



Grosor íntima-media de las variantes alélicas G894T y T-789C de eNOS en pacientes con esclerosis sistémica

Ángeles Martínez-Godínez,^a Ángel Miliar-García,^b María Itandehui Bautista-Jiménez,^c Fernando Jandete-Rivera,^d Olga Lidia Vera-Lastra,^e Luis J. Jara,^f Héctor Bizueto-Rosas,^g María del Pilar Cruz-Domínguez^h

Carotid and brachial intima-media thickness of the allelic variants G894T and T-789C of eNOS in systemic sclerosis patients

Objective: To evaluate comparatively the carotid intima media thickness index (IMT) and brachial index with Doppler ultrasound, and pulmonary artery pressure with echocardiography in allelic variation of G894T and T-789C eNOS (endothelial nitric oxide synthase) in patients with systemic sclerosis.

Methods: This is a cross-sectional study in patients with scleroderma. The inclusion criteria were: age 18-70 years, scleroderma diagnosed patients with a prior informed consent. Polymorphism G894T and T-789C of eNOS was measured in blood, and IMT by carotid and brachial Doppler. We analyzed with descriptive statistics, Student's t test or chi square for association of variables and Spearman to correlate Doppler parameters.

Results: We found abnormally high IMT in carotid and brachial arteries. We also observed low correlation between both brachial arteries, good correlation between carotids and no correlation between carotid and brachial arteries. The left IMT > 0.65 mm in brachial artery corresponds to pulmonary pressure > 30 mmHg by echocardiography. G894T gene polymorphism was associated with increased IMT in right carotid.

Conclusion: The G894T eNOS polymorphism was associated with increased IMT in right carotid. The one side carotid IMT is consistent with its contralateral. The left brachial IMT above to 0.65 mm, suggests the possibility of pulmonary arterial hypertension.

Keywords Palabras clave

Atherosclerosis	Aterosclerosis
Carotid and brachial IMT	ITM carotideo y braquial
Systemic sclerosis	Esclerodermia

La asociación entre las enfermedades autoinmunes y la aterosclerosis está bien descrita en enfermedades del tejido conectivo. Los mecanismos propuestos en esclerosis sistémica (ES) son: inflamación crónica, dislipidemia, auto-anticuerpos y disfunción endotelial.¹ La ES se caracteriza por daño endotelial, autoinmunidad y fibrosis, donde la enfermedad microvascular ha sido distintiva, y la macrovascular se ha documentado como aterosclerosis acelerada.^{2,3}

El grosor íntima-media (IMT [Intima-media thickness]) por eco Doppler es la modalidad de imagen que más se ha utilizado para evaluar aterosclerosis. El IMT carotídeo correlaciona con factores de riesgo tradicionales para aterosclerosis y es predictor independiente de eventos cardiovasculares.⁴ El IMT en carótidas de pacientes con esclerodermia ha sido reportado en promedio más alto (0.8-0.96 mm) que lo esperado en población general (0.44-0.86 mm).^{1,5-7}

El impacto macrovascular por aterosclerosis en 865 pacientes con esclerodermia, mostró razón de riesgo ajustada de 1.80 (IC: 05 %, 1.07-3.05) para infarto de miocardio y 2.61 (IC: 95 %, 1.54-4.44) para enfermedad vascular cerebral. Las tasas de incidencia para enfermedad arterial periférica fue 7.6 en esclerodermia frente a 1.9 por 1000.⁸ Los pacientes con esclerosis sistémica, también tienen mayor frecuencia de calcificaciones cerebrales por tomografía y microinfartos cerebrales por resonancia magnética.^{9,10}

Las variantes genéticas de óxido nítrico sin tasa endotelial (eNOS) determinan la estructura y función de la eNOS, así como la síntesis anormal de ON y el desequilibrio del tono vascular. El polimorfismo del gen G894T y del gen T-786C de la eNOS aparentemente no confiere mayor riesgo de padecer ES, sin embargo su papel en la patología vascular que la caracteriza permanece sin ser evaluado.¹¹

^aEscuela Superior de Medicina

^bJefatura de Laboratorio e Investigación de Biología Molecular y Genómica/Escuela Superior de Medicina

^cDepartamento de Medicina Interna ex residente de UMAE Especialidades La Raza

^dServicio de Radiología

^eDirección de Educación e Investigación en Salud

^fServicio de Angiología

^gDivisión en Investigación en Salud

^{a,b}Instituto Politécnico Nacional

^{c,d,e,f,g}Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social

Distrito Federal, México

Comunicación con: María del Pilar Cruz-Domínguez

Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 23015

Correo electrónico: drapilarcd@prodigy.net.mx

Recibido: 22/10/2014

Aceptado: 06/03/2015

Introducción: el objetivo de este estudio es evaluar comparativamente el grosor íntima-media (IMT) carotídeo y braquial con ultrasonido Doppler, la presión arterial pulmonar ecocardiográfica y la variación alélica de los genes G894T y T-789C de la eNOS en pacientes con esclerodermia.

Métodos: estudio transversal en pacientes con esclerodermia. Criterios de inclusión: edad 18-70 años, diagnosticado con esclerodermia, previo consentimiento informado. Se evaluó IMT, índice de resistencia (IR) e índice de pulsatilidad (IP) mediante Doppler carotídeo y braquial, perfil de lípidos, proteína C reactiva, polimorfismo G894T y T-789C de óxido nítrico sin tasa endotelial (eNOS). Analizamos con estadística descriptiva, prueba *t* de Student o chi cuadrada para

asociación de variables y Spearman para correlacionar las variables cuantitativas.

Resultados: encontramos IMT anormalmente alto en arterias carótidas y braquiales. Observamos baja correlación entre ambas braquiales, buena correlación entre carótidas y ninguna correlación entre carótidas y braquiales. El IMT braquial izquierdo > 0.65 corresponde con presión arteria pulmonar > 30 mmHg ecocardiográfica. El polimorfismo del gen G894T se asoció con mayor IMT en carótida derecha.

Conclusión: El polimorfismo G894T de eNOS se asocia a mayor IMT en carótida derecha. El IMT carotídeo concuerda con su IMT contralateral. El IMT braquial izquierdo mayor a 0.65 sugiere la posibilidad de hipertensión arterial pulmonar.

Resumen

Métodos

Se realizó estudio transversal comparativo, en los servicios de Medicina Interna y Radiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, de enero a junio del 2013. Los criterios de inclusión fueron cualquier género, edad de 18-70 años, atendidos en el servicio de Medicina Interna, con diagnóstico de esclerodermia de acuerdo a los criterios de clasificación de ACR y que tuvieran determinación en sangre de los genes G894T y T-786C de eNOS, determinada por RT-PCR.¹¹ No incluimos a sujetos con comorbilidad vascular autoinmune (vasculitis u otras enfermedades autoinmunes).

Se calculó el tamaño de la muestra en 45 pacientes. En las variables Doppler para arteria carótida y braquial evaluamos el IMT, el índice de resistencia (IR) y el índice de pulsatilidad (IP). Al 30 % de la población en estudio se le realizó una segunda medición de ultrasonido Doppler carotídeo y braquial para determinar la variabilidad interobservador, la cual fue de 0.85 % de concordancia por la prueba de kappa.

En las variables demográficas y de la enfermedad analizamos la edad, género, tipo de esclerodermia, tiempo de evolución de la enfermedad, hipertensión arterial pulmonar (HAP) ecocardiográfica, severidad del fenómeno de Raynaud con la escala de Medsger,¹² perfil de lípidos (HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos y colesterol total), y proteína C reactiva (PCR).

Para la determinación de polimorfismo G894T y T-789C de eNOS se realizó lo siguiente:

- La extracción de DNA genómico a partir de sangre periférica se realizó mediante el protocolo de extracción de DNA genómico por medio de digestión enzimática (disolventes orgánicos; fenol, cloroformo o ambos). A cada paciente se le extrajeron 3 ml de sangre periférica, la cual se conservó a -70 °C en tubos falcon con EDTA.

- Para la cuantificación de DNA se utilizó un espectrofotómetro (JENWAY 6305). Las longitudes de onda fueron entre 260 nm y 280 nm.
- Técnica de PCR en tiempo real: se diseñaron sondas específicas para el análisis e identificación de las variantes alélicas a estudiar mediante PCR-tiempo real.

Cuadro I Características bioquímicas y Doppler de acuerdo a la variedad de la enfermedad.

	Limitada	Difusa
	Media ± DS	Media ± DS
Edad años	49.83 ± 13.73	50.45 ± 8.79
Evolución años	9.33 ± 8.15	10.67 ± 7.20
PCR mg/L*	4.12 ± 2.12	13.00 ± 23.79
Colesterol mg/dL	183.20 ± 56.78	170.18 ± 48.2
Triglocéridos mg/dL*	190.63 ± 103.32	138.11 ± 54.74
HDL mg/dL	41.92 ± 6.64	43.13 ± 13.12
LDL mg/dL	119.77 ± 41.99	105.81 ± 50.12
IMT carótida derecha	1.12 ± 0.40	1.17 ± 0.44
IMT carótida izquierda	1.13 ± 0.41	1.23 ± 0.43
IMT braquial derecha	0.64 ± 0.13	0.68 ± 0.15
IMT braquial izquierda	0.65 ± 0.15	0.75 ± 0.26
IP carótida derecha	1.51 ± 0.34	1.50 ± 0.48
IP carótida izquierda	1.39 ± 0.30	1.37 ± 0.30
IR carótida derecha	0.72 ± 0.07	0.90 ± 1.40
IR carótida izquierda	0.69 ± 0.06	0.68 ± 0.06
IP braquial derecha	4.76 ± 1.64	4.13 ± 1.51
IP braquial izquierda	4.44 ± 1.61	3.87 ± 1.26
IR braquial derecha	0.95 ± 0.05	0.93 ± 0.07
IR braquial izquierda	0.93 ± 0.06	0.93 ± 0.07

**p* < 0.05 T Student. PCR proteína C reactiva, IMT grosor íntima media, IP índice de pulsatilidad, IR índice de resistencia.

Se citó 3 veces a cada paciente. En la primera visita, se realizó captura de datos, exploración física y clasificación del grado de severidad del fenómeno de Raynaud de acuerdo con la Escala de Severidad Medsger. En una segunda cita se realizó ultrasonido Doppler arterial asegurando la medición de IP, IR e IMT de las arterias carótida a nivel del bulbo y braquial, de forma bilateral. En una tercera cita se realizó toma de muestras sanguíneas para PCR, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos y colesterol total.

Toda la información se capturó y analizó en el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 20. Se realizó estadística descriptiva sobre las características de la población con medias, desviación estándar, frecuencias y porcentajes. Utilizamos chi cuadrada para comparar variables cualitativas como variedad de la enfermedad, y *t* de Student para comparar parámetros subrogados en Doppler para aterosclerosis en las variantes alélicas de los polimorfismos G894T y T-786C. Se calculó la correlación de Pearson o Spearman, según distribución normal de los datos de todos los parámetros ultrasonográficos, severidad del Síndrome de Raynaud y presión arterial pulmonar.

Resultados

En nuestro estudio 57 pacientes cumplieron los criterios de inclusión; 55 mujeres (96.5 %) y 2 hombres (3.5 %) de los cuales 20 (35.1 %) tuvieron variedad limitada, 37

(64.9 %) variedad difusa. La edad fue de 50.85 ± 10.76 años, la evolución de la enfermedad fue 10.58 ± 7.81 años; 54 diestros. Tuvieron las siguientes comorbilidades: hipertensión 12.5 %, diabetes mellitus 3.6 %, dislipidemia 8.9 %, hipotiroidismo 16.1 %, y el 53.6 % de pacientes no tuvo comorbilidades asociada. No encontramos diferencias entre la variedad limitada y difusa en edad, tiempo de evolución de la enfermedad (cuadro I). La severidad del fenómeno de Raynaud de acuerdo a la escala de Medsger fue 1.40 ± 1.16 (0.76 ± 0.83 limitada frente a 1.85 ± 1.1 variedad difusa, $p \leq 0.001$). La edad mostró correlación significativa con el IMT de las carótidas ($r = 0.34$, $p = 0.009$), pero no con el tiempo de evolución de la enfermedad. Los triglicéridos 152 ± 73.22 mg/dl fueron más altos en la forma limitada que en la difusa ($p \leq 0.05$). La proteína C reactiva se encontró en 6.85 ± 11.85 mg/l (rango 3 a 83), significativamente más elevada en la forma difusa de la enfermedad. El colesterol total fue de 177 ± 46.84 mg/dl, HDL-colesterol fue 41.89 ± 11.69 mg/dl, LDL-colesterol fue 111.24 ± 48.56 mg/dl sin diferencia entre los subtipos limitada o difusa. Colesterol total tuvo correlación positiva con IMT carotídeo bilateral (carótida derecha $r = 0.268$, $p \leq 0.05$; carótida izquierda $r = 0.324$, $p \leq 0.01$) y colesterol LDL tuvo correlación positiva con el IMT carotídeo izquierdo ($r = 0.301$, $p \leq 0.05$).

Por ultrasonido Doppler se encontró IMT anormalmente alto en arteria carotídea (> 1.0 mm) en 57 % y braquial (> 0.6) en 77.2 %, independientemente de la variedad de la enfermedad. En 9 (15 %) se identificó una placa de aterosclerosis, una de ellas ulcerada y dos

Cuadro II Parámetros Doppler de arterias carótidas y braquiales comparativa derecha e izquierdas

Doppler	Derecho	Izquierdo	p^*	Correlación	Sig.
IMT carótida	1.166 ± 0.466	1.196 ± 0.396	0.589	0.448	0.000
VMAX carótida	48.312 ± 16.790	48.409 ± 14.789	0.953	0.448	0.000
VED carótida	14.310 ± 5.734	15.063 ± 4.792	0.229	0.561	0.000
IP carótida	1.507 ± 0.430	1.375 ± 0.297	0.001	0.677	0.000
IR carótida	0.837 ± 1.121	0.685 ± 0.060	0.281	-0.084	0.505
SD carótida	3.660 ± 1.525	3.304 ± 0.685	0.034	0.501	0.000
Vmean carótida	23.793 ± 8.343	25.006 ± 7.645	0.162	0.636	0.000
IMT braquial	0.673 ± 0.139	0.715 ± 0.225	0.145	0.297	0.016
VMAX braquial	54.59 ± 12.368	54.963 ± 15.267	0.830	0.509	0.000
VED braquial	3.367 ± 3.422	3.655 ± 3.384	0.307	0.781	0.000
IP braquial	4.354 ± 1.575	4.071 ± 1.408	0.015	0.818	0.000
IR braquial	0.936 ± 0.061	0.931 ± 0.065	0.256	0.791	0.000
SD braquial	38.317 ± 116.469	28.981 ± 75.453	0.601	-0.068	0.590
Vmin braquial	3.270 ± 4.242	3.075 ± 3.417	0.644	0.626	0.000
Vpico braquial	13.073 ± 5.070	15.178 ± 11.455	0.151	0.198	0.117
Vmean braquial	6.673 ± 2.626	7.196 ± 3.569	0.175	0.551	0.000

*T pareada comparativa entre parámetros ecocardiográficos del lado derecho e izquierdo. IMT grosor íntima media, IP índice de pulsatilidad, IR índice de resistencia, Vmin velocidad mínima, Vpico velocidad pico, Vmean Velocidad media.

calcificadas; 4 de ellas con variedad cutánea limitada y 5 con la forma difusa. El IMT carotídeo derecho tendió a ser menor que el izquierdo, y el braquial derecho también mostró tendencia a ser menor que el braquial izquierdo sin ser estadísticamente significativo y similar entre los subtipos de la enfermedad (cuadros I y II). El índice de resistencia (IR) entre las arterias braquiales o las carótidas fue similar. El índice de pulsatilidad (IP) en arterias braquial y carótidas derechas fue mayor que para las izquierdas (cuadro II). No encontramos correlación entre el IMT de arterias carótidas con las braquiales, pero sí entre arterias carótidas ($r = 0.484, p < 0.01$) y entre arterias braquiales ($r = 0.289, p < 0.05$). Incluimos 26 pacientes (46 %) con presión de la arteria pulmonar > 30 mmHg, 30 (52 %) con presión arterial pulmonar normal y uno (2 %) no tuvo buena ventana ecocardiográfica. Al realizar el análisis ROC para las pacientes con esclerodermia y HAP con los hallazgos obtenidos por ultrasonido Doppler, se encontró que el IMT de la arteria braquial del lado izquierdo predice la existencia de hipertensión arterial pulmonar medida por ecocardiografía (área bajo la curva 75 %, especificidad del 46.2 % y sensibilidad del 81 %), cuando el punto de corte se estableció en 0.65.

En el polimorfismo de la eNOS para el gen T-786C, analizamos 30 % T/C o CC (No Wild Type o NWT) y 70 % T/T (Wild Type o WT), mientras que 46.7 % fueron G/T o T/T (NWT) y 53.3 (WT) para G894T. En cuanto a los hallazgos realizados mediante ultrasonido Doppler en las pacientes NWT del polimorfismo G894T, el IMT de la carótida derecha fue significativamente mayor que para WT; en la carótida izquierda y en las arterias braquiales el ITM fue similar entre sus variantes alélicas (cuadro III). En el caso del polimorfismo T-786C, el ITM de la carótida izquierda fue significativamente menor en la variante NWT, el ITM de la carótida derecha y braquial derecha e izquierda fue similar entre las variantes alélicas (cuadro IV).

El índice de resistencia (IR) mostró tendencia a ser más alto en la carótida derecha comparado con la izquierda en el subtipo difuso de la enfermedad, y no hubo diferencias en carótida izquierda y braquiales entre los subtipos de la enfermedad (cuadro I y II). El IR fue significativamente más alto para las variantes alélicas NWT del gen G894T y similar para las variantes alélicas del gen T-786C (cuadro III y IV).

Discusión

La aterosclerosis es un desorden inflamatorio mediado por el sistema inmune, magnificado por el estado inflamatorio presente en las enfermedades autoinmunes más allá de los factores de riesgo tradicionales.¹³

Cuadro III Comparación de las características para G894T

	G894T	Media	DS
Edad (años)	WILD-TYPE	48.4	2.3
	NO WT	50.2	10.6
Evolución (años)	WILD-TYPE	13.5	6.4
	NO WT	10.9	9.4
HAP mmHg*	WILD-TYPE	27.1	11.5
	NO WT	26.6	18.5
PCR mg/L	WILD-TYPE	10.7	20.2
	NO WT	5.2	3.9
Triglicéridos mg/dL	WILD-TYPE	159.8	81.1
	NO WT	120.7	56.0
HDL mg/dL	WILD-TYPE	38.5	10.4
	NO WT	43.6	7.9
LDL mg/dL	WILD-TYPE	100.8	34.0
	NO WT	127.0	39.4
IMT Carótida Derecha mm*	WILD-TYPE	1.0	0.1
	NO WT	1.25	0.4
IMT Carótida Izquierda mm	WILD-TYPE	1.12	0.3
	NO WT	1.15	0.4
IMT Braquial Derecha mm	WILD-TYPE	0.67	0.07
	NO WT	0.60	0.13
IMT Braquial Izquierda mm	WILD-TYPE	0.71	0.25
	NO WT	0.70	0.31
IP Carótida Derecha	WILD-TYPE	1.44	0.29
	NO WT	1.48	0.55
IP Carótida Izquierda	WILD-TYPE	1.35	0.28
	NO WT	1.29	0.33
IP Braquial Derecha	WILD-TYPE	3.46	1.2
	NO WT	4.16	1.1
IP Braquial Izquierda	WILD-TYPE	3.19	0.97
	NO WT	3.92	1.33
IR Carótida Derecha	WILD-TYPE	0.67	0.08
	NO WT	0.72	0.10
IR Carótida Izquierda	WILD-TYPE	0.68	0.06
	NO WT	0.67	0.057
IR Braquial Derecha*	WILD-TYPE	0.89	0.06
	NO WT	0.94	0.04
IR Braquial Izquierda	WILD-TYPE	0.89	0.07
	NO WT	0.93	0.06

T Student < 0.05 *. IMT grosor íntima media, IP índice de pulsatilidad, IR índice de resistencia, PSAP presión sistólica de la arteria pulmonar.

Cuadro IV Comparación para gen T-786C

	T-786C	Media	DS
Edad (años)	WILD-TYPE	51.238	9.2
	NO WT	44.67	10.7
Evolución (años)	WILD-TYPE	13.48	8.6
	NO WT	9.56	5.7
PSAP mm*	WILD-TYPE	30.62	13.2
	NO WT	18.33	15.9
PCR mg/L	WILD-TYPE	9.88	19.1
	NO WT	5.71	4.3
Triglicéridos mg/dL	WILD-TYPE	154.53	76.3
	NO WT	113.75	57.0
HDL mg/dL	WILD-TYPE	41.24	11.2
	NO WT	39.21	4.2
LDL mg/dL	WILD-TYPE	114.34	43.5
	NO WT	105.51	19.9
IMT Carótida Derecha mm	WILD-TYPE	1.08	0.2
	NO WT	1.20	0.5
IMT Carótida Izquierda mm*	WILD-TYPE	1.22	0.4
	NO WT	0.94	0.2
IMT Braquial Derecha mm	WILD-TYPE	0.63	0.1
	NO WT	0.68	0.1
IMT Braquial Izquierda mm	WILD-TYPE	0.75	0.3
	NO WT	0.61	0.1
IP Carótida Derecha	WILD-TYPE	1.46	0.5
	NO WT	1.47	0.3
IP Carótida Izquierda	WILD-TYPE	1.28	0.33
	NO WT	1.36	0.25
IP Braquial Derecha	WILD-TYPE	3.72	1.3
	NO WT	3.94	1.1
IP Braquial Izquierda	WILD-TYPE	3.56	1.27
	NO WT	3.34	0.99
IR Carótida derecha	WILD-TYPE	0.68	0.1
	NO WT	0.74	0.1
IR Carótida Izquierda	WILD-TYPE	0.68	0.1
	NO WT	0.69	0.0
IR Braquial Derecha	WILD-TYPE	0.92	0.1
	NO WT	0.93	0.1
IR Braquial Izquierda	WILD-TYPE	0.92	0.1
	NO WT	0.91	0.1

T Student < 0.05 *. IMT grosor íntima media, IP índice de pulsatilidad, IR índice de resistencia, PSAP presión sistólica de la arteria pulmonar.

En pacientes con esclerosis sistémica el IMT es más elevado que lo esperado en la población general. En este estudio 57 % de nuestras pacientes con esclerodermia tuvieron aumento del IMT carotídeo medido por Doppler. El 15 % de ellas tuvieron evidencia de una placa de aterosclerosis. Encontramos que a pesar de haber mayor frecuencia de hipertrigliceridemia en el grupo de pacientes con la forma limitada de la enfermedad y mayor estado inflamatorio en la forma difusa, el IMT, el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia fueron similares entre las dos variedades de la enfermedad. La variante alélica NWT del gen G894T en cambio, se asoció a mayor IMT de la carótida derecha y por lo tanto a aterosclerosis. Por el contrario, la variante NWT del gen T-786C se asoció significativamente a menor IMT en la carótida izquierda, sugiriendo un papel protector en aterosclerosis, concordando con lo propuesto en un reciente metaanálisis donde el riesgo de infarto cerebral fue significativamente menor en modelos genéticos NWT en afroamericanos y caucásicos.¹⁴ El conjunto de variantes alélicas NWT del gen G894T se asoció también a mayor índice de resistencia en la arteria braquial derecha, lo cual sugiere mayor rigidez arterial y probablemente riesgo de vasculopatía, aterosclerosis y calcificación vascular.^{15,16} El IMT de los vasos izquierdos fue mayor que el de los derechos, pero esto no fue estadísticamente significativo. Sin embargo, el índice de pulsatilidad en la carótida y braquial derechas si fue significativamente más alto al compararlo con el lado izquierdo, lo que podría estar en relacionado con el hecho de que casi todos nuestros pacientes son diestros, más que a estenosis.¹⁷ Las alteraciones vasculares destacan en esclerosis sistémica, principalmente por daño microvascular, en el sistema capilar y arteriolas que lleva a disminución del flujo sanguíneo y a la consiguiente isquemia de tejidos. En contraste con la alteración microvascular, los efectos de la aterosclerosis y el daño a los vasos sanguíneos han recibido menor atención. De acuerdo con la clasificación de Brewster para la enfermedad vascular periférica, la aterosclerosis se divide en 4 categorías: la tipo 1 y la tipo 2 que comprenden la afección de los grandes vasos centrales (desde la aorta a los vasos del extremo proximal de la rodilla y los codos); la tipo 3 incluye vasculopatías en ambos extremos proximal y distal, la tipo 4 solo involucra vasos distales de las rodillas y los codos; de acuerdo con esta clasificación, las alteraciones vasculares en la ES consisten principalmente en la tipo 3 y 4, pero también se presenta deterioro de los vasos de las extremidades superiores, sitio no típico para el desarrollo de aterosclerosis.^{2,18} De acuerdo con el metaanálisis realizado por Au *et al.*,¹ la afección macrovascular y la prevalencia de aterosclerosis están claramente incrementadas en las arterias carótidas,

coronarias, cerebrovascular, renal y en el sistema vascular periférico en pacientes con ES comparado con la población sin la enfermedad.

El grosor de la carótida ha sido variable según la población incluida. Entre ellos, el IMT de la carótida común de 12 pacientes griegos con esclerodermia difusa fue 0.83 ± 0.3 mm frente a 0.46 ± 0.2 mm de su población general.⁵ El IMT carotídeo en 35 pacientes italianos con esclerosis sistémica fue 0.93 ± 0.29 mm frente a 0.77 ± 0.13 mm en controles.⁴ Similar a un segundo estudio en 66 italianos con esclerodermia, donde el IMT fue 0.90 ± 0.037 mm comparado con sus controles 0.69 ± 0.013 mm. En 44 israelíes con esclerodermia, el IMT > 0.9 mm fue significativamente mayor en los pacientes con esclerosis sistémica que en controles (43 frente a 28 %).⁶ En nuestra población de estudio encontramos un incremento en grosor íntima-media carotídeo en promedio arriba de 1.15 mm bilateral, más alto que lo encontrado en todas las poblaciones antes mencionadas.^{1,18} Aunque es una debilidad de nuestro estudio el no haber incluido controles, en estudios realizados en mexicanos de 35 a 64 años, el máximo IMT se espera en 0.76 mm para hombres y 0.71 mm para mujeres.¹⁹ De igual manera, la literatura ha considerado anormal un IMT ≥ 0.65 mm para arterias de mediano calibre en extremidades superiores;²⁰ nosotros encontramos en ambas arterias braquiales el IMT promedio arriba de 0.67 mm, asociado a incremento en el índice de resistencia para ambos brazos en pacientes con ES. En estudios previos se ha observado enfermedad vascular de extremidades superiores trascendiendo a vasos de mayor calibre que los involucrados en el fenómeno de Raynaud, que caracteriza a la enfermedad.¹³ Otro de los datos obtenidos en el estudio mediante ultrasonido Doppler es el IP, el cual normalmente va disminuyendo desde los vasos arteriales proximales hacia los distales, por lo que este índice es mayor en la región braquial de ambos lados con respecto a las arterias carótidas, sugiriendo incremento en las resistencias periféricas de las pacientes con ES.¹⁵

Las enfermedades autoinmunes como la esclerodermia han sido asociadas a alta morbimortalidad por enfermedad cardiovascular y aterosclerosis acelerada, donde los medicamentos como los corticosteroides pueden agravarla. La enfermedad subclínica avanzada debe ser identificada y ser un blanco terapéutico a fin de limitar las complicaciones cerebrovascular y coronaria.¹³ Nosotros encontramos la enfermedad avanzada en 15 % de nuestras pacientes, en quienes observamos placas de ateroma carotídeo, una con ulceración y flujo turbulento; sin embargo, estas alteraciones no se encontraron en los brazos.

No encontramos correlación lineal entre las arterias braquial y carotídea, esto significa que no necesariamente las pacientes que tengan incremento del IMT

braquial tendrán alteración en el IMT carotídeo, ya que pueden tener individualmente alteración braquial y/o carotídeo. Sin embargo, si se encuentran valores anormales en una arteria braquial, se obtendrá muy seguramente alteración del lado contralateral, esto aplica también en localización carotídea. Otro aspecto importante de este estudio es que cuando encontramos un IMT braquial mayor a 0.67 mm encontramos también hipertensión arterial pulmonar evaluada por ecocardiografía, causa importante de mortalidad en esta población y que deberá corroborarse por cateterismo cardíaco. Otro aspecto importante a destacar es que existió correlación con factores de riesgo cardiovascular clásicos con la presencia de un IMT carotídeo alterado, principalmente para las cifras elevadas de colesterol total y colesterol LDL, sin embargo en el análisis de regresión logística no encontramos incremento en el riesgo de presentar IMT anormal, como ya lo han reportado otros estudios.¹⁷

Para este estudio, intencionadamente incluimos a pacientes que tenían análisis genético para las variantes alélicas de eNOS en esclerodermia y de los cuales casi la mitad tenían las variantes NWT a fin de poder compararlas, dado que la prevalencia real es mucho menor. En la evaluación de los polimorfismos de la eNOS G894T y T-786C en los grupos NWT y WT, se encontró que existe mayor IMT en el grupo NWT para eNOS G894T de manera muy importante en la carótida derecha y en el índice de resistencia braquial derecho, sugiriendo que la expresión de las variantes alélicas del gen G894T está claramente asociada a mayor daño macrovascular en pacientes con ES. El IP también fue más alto en el grupo NWT del gen G894T, pero no alcanzó significancia estadística dado que, en general, todas las pacientes presentaron un IP anormalmente elevado, indicando rigidez arterial posiblemente por vasculopatía, lo cual requiere mayor estudio. No existen estudios previos sobre el gen T-786C que pareciera tener efecto protector al respecto en esta enfermedad, por lo que será necesario ampliar la muestra para poder realizar un análisis multivariado que identifique si es un factor de riesgo independiente de los ya conocidos y cuál es el grado de riesgo conferido. No obstante, un metaanálisis ha dejado claro que la presencia de las variantes alélicas no wild type del gen G894T en asiáticos, incrementa el riesgo de infarto de miocardio.²¹

La relevancia clínica de este estudio es sustentar que en la población mexicana con ES se encuentra afección macrovascular traducida como aterosclerosis carotídea y mayor rigidez arterial braquial, lo cual podría estar asociado a mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular e hipertensión pulmonar. Estos datos nos demandan la necesidad de intervención dietética y farmacológica para revertir la progresión ace-

lerada de aterosclerosis, el pronóstico y la sobrevivencia de pacientes con esclerosis sistémica.

Conclusiones

La edad del paciente con ES está en directa correlación al IMT carotídeo y el incremento en el IMT carotídeo se asocia con la presencia de la variante alélica no Wild Type del gen G894. El incremento anormal del IMT a nivel carotídeo, considerado marcador subrogado de aterosclerosis y factor de riesgo inde-

pendiente de enfermedad cardiovascular, sugiere la presencia de aterosclerosis acelerada en pacientes con esclerodermia.

El presente estudio fue financiado por el Fondo de Investigación en salud en el IMSS, registrado con el número FIS/IMSS/PROTMD11/1001.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Au K. Atherosclerosis in Systemic Sclerosis. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheum* 2011;63, 2078-2090
2. Nussinovitch U. Atherosclerosis and macrovascular involvement in systemic sclerosis: Myth or reality. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 259-266
3. Verma S, Devaraj S, Jialal I. et al; Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation* 2006; 113: 2135-50.
4. Bartoli F, Blagojevic J, Bacci M, et al. Flowmediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1108: 283-90.
5. Lekakis J, Mavrikakis M, Papamichael C, et al. Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Am Heart J* 1998;136:905-12.
6. Sherer Y, Cerinic MM, Bartoli F, et al. Early atherosclerosis and autoantibodies to heat-shock proteins and oxidized LDL in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1108:259-67
7. Kaloudi O, Basta G, Perfetto F, et al. Circulating levels of Nepsilon-(carboxymethyl)lysine are increased in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:412-416.
8. Man A, Zhu Y, Zhang Y, et al; The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;0:1-6. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202007
9. Mohamed RH, Nassef AA. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis.* 2010;13:61-67.
10. Sardanelli F, Iozzelli A, Cotticelli B, et al. White matter hyperintensities on brain magnetic resonance in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:777-9.
11. Cruz-Dominguez M.P., Martínez-Godínez M.A., Vera-Lastra O, et al. Genetic polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and dermic expression of eNOS/iNOS in mexican patients with systemic sclerosis. A preliminary report. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 651.
12. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol.* 1999;26:2159-67
13. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Circulation* 2005; 112:3337-3347
14. Liu R, Geng P, Ma M, et al. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (T-786C) and ischemic stroke susceptibility: a meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2014;124:642-51.
15. Ngian GS, Sahhar J, Wicks IP, et al. Arterial stiffness is increased in systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with matched controls. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Aug 15. [Epub ahead of print].
16. Tsao CW, Pencina KM, Massaro JM, et al. Cross-Sectional Relations of Arterial Stiffness, Pressure Pulsatility, Wave Reflection, and Arterial Calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 28. pii: AT-VBAHA.114.303916. [Epub ahead of print]
17. Jahromi AS, Cinà CS, Liu Y. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and metaanalysis. *J Vasc Surg.* 2005;41:962-72
18. Man A, Zhu Y, Zhang Y, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1188-93.
19. Wei M, Gonzalez C, Haffner SM, et al. Ultrasonographically assessed maximum carotid artery wall thickness in Mexico City residents and Mexican Americans living in San Antonio, Texas. Association with diabetes and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1388-92.
20. Park J. H, Sung Y.-K, Bae S.-C, et al; Ulnar artery vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2009;29:1081-1086.
21. Luo JQ, Wen JG, Zhou HH, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and myocardial infarction: a meta-analysis of 34 studies involving 21,068 subjects. *PLoS One.* 2014; 9:e87196.