, Weiner SM. Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: a duplexsonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R54.
 127. Hettema ME, Bootsma H, Kallenberg CGM. Macrovascular disease and atherosclerosis in SSc. *Rheumatology*. 2008;47(5):578–83.
 128. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(5):1014–26.
 129. Ladak K, Pope JE. A review of the effects of statins in systemic sclerosis. Vol. 45, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. W.B. Saunders; 2016. p. 698–705.
 130. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327–39.
 131. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining How “High-Grade” Systemic Inflammation Accelerates Vascular Risk in Rheumatoid Arthritis. Vol. 108, *Circulation*. *Circulation*; 2003. p. 2957–63.
 132. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct 3;76(1):17–28.
 133. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88.
 134. Schiopu E, Au KM, McMahon MA, Kaplan MJ, Divekar A, Singh RR, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis is increased in systemic sclerosis and is associated with serum proteins: a cross-sectional, controlled study of carotid ultrasound. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):704–13.
 135. Sanz Pérez I, Martínez Valle F, Guillén-del-Castillo A, Roque Pérez A, Cuéllar Calàbria H, Pizzi MN, et al. Subclinical cardiovascular disease and Systemic Sclerosis: A comparison between risk charts, quantification of coronary calcium and carotid ultrasonography. *Autoimmun Rev*. 2018;17(9):900–5.

11.- ANEXOS

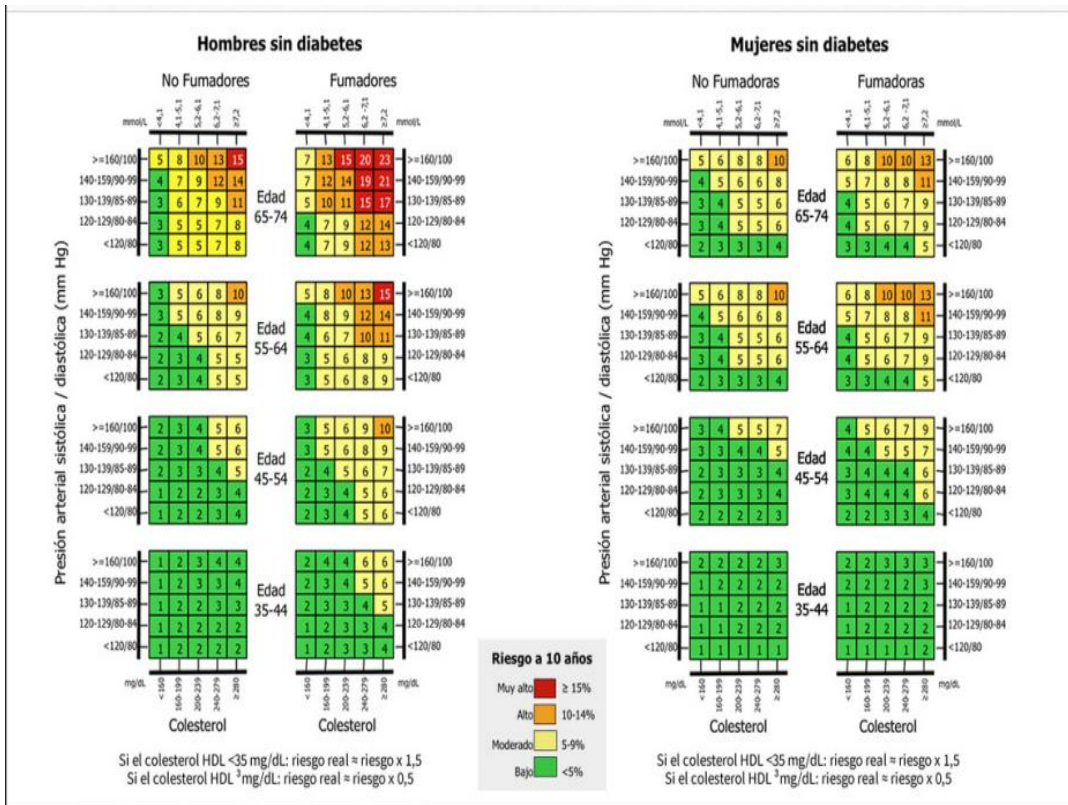
11.- ANEXOS

Tabla Score para poblaciones de bajo riesgo.



Eur Heart J, Volume 24, Issue 11, 1 June 2003, Pages 987–1003,

Tablas de Framingham-REGICOR calibradas para su uso en población catalana.



<https://regicor.cat/es/presentacion/tablas-de-framingham-regicor/>