

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

“ALTERACIONES DE LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO MEDIDA POR
GLOBAL STRAIN LONGIDUTINAL CON ECOCARDIOGRAMA 2D SPECKLE
TRACKING EN COMPARACIÓN CON CONTROLES SANOS”



TESIS



PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

PRESENTA:

DR. JOSÉ DE JESÚS EDUARDO GÓMEZ BAÑUELOS.

ASESORES

Dra. Gabriela Medina García.

Dr. Luis Javier Jara Quezada.

Dr. Erick Calderón Aranda.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MÉXICO, D.F.
2011

DR. JESÚS ARENAS OSUNA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

DR. MIGUEL ÁNGEL SAAVEDRA SALINAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO CLÍNICO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

DR. JOSÉ DE JESÚS EDUARDO GÓMEZ BAÑUELOS
RESIDENTE DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

Número de Registro en el comité local de investigación: R-2011-3501-20

ÍNDICE

I. TÍTULO

II. FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

III. ÍNDICE

IV. RESUMEN.....4

V. ABSTRACT.....6

VI. ANTECEDENTES.....7

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....14

VIII. RESULTADOS.....16

IX. DISCUSIÓN.....21

X. CONCLUSIONES.....23

XI. BIBLIOGRAFÍA.....24

RESUMEN

Alteraciones de la contractilidad miocárdica en pacientes con Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario medida por global strain longitudinal con ecocardiograma 2D speckle tracking.

Objetivo: Estimar las alteraciones de la contractilidad miocárdica en pacientes con Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario (SAAFp) medida por global strain longitudinal con ecocardiograma 2D speckle tracking en comparación con controles sanos.

Material y métodos: Se reclutaron pacientes con SAAFp mayores de 16 años, sin signos y síntomas de enfermedad cardíaca y controles sanos pareados por edad y género. Los datos demográficos, clínicos, factores de riesgo cardiovascular y el perfil inmunológico fueron registrados. Se realizó ecocardiograma 2D para medir alteraciones estructurales y fracción de eyección ventricular. Se tomaron vistas ecocardiográficas de 2,3 y 4 cámaras para medir con speckle tracking, la deformación miocárdica longitudinal (strain) segmentaria y global.

Resultados: Se analizaron 38 pacientes y 21 controles. La edad promedio fue 46.7 ± 10 y 42 ± 7 $p > 0.05$. Hubo mayor frecuencia de obesidad (50% $p = 0.012$) y dislipidemia (44.73% $p = 0.001$) en el grupo de pacientes. La frecuencia de otros factores de riesgo fue similar entre los grupos. La fracción de eyección ventricular fue normal en los pacientes. En los pacientes el strain miocárdico fue menor en los segmentos apicales (S13, S14, S16, S17), vista de 2 cámaras y en el global strain longitudinal promedio ($p < 0.05$).

Conclusiones: Los pacientes con SAAFp asintomáticos cardiovasculares tienen valores de strain miocárdico menores que los controles sanos que pudieran ser debidos a alteraciones en la microcirculación coronaria. El global strain longitudinal puede ser usado para el diagnóstico de disfunción miocárdica en este grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO, ECOCARDIOGRAFÍA, GLOBAL STRAIN LONGITUDINAL, STRAIN IMAGING, SPECKLE TRACKING.

ABSTRACT**Altered myocardial contractility in patients with primary antiphospholipid syndrome evaluated by global longitudinal strain using 2D echocardiogram speckle tracking imaging.**

Objective: To measure myocardial contractility in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS) using global longitudinal strain by 2D echocardiogram speckle tracking imaging in comparison with healthy controls.

Patients and methods: Patients with primary antiphospholipid syndrome older than 16 years of age, without signs and symptoms of heart disease were recruited and matched with healthy controls by age and gender. Demographic, clinical data, cardiovascular risk factors and antibody profile were recorded. Standard transthoracic evaluation was done, valves and myocardium were assessed, ventricular ejection fraction was measured. Images from the two, three and four chambers views were recorded and analyzed with speckle tracking and strain imaging. Segmentary and global longitudinal strain were determined.

Results: Thirty-eight patients and 21 controls were included. Average age was 46.7 \pm 10 and 42 \pm 7 p>0.05. The prevalence of obesity (50% p=0.012) and dyslipidemia (44.73% p=0.001) was higher in the patients group. The frequency of other risk factors was similar between groups. Ventricular ejection fraction was normal. In the patients group myocardial strain was lower in apical segments (S13, S14, S16, S17), in two chambers view and in the average global longitudinal strain (p<0.05) in comparison with controls.

Conclusions: Patients with PAPS without signs and symptoms of heart disease have lower values of myocardial strain than controls probably due to coronary microcirculation

abnormalities. Global longitudinal strain has a potential value in the assessment of myocardial dysfunction in such patients.

KEYWORDS: PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME, ECHOCARDIOGRAPHY, SPECKLE TRACKING, STRAIN IMAGING, GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN.

Antecedentes Científicos

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por trombosis arterial o venosa recurrente y/o morbilidad obstétrica en presencia de títulos elevados de anticuerpos antifosfolípido (aPL) de forma persistente (1). Estos anticuerpos están dirigidos hacia proteínas plasmáticas con afinidad alta contra los fosfolípidos aniónicos, los que tienen mayor relevancia clínica son los dirigidos contra la proteína β 2-Glucoproteína I (β 2GPI) (2). La familia de los aPL incluye también anticuerpos dirigidos contra las cardiolipinas (aCL), Anticoagulante Lúpico (AL), anti-Protrombina y anti-oxLDL (3).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son secundarias al estado de hipercoagulabilidad ocasionado por la interacción de los aPL con proteínas que participan en la regulación de la hemostasia. Esta interacción genera un desequilibrio entre mecanismos antitrombóticos, protrombótico y fibrinolíticos naturales mediada por la interacción con la proteína C activada, proteína S, antitrombina, inhibidor del Factor tisular, activación del factor X, interacción con antiplasmina y aumento en la producción de protrombina (2-4). Estos auto-anticuerpos también participan en la activación de la célula endotelial favoreciendo la inducción de factor tisular, incremento en las moléculas de adhesión e inhibición en la síntesis de prostaciclina (3,4). Además de la morbilidad obstétrica y de las manifestaciones trombóticas en su espectro clínico se incluyen manifestaciones cutáneas, cardiovasculares, renales, hematológicas y del sistema nervioso central (5).

Las manifestaciones cardíacas en Síndrome de Anticuerpos antifosfolípido incluyen anomalías valvulares (engrosamiento y vegetaciones valvulares), enfermedad

arterial oclusiva (aterosclerosis e infartos miocárdicos), trombos intracardiacos, hipertensión pulmonar, miocardiopatía difusa (disfunción sistólica, disfunción diastólica) y afección pericárdica (6,7).

La lesión cardiovascular más frecuente es la enfermedad valvular, que afecta principalmente a la válvula mitral que puede encontrarse hasta en 82% de los pacientes mediante ecocardiograma transesofágico (8). Las lesiones valvulares pueden ocasionar insuficiencia o estenosis que es clínicamente relevante en 3% de los casos. Los títulos altos de aCL IgG se han relacionado con una mayor frecuencia de insuficiencia valvular moderada a severa (9).

La aterosclerosis acelerada es una de las manifestaciones principales del síndrome de SAAF primario esto se ha demostrado en modelos murinos LDL-receptor knockout ya que la inducción de aCL mediante cardiolipina humana acelera el proceso de aterosclerosis. Otros mecanismos relacionados son la reacción cruzada entre oxLDL y los anticuerpos anti- β 2GPI; la presencia de β 2GPI y linfocitos CD4+ en las placas ateroscleróticas. Por lo tanto, existe evidencia a nivel experimental de que la respuesta inmunológica celular y humoral de los pacientes con SAAF además de tener propiedades protrombóticas tiene propiedades proaterogénicas. Los autoanticuerpos contra la anti- β 2-GPI/Oxlig1, Anti- β 2-GPI, anti-fosfatidilserina tienen una fuerte asociación con los eventos arteriales (10). Así mismo, existe evidencia clínica del proceso de aterosclerosis acelerada en los pacientes con SAAF. Shortell et. al. (11) encontró 19 pacientes mujeres jóvenes no fumadoras con SAAF entre 1078 pacientes con aterosclerosis. También se encontró una prevalencia de aterosclerosis subclínica de 15% en los pacientes con SAAF primario en comparación con 9% entre los pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES) y 3% de los controles

sanos(11). Medina G et al (12) reportó incremento en el índice íntima media (IMT) de la carótida con disminución del diámetro del lumen en pacientes con SAAF y Ames et al (13,14). encontraron una relación directa entre los títulos de aCL y el IMT.

Se ha descrito la presentación del SAAF asociado como insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a disfunción miocárdica, demostrada con ecocardiograma transtorácico, sin embargo esta asociación no ha sido constante. (6,7).

La afección miocárdica en el SAAF se caracteriza por una miocardiopatía difusa que puede existir en ausencia de enfermedad valvular o coronaria (7). Las consecuencias principales de la miocardiopatía por SAAF, son la disfunción ventricular sistólica y/o diastólica, que inicialmente son subclínicas por lo que generalmente no se realiza su detección temprana (15). Esta lesión miocárdica en su evolución puede llegar a ser grave y mortal. En un reporte de autopsia de un paciente de 33 años con diagnóstico de SAAF primario, que murió por insuficiencia cardíaca, se encontró cardiomegalia con hipertrofia del ventrículo izquierdo y trombosis de las arteriolas intramiocárdicas, sin evidencia de vasculitis, asociadas a múltiples zonas de microinfarto, este hallazgo también se encontró en las arteriolas cerebrales y renales (16). El Ecocardiograma 2D ha sido del medio de detección más utilizado para evaluar la disfunción ventricular en pacientes con SAAF (14-19). Tektodinou et. al. (15), encontró disfunción diastólica del ventrículo derecho en pacientes con SAAF primario y SAAF asociado a LES. La edad, mayor duración de la enfermedad, la presencia de hipertensión arterial pulmonar y los títulos más altos de aCL IgG se relacionaron con alteración en el tiempo de desaceleración (DT), tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo y el Índice E/A. En una serie de casos más reciente, que incluyó 74 pacientes entre los que se incluyeron 23 pacientes con LES, 18 pacientes con LES con aPL, 20 pacientes con LES y SAAF asociado y 13 pacientes con

SAAF primario sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca se encontró que la presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo fue más frecuente y severa en los pacientes con LES en comparación con los pacientes con SAAF primario, sin embargo la presencia de disfunción diastólica del ventrículo derecho e izquierdo fue más frecuente entre los pacientes con SAAF primario (17). En el estudio clínico realizado por Farzaneh et al. que incluyó pacientes con LES y SAAF asociado en comparación con pacientes con LES, no se demostró diferencia en la frecuencia de alteraciones estructurales y funcionales del ventrículo izquierdo mediante ecocardiograma transtorácico (18).

La disfunción sistólica asintomática, en la que se incluyen pacientes con FEVI menor a 45%, sin sintomatología asociada, tiene una prevalencia de 0.9%-12 en la población general, los grupos de mayor riesgo son los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, mayores de 45 años, cardiopatía isquémica) y valvulopatías (20).

Los medios de diagnóstico más utilizados para el estudio de la disfunción sistólica son los no invasivos, que son ventriculografía con radionúclidos, tomografía por emisión de fotón simple (SPECT), resonancia magnética, ecocardiograma 2D y 3D, Doppler Tisular y la medición de la deformabilidad de la pared cardíaca (Strain) (20). Los métodos no invasivos con mayor precisión para la medición de la FEVI son la resonancia magnética y la ventriculografía por radionúclidos, estas técnicas tienen poca disponibilidad en los medios hospitalarios y pobre aplicación en pacientes con arritmias cardíacas (20). El Ecocardiograma 2D tiene una gran variabilidad interobservador que se ha reportado entre el 10 y 30%. (18).

El análisis de la deformación (Strain) de la pared del miocardio es un método sensible y específico para la evaluación de la función del ventrículo izquierdo tanto en

modelos animales y su aplicación clínica se ha demostrado en pacientes con miocardiopatía hipertrófica, valvulopatías y miocardiopatía isquémica (22-26). Este método consiste en la medición del grado de deformación (elongación o acortamiento) de la pared miocárdica durante las fases del ciclo cardíaco y permite la evaluación de las propiedades de la contracción miocárdica (contracción, acortamiento y rotación) (20-24). El strain se expresa como el cambio fraccional o porcentual a partir de la dimensión original del miocardio, en números positivos para representar la relajación y negativos expresar para la contracción (22,23). La medición de la deformación del miocardio refleja la función contráctil de las fibras musculares longitudinales del miocardio y tiene buena correlación con la determinación de parámetros invasivos de la función sistólica del ventrículo izquierdo no dependientes de carga como la relación presión-volumen al final de la sístole (E_{max} , $r=0.94$) e índice dP/dt ($r=0.82$) (19).

Los datos que son requeridos para su cálculo pueden ser obtenidos de forma invasiva, doppler tisular, speckle tracking y resonancia magnética, (19-21). Las dos últimas técnicas son las preferidas porque no son invasivas, su disponibilidad, precisión y permiten realizar la evaluación en tiempo real (23,24). La medición con doppler tisular tiene grandes limitaciones ya que es operador dependiente y modificada de acuerdo al ángulo del transductor y solo puede evaluar la contractilidad longitudinal y radial. La técnica speckle tracking consiste en la medición del grado de deformación de la pared del miocardio mediante el uso de un software que se encarga de la localización de zonas con un patrón ultrasonográfico característico (speckle) y su seguimiento (tracking) en las secuencias de cine del ciclo cardíaco, de esta manera genera vectores de movimiento necesarios para el cálculo de la deformación miocárdica (24-26). Esta técnica permite el análisis de la contractilidad del miocardio de forma regional y global del miocardio. Se ha

aplicado en la evaluación de cardiopatía isquémica, terapia de re-sincronización, diagnóstico de amiloidosis cardíaca (26). El Global Strain Longitudinal (GSL) corresponde al promedio obtenido de la medición de la deformabilidad de 17 segmentos localizados en las regiones basal, medio y apical de la pared del ventrículo izquierdo utilizando un algoritmo automatizado para la adquisición de imágenes (AFI, Automated function imaging), los valores obtenidos son graficados en tiempo real mediante un espectro de colores que va de azul a rojo (Figura 1) que representan el grado de alargamiento o elongación y de acortamiento o contracción, respectivamente. El resultado final se reporta en un gráfico polar llamado Bull's eye (Figura 2) (27,28).

Este método tiene la capacidad de detectar alteraciones en pacientes con factores de riesgo cardiovascular asintomáticos antes de que éstas sean detectables por ultrasonografía convencional (28-31).

La precisión de este método fue validada por Brown et al. en comparación con Ecocardiograma 2D, 3D y RMI en pacientes con cardiopatía isquémica. El GSL tuvo buena correlación con la Fracción de eyección medida por MRI, ($r=-0.69$, $p< 0.001$), comparable con el Ecocardiograma 3D ($r=0.80$, $p< 0.0001$) y mejor que el Eco 2D ($r=0.58$, $p<0.001$). El GSL tuvo una sensibilidad de 92% y especificidad de 89% para detectar disfunción subclínica del ventrículo izquierdo en pacientes post-Infarto (29). Arnold et. al. (30), encontró en pacientes con diabetes mellitus, sin sintomatología cardiovascular y Ecocardiograma 2D normal, disminución significativa del GSL ($-18.3\% \pm 2.2$ vs 19.9 ± 1.9 , $p < 0.001$) y strain rate sistólico (-0.99 ± 0.17 vs -1.07 ± 0.13 , $p= 0.009$) en comparación con controles sanos. Buss et al. 2010, encontró en 67 pacientes con LES disminución significativa del GSL en comparación con controles sanos ($15.1 \pm 2.2\%$ vs

19.7% +/-1.9, p menor a 0.05). La disminución de la contractilidad fue mayor en pacientes con actividad grave de la enfermedad (SLEDAI mayor a 10) (31).

Por lo anterior se considera al ecocardiograma 2D speckle tracking una técnica sensible para la detección de las alteraciones subclínicas de la contractilidad miocárdica en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y a las alteraciones del strain como un marcador de isquemia miocárdica subclínica que es frecuente en pacientes con SAAFp como se ha descrito en estudios que evalúan la perfusión miocárdica por IRM y PET (32), por lo que propusimos el siguiente estudio.

FIGURA 1.

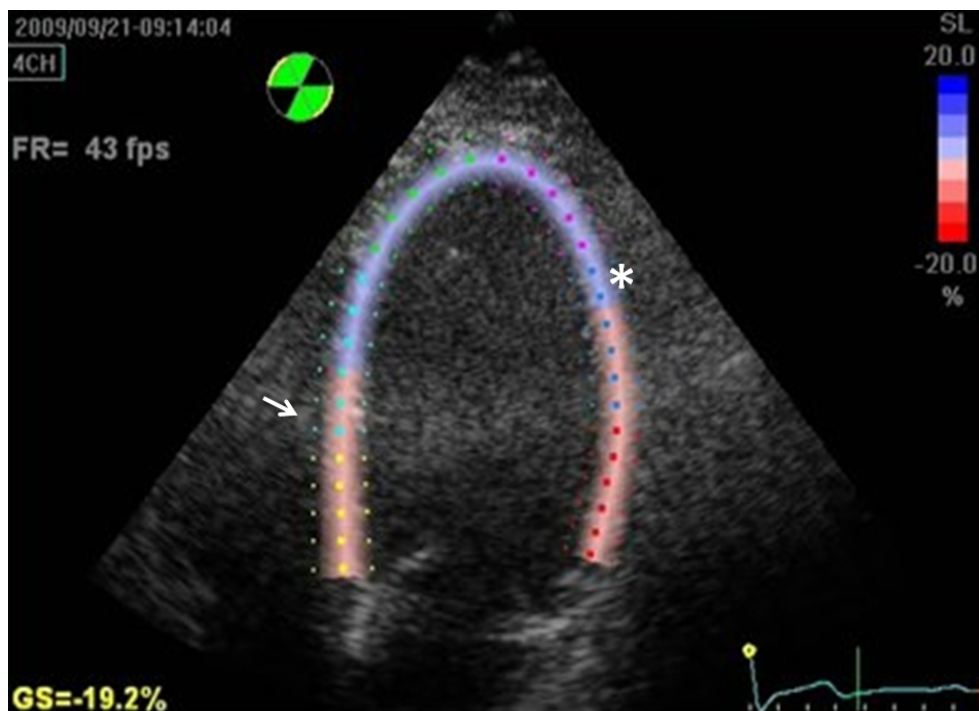


Imagen obtenida de una secuencia de cine de la vista ecocardiográfica de 4 cámaras después de la activación del software AFI y speckle tracking imaging. Las regiones del miocardio que son rastreadas durante la secuencia están señalados por tres puntos que

inician en el borde del endocardio y se extienden por la pared miocárdica (Flecha blanca). El grado de deformación está representado en la figura por el espectro de colores que va de azul a rojo (*). El reporte del strain longitudinal se encuentra en la esquina inferior izquierda.

FIGURA 2



Reporte de strain longitudinal distribuido por segmentos de acuerdo a su localización en la pared miocárdica en forma de gráfico polar o Bull's eye.

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo. El objetivo de nuestro estudio fue estimar las alteraciones de la contractilidad miocárdica en pacientes con SAAF primario medida por GSL con ecocardiograma 2D speckle tracking en comparación con controles sanos.

Diseño del estudio: Observacional, transversal analítico.

Selección y reclutamiento de pacientes: Se reclutaron pacientes con diagnóstico de SAAF primario de acuerdo a los criterios de diagnóstico de Sidney (2006) que acudieron a la consulta externa del departamento de reumatología del HE de CMNR y a personas sanas pareadas por edad y género, seleccionadas del personal médico, enfermería y administrativo de HE de CMNR. Todos los participantes firmaron el consentimiento bajo información para participar en el estudio. Los pacientes cumplieron los criterios de selección: a) Edad: mayores de 16 años. b) Género: masculino o femenino. c) Sin diagnóstico previo ni signos ni síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva grado III o IV de la NYHA o enfermedad arterial coronaria. Los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo descontrolados, embarazo y sin buena ventana acústica para realizar el estudio fueron excluidos.

Registro de la información. Se registraron datos demográficos, antecedentes médicos, tiempo de diagnóstico, características clínicas, pruebas de función tiroidea (TSH y T4 libre), colesterol, triglicéridos, hemoglobina, pruebas de coagulación, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico los cuales fueron obtenidos del expediente clínico.

Exploración ecocardiográfica. A los grupos de estudio un experto en ecocardiografía, les realizó un ecocardiograma 2D con el equipo de ultrasonografía M3S probe, Vivid 7, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA, en posición de decúbito lateral

izquierdo. Se registró la presencia de lesiones valvulares, se midió la presión arterial pulmonar, diámetros sistólico y diastólico finales del ventrículo izquierdo y se calculó la FEVI por el método de Teicholz.

Análisis y medición de GSL. Se obtuvieron las imágenes de tres ciclos cardíacos en las vistas de 2, 3 y 4 cámaras del ventrículo izquierdo (VI), fueron guardados de forma digital para realizar el análisis Off-Line de la información mediante el software Echopac PC, ver. 6.0, GE Healthcare. Se aplicó la función AFI y el algoritmo speckle tracking. Se realizó la medición de la deformación miocárdica (Strain) en 17 segmentos del VI. Se obtuvo el valor promedio de la contractilidad miocárdica agrupando los segmentos por vistas ecocardiográficas y de acuerdo a su distribución en la base, porción media y apical del VI. Al final se calculó el Global Strain Longitudinal promedio (GSLavg) al sumar el promedio del strain de cada vista ecocardiográfica.

Análisis estadístico. Se calculó un número de 32 pacientes para obtener un alfa de 0.05% y un poder del 80%. El grupo de pacientes fue dividido en dos de acuerdo al tiempo de evolución 1) Grupo A, pacientes con menos de 5 años de evolución, 2) Grupo B, pacientes con más de 5 años de evolución. Se realizó la comparación de las características clínicas, demográficas, ecocardiográficas, Strain segmentario, GSL por vistas y GSLavg entre los grupos de estudio. Se realizó el cálculo de las medidas de tendencia central y se utilizaron las pruebas de χ^2 , t de Student y U de Mann-Whitney de acuerdo al tipo de variable. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS v. 17.0. Microsoft Excel 2007.

RESULTADOS

Se reclutaron 42 pacientes con SAAFp, 4 fueron excluidos por tener una mala ventana ecocardiográfica que no permitió obtener imágenes de buena calidad para el análisis final. Se incluyeron 38 pacientes en el análisis de los datos. Se reclutaron 22 controles sanos, se excluyó a uno por mala ventana ecocardiográfica. Se incluyeron 21 controles en el análisis final. Los datos demográficos y las características clínicas se describen en el cuadro 1.

Cuadro No. 1. Características clínicas y demográficas.

	SAAFp	Controles	P
Total, n(%)	38 (100)	21 (100)	
Edad, X(DE)	46.7(10.29)	42(7.2)	0.64 ⁺
Género			
Hombre, n(%)	6(15.78)	4(19.04)	0.598 [*]
Mujer, n(%)	32(84.21)	17(80.95)	
Peso, kg x(DE)	70.56(10.51)	60.73 (18.69)	0.012 ⁺
IMC, kg/m2(DE)	34.30(10.76)	26.13(3.11)	0.001 ⁺
Obesidad, n(%)	19 (50)	2(9.52)	0.002 [*]
Tiempo de Evolución	13.06(6.69)	N/A	-
Eventos trombóticos, n(%)		N/A	.
Arterial periférico	15(39.47)		
Venosos	28(73.68)		
TEP	13(34.21)		
EVC, n(%)	13(34.21)	0	N/A
IAM, n(%)	1(2.63)	0	N/A
HTA, n(%)	4(10.52)	3(14.28)	0.484 [*]
DM, n(%)	3(7.89)	0	N/A
Tabaquismo, n(%)	5(3.15)	0	N/A
Dislipidemia, n(%)	17(44.73)	1(4.76)	0.001 [*]
Hipotiroidismo, n(%)	6 (15.78)	0	0.061 [*]
Abortos	13(34.21)	N/A	.
Ac. Anticardiolipina		N/A	.
IgG, n(%)	18(47.36)		
IgM, n(%)	17(44.73)		
AL, n(%)	21(55.26)		

⁺ Prueba t de Student; ^{*} Prueba de X². **Abreviaturas:** SAAFp, síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario, X, promedio; DE, Desviación estándar; IMC, Índice de masa corporal; n, número; EVC, evento vascular cerebral; IAM, infarto agudo al miocardio; HTA, hipertensión arterial sistémica; DM, diabetes mellitus; Ac, anticuerpos; AL, anticoagulante lúpico.

Se encontró una mayor frecuencia de obesidad (50% vs 9.52%, p<0.001) y dislipidemia (44.73 vs 4.76, p=0.006), en el grupo de pacientes en comparación con el

grupo control, no se encontraron diferencias en otras variables de confusión. El tiempo de evolución promedio de los pacientes fue de 13 años. Se encontró una frecuencia de trombosis venosa profunda de 73%, tromboembolia pulmonar en 34%, arterial periférica de 39%, evento vascular cerebral 34% y 1 paciente con infarto agudo al miocárdio.

Cuadro 2. Hallazgos del Ecocardiograma 2D convencional

	SAAFp (38)	Controles (21)	<i>p</i>
FEVI, x(%)	66.89(6.91)	68.76(5.90)	0.280 ⁺
Disfunción diastólica, n(%)			
Grado I	4(10.52)	2(9.52)	0.888
Grado 2	2(5.26)	1(4.76)	*
			0.638
Hipertrofia miocárdica, n(%)	1(2.63)	0	-
Insuficiencia Mitral, n(%)			
Leve	20 (52.63)	7(33.33)	0.283
Moderada	1(2.63)	0	*
Severa	1(2.63)	0	0.215
			0.056
Insuficiencia Aórtica, n(%)			
Leve	3(7.89)	1(4.76)	0.567
Moderada	1(2.63)	0	*
Severa	0	0	0.387
			-
Insuficiencia Tricuspídea, n(%)			
Leve	27(71.05)	16(76.19)	0.405
Moderada	2(5.26)	0	*
Severa	0	0	0.682
			-
Esclerosis Valvular, n(%)			
Mitral	21(55.26)	7(33.33)	0.089
Aórtica	23(60.52)	11(52.38)	*
Tricuspídea	1(2.63)	1(4.76)	0.369
			0.589

Abreviaturas: FEVI, *Fracción de eyección ventricular*.

*Prueba de X², ⁺Prueba de t.

Los hallazgos del ecocardiograma 2D convencional se describen el cuadro 2. No se encontró diferencia entre la FEVI promedio de los grupos (66.89% vs 68.76%, *p*=0.280).

Se encontró disfunción diastólica en 6 pacientes (15.78%), grados 1 (4 pacientes) y 2 (2 pacientes) sin significancia estadística en comparación con los controles ($p=0.888$). La frecuencia de insuficiencia valvular leve fue alta, la válvula tricúspide fue la más afectada en ambos grupos (Pacientes 71% vs Controles 76%, $p=0.405$) seguido de la mitral (52.63% vs 33.33%, $p=0.283$). Se encontró insuficiencia valvular moderada en la mitral (N=1, $p=0.215$), tricúspide (N=1, $p=0.682$), aórtica (N=1, $p=0.387$). Solo se reportó insuficiencia grave en un paciente ($p=0.215$). No hubo diferencias entre la frecuencia de esclerosis valvular entre los grupos.

Cuadro 3. Strain longitudinal por segmentos

Segmento	SAAFp		Controles	
	Sesgo	Curtosis	Sesgo	Curtosis
S1	1.176	3.78	-0.125	2.237
S2	0.240	0.223	0.044	-0.077
S3	-0.205	-0.305	0.657	0.614
S4	0.310	-0.172	0.427	0.266
S5	0.366	-0.334	1.196	3.559
S6	-0.693	0.218	-0.989	1.893
S7	0.718	3.009	1.089	1.368
S8	0.685	1.62	-0.723	0.726
S9	-0.315	-0.075	-0.427	-0.325
S10	0.141	-0.424	-0.376	-0.920
S11	0.320	-0.761	1.587	3.869
S12	0.133	0.762	0.323	-0.880
S13	-0.095	-0.808	0.395	0.632
S14	-0.029	-0.192	-0.079	0.778
S15	0.515	0.029	0.778	0.978
S16	-0.259	-0.153	-0.661	-0.115
S17	-0.450	-0.195	-0.099	0.451
GSL3	-0.107	-0.288	0.284	0.756
GSL4	-0.380	-0.640	0.811	1.745
GSL2	-0.192	-0.206	0.374	-0.575
GSLavg	0.383	24.003	0.390	0.277

Abreviaturas: GSL3,2,4 Global strain longitudinal de las vistas de 3,2 y 4 cámaras; GSLavg, Global strain longitudinal promedio.

En el cuadro 3 se reportan el valor de sesgo y curtosis del Global strain longitudinal de los grupos, por vistas y segmentos. Las variables mostraron una distribución no normal, por lo que se calcularon medias, mediana y desviación estándar.

Cuadro 4. Comparación del Strain segmentario.

Segmento	SAAFp		Controles		p ⁺
	x(DE)	Mediana	x(DE)	Mediana	
S1	-17.7(5.61)	-18(-28,-3)	-19.6(3.14)	-20(-27.6,12.0)	0.17 1
S2	-17.39(3.30)	-18(-25,-10)	- 17.85(2.83)	-18(-23,-12)	0.66 7
S3	-18.55(4.54)	-18(-29,-11)	-18.71(5.9)	-20(-28,-4)	0.69 7
S4	-18.89(6.45)	-20(-30,-4)	- 18.23(5.28)	-18(-28,-7)	0.70 9
S5	-19.15(4.9)	-19(-28,-8)	- 17.19(5.97)	-17(-27,1)	0.17 5
S6	-16.89(5.24)	-16(-31,-1)	- 17.47(5.18)	-16(-32,-8)	0.61 1
S7	-18.9(6.23)	-20(-35,-2)	- 20.61(4.21)	-22(-28,-11)	0.14 0
S8	-19.68(3.78)	-20(-28,-9)	- 20.76(2.56)	-20(-27,-11)	0.39 7
S9	-19.63(4.06)	-19.5(-29,-12)	- 20.47(4.57)	-20(-30,-13)	0.53 0
S10	-18(4.94)	-17.5(-27,-7)	- 19.19(3.74)	-18(-26,-13)	0.46 5
S11	-17.31(5.59)	-17.5(-26,-6)	- 17.76(5.04)	-18(-25,-2)	0.73 9
S12	-15.65(5.24)	-16(-29,-2)	- 17.95(4.39)	-18(-24,-9)	0.07 5
S13	-20.65(5)	-21(-31,-12)	- 24.14(3.74)	-25.0(-32,-16)	0.00 6
S14	-20.39(5.04)	-20(-20,-8)	- 22.95(3.57)	-23(-31,-17)	0.03 7
S15	-18.5(6.55)	-19.5(-31,-3)	- 21.57(4.05)	-23(-29,-12)	0.08 4
S16	-18.28(5.31)	-17(-29,-6)	-21(4.46)	-20(-31,-15)	0.04 1
S17	-19.23(5.05)	-19(-31,-10)	- 22.33(3.73)	-22(-31,-15)	0.01 0

⁺Prueba U de Mann-Whitney.

En el cuadro 4 se hace la comparación de los valores de strain por segmentos entre ambos grupos. Se encontraron valores de deformación miocárdica menor en pacientes con SAAFp del segmento 13,14,16 y 17 con significancia estadística: S13 (-20.65+/-5 vs -24.14+/-3.74, p=0.006), S14 (-20.39+/-5.04 vs 22.95+/-3.57, p=0.037), S16 (-18.28+/-5.31 vs -21.57+/-4.46, p=0.041), S17 (-19.23+/-5.05 vs -22.33+/-3.73, p=0.010).

Cuadro 5. Comparación de GSL promedio por vistas ecocardiográficas y segmentos.

GSL	SAAFp		Controles		p ⁺
	X(DE)	Mediana	X(DE)	Mediana	
GSL3	-18.79(4.07)	-18.8(-27.9,- 9.7)	- 20.27(4.07)	-20.3(-24.7,- 14.0)	0.13 9
GSL4	-19.22(3.53)	-19.2(-25.8,- 11.3)	- 20.64(3.19)	-21(-26.2,- 11.9)	0.16 8
GSL2	-18.22(3.63)	-17.6(-26.2,- 11.5)	- 20.35(3.74)	-21.1(-26.7,- 13)	0.03 1
GSLBasal	-18.10(2.99)	-18.8(-24.3,- 11.6)	- 18.41(2.88)	-18.5(-23.8,- 13.6)	0.80 6
GSLMedio	-18.2(2.92)	-18.08(-24,- 12.0)	- 19.46(2.67)	-19.6(-24.3,- 14.6)	0.17 8
GSLApical	-19.41(4.77)	-18.8(-29.6,- 10.0)	- 22.41(3.64)	-22.5(-30.7,- 15.2)	0.01 6
GSLavg	-17.68(7.02)	-13.2(-25.7,- 13.2)	- 20.63(2.45)	-20.7(-26.7,- 13.0)	0.01 5

⁺Prueba U de Mann-Whitney.

En el cuadro 5 se comparan los valores promedios de GSL de los segmentos agrupados por vista ecocardiográfica (Figura 3), en donde GLS3 representa a los segmentos 5,11,16,13,8 y 2; GLS4 a los segmentos 3,9,14,16,12 y 6; GLS2 a los segmentos 4,10,15,13,7 y 1; entre pacientes con SAAFp y controles. En los pacientes con SAAFp se

observan valores menores en GSL2 y GS LAavg en comparación con los controles, con significancia estadística: GS LAvg (-17.68 \pm 7.02 vs -20.63 \pm 2.45, $p=0.023$) y el GSL2 (-18.22 \pm 3.63 vs -20.35 \pm 2.45, $p=0.041$).

Se compararon los valores promedio del strain longitudinal segmentario y global por tiempo de evolución solamente el strain del S2 (Basal anteroseptal) fue menor que en los controles (-28.9 vs 18.08 $p=0.041$). No se encontró diferencia para el resto de los segmentos.

No encontramos diferencias en la comparación por factores de riesgo cardiovascular, cuadro clínico, tipo de trombosis y perfil inmunológico en el grupo de pacientes.

FIGURA 3.

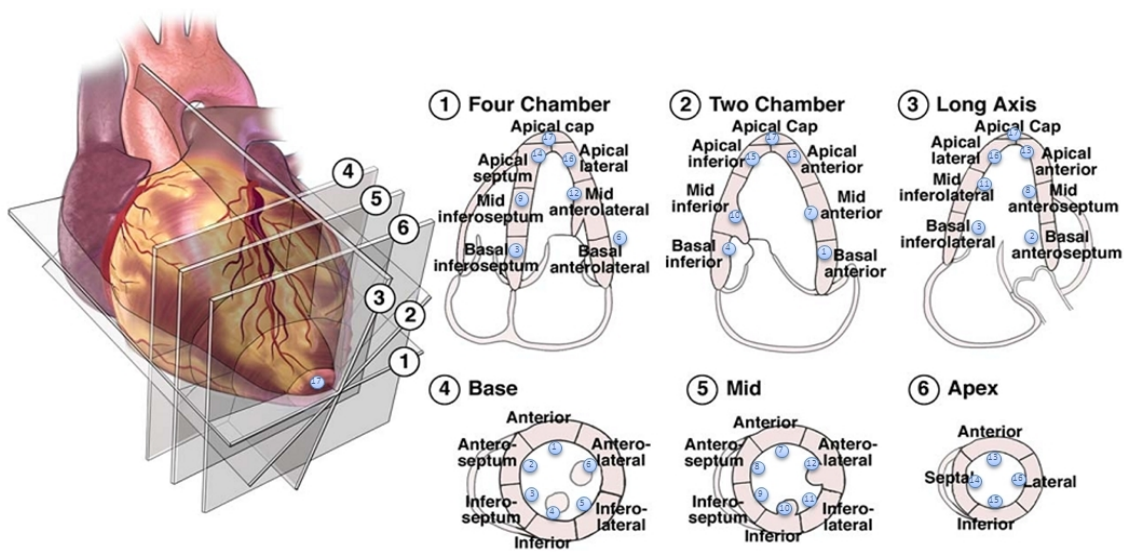


Figura 3. Se muestran los segmentos tomográficos del miocárdio de acuerdo a su numeración y distribución en las vistas ecocardiográficas. Modificado de: Lang R, et al. Recommendations for chamber quantification Eur J Echocardiography, 2006; 7:79-108.

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la función sistólica del ventrículo izquierdo mediante el análisis de la deformación (Strain) del ventrículo izquierdo en pacientes con SAAFp. Se encontró que los pacientes tuvieron una deformación miocárdica longitudinal segmentaria (S13, S14, S16 y S17) y global (GSLavg y GSLapical), disminuida en comparación con los controles.

La prevalencia de alteraciones ecocardiográficas encontradas en nuestros pacientes fue alta. El hallazgo más frecuente fue valvulopatía (86%) que se reportó como leve en 78%, moderada de 10.52% y severa 2.63% que corresponde a la frecuencia previamente reportada de hasta 80%. (6-9). La prevalencia en nuestros pacientes de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo fue baja (15.78%, $p>0.05$) como lo han reportado Tektonidou et al. (15) y Paran D et al. (17) que reportan mayor disfunción diastólica en pacientes con SAAFp lo que no concuerda con nuestros resultados donde no encontramos diferencias en la disfunción diastólica en comparación con los controles sanos. Consideramos que entonces las alteraciones estructurales son muy similares a las reportadas y que esto no influye en nuestros resultados sobre el strain.

Los valores de global strain longitudinal en nuestro estudio tuvieron una distribución no normal, distinto a lo encontrado en el estudio HUNT en personas sanas (35). La prevalencia en este estudio de deformación miocárdica disminuida de acuerdo a los valores reportados en personas sanas por edad y género fue de 39.9% ($p=0.003$) en la vista de 3 cámaras (GSL3), no hubo diferencias estadísticamente significativas para otro segmento. En los pacientes con SAAFp de este estudio los segmentos con menor contractilidad corresponden a la región del ápex (14, 15,16 y 17) y a los segmentos de la vista de 2 cámaras que corresponde a los segmentos de la pared inferior y anterior del

ventrículo izquierdo que reciben la mayor parte de su riego arterial de la coronaria descendente anterior (CDA) (36). Aunque la alteración miocárdica es ocasionada por distintas condiciones que provocan alteraciones neurohormonales y activación de citocinas proinflamatorias, etc. (37). Las causas principales son: enfermedad isquémica coronaria (42.4%), hipertensión arterial (13.9%), enfermedad valvular (9.5%), cardiomiopatía dilatada (7.9%) y desconocida en 14.8% (38). Entre nuestros pacientes la prevalencia de isquemia miocárdica y de hipertensión arterial sistémica fueron bajas, N=1 (2.63%) y N=4 (10.62%) respectivamente. Aunque la prevalencia de valvulopatía fue elevada, la mayoría de los casos fueron leves y su frecuencia fue similar a la de los controles. La relación entre SAAFp y la disfunción e isquemia miocárdica ha sido descrita en varias publicaciones (16, 34,39-41). A nivel histológico en una autopsia de un paciente con SAAFp que murió por insuficiencia cardíaca aguda se encontró trombosis de las arteriolas intramiocárdicas y zonas microinfarto similares a las encontrados en otros tejidos (16). Se ha descrito un mayor riesgo de infarto al miocardio en presencia de anticoagulante lúpico OR 5.3 (IC 95% 1.4-20.8) (39). Así mismo el IAM es una manifestación inicial de SAAFp en 2.7% y es causa de muerte hasta en 19.9% en los pacientes con SAAF catastrófico (5,40). Recientemente dos estudios evaluaron frecuencia de isquémica miocárdica subclínica en pacientes con SAAF primario (34,41). En el primer estudio mediante resonancia magnética se encontraron cambios sugerentes de isquemia miocárdica en 29.6% en el territorio de la coronaria descendente anterior (34). En el segundo mediante PET se encontró isquemia miocárdica subclínica en 38%, en la pared anterolateral del ventrículo izquierdo en 71.4% (PET), anteroseptal (PET) e inferolateral (PET) (41). Sartori et al (42) describió la relación entre la fibrinólisis disminuida y la presencia de microtrombosis coronaria en pacientes post-trasplante cardíaco. La FEVI fue normal en nuestros casos, es posible que las

alteraciones en la deformación miocárdica sean explicadas por la presencia de microtrombos que afecten la circulación de pequeños segmentos del miocardio. Probablemente la medición del Strain también sea útil para detectar estas pequeñas alteraciones, que solo se habían detectado previamente en otros estudios por PET y resonancia magnética. No existen reportes previos en pacientes con SAAF primario que evalúen alteraciones de la deformación miocárdica (GSL) con que comparar nuestros resultados sin embargo, en otros padecimientos tales como cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipotirodismo, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide se encontró la reducción significativa de la deformación miocárdica mediante global strain longitudinal en comparación con controles sanos (29-31,43,44). El principal uso clínico del strain longitudinal es la evaluación de la función miocárdica regional en enfermedades isquémicas (45). En un modelo experimental de isquemia miocárdica Moen et al (46) encontró que la reducción del strain longitudinal por speckle tracking es un marcador de isquemia miocárdica, sin embargo las alteraciones fueron detectables hasta una reducción del 50% de la presión de irrigación coronaria. Choi et al (47) encontró que en pacientes con factores de riesgo y sin alteraciones de la contractilidad regional por Eco 2d convencional, valores menores para los segmentos medio y basal de GSL pueden detectar enfermedad arterial coronaria severa con una sensibilidad de 78.9% y especificidad de 79.3%. Sitia S et al (44) reportó alteraciones en el GSL en pacientes con artritis reumatoide sin evidencia de enfermedad arterial coronaria en comparación con controles sanos posiblemente secundarios a alteraciones de la microcirculación coronaria. Esto indica que es necesario realizar estudios que evalúen al GSL como una prueba diagnóstica de alteraciones de la contractilidad y marcador de isquemia miocárdica en pacientes con SAAFp.

Consideramos las siguientes limitaciones en nuestro estudio: 1) Tamaño de muestra, ya que para establecer una prevalencia epidemiológica al menos necesitaríamos una muestra de 50 a 100 pacientes. 2) El sesgo de selección es importante ya que somos un hospital de referencia de tercer nivel. 3) La medición de la deformidad miocárdica en nuestro país se encuentra en desarrollo por lo que no tenemos bases de datos sólidas para comparar los resultados.

Sería recomendable realizar estudios de inducción de isquemia o de detección de alteraciones de la perfusión o del metabolismo miocárdico para poder evaluar la efectividad diagnóstica del Strain en esta población en específico. Consideramos que deben realizarse estudios prospectivos de seguimiento para determinar la evolución y pronóstico de los pacientes con SAAFp con contractilidad miocárdica reducida.

CONCLUSIONES

Los pacientes con SAAFp tienen valores de deformabilidad miocárdica segmentaria (S13 a S17), regional (Apical) y global (GSLavg y GSL4) menores que los controles sanos con una diferencia estadísticamente significativa.

Es posible que la reducción en la contractilidad miocárdica sea ocasionada por la presencia de trombosis de la microcirculación coronaria.

Es necesario realizar estudios prospectivos para evaluar la progresión y determinar la relevancia clínica de las alteraciones del strain miocárdico en los pacientes con SAAFp.

Es importante buscar enfermedad arterial coronaria en los pacientes con reducción en el strain miocárdico a pesar de la ausencia de síntomas y de alteraciones ecocardiográficas convencionales.

BIBLIOGRAFÍA

7.-Referencias bibliográficas

1. Tuthill J, Khamashta M; Management of antiphospholipid syndrome; J Autoimmun 2009, 33:92-98
2. Salmon Jane, de Groot Philip. Pathogenic Role of Antiphospholipid Antibodies; Lupus. 2008; 17: 405–411.
3. Nojima J. et al. Acquired Activated Protein C Resistance associated with IgG Antibodies against B2-Glycoprotein I and Prothrombin as a Strong Risk Factor for Venous Thromboembolism. Clin Chem, 2005; 51:545–552.
4. Giannakopoulos B. et al. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid Syndrome; Blood, 2007; 109:422-430
5. Cervera Ricard et al. Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients. Arthritis Rheum 2002; 46:1019–1027.
6. Brian R, et al. The role of Antiphospholipid Syndrome in cardiovascular disease; Hematol Onc Clin North Am 2008;22:79-94.
7. Silbiger J, et al. The cardiac manifestations of Antiphospholipid Syndrome and Their Echocardiographic Recognition. J Am Soc Echocardiogr, 2009; 22:1100-1008.
8. Amigo MC. The Heart and Antiphospholipid Syndrome. Clin Rev Allergy Immunol, 2007; 32:178-83.
9. Pérez-Villa F et al. Severe Valvular Regurgitation and Antiphospholipid Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus: a Prospective, Long-Term, Follow-up Study. Arthritis Rheum. 2005; 53: 460–467.

10. Jara LJ, et al. Systemic Antiphospholipid Syndrome and Atherosclerosis, *Clin Rev Allergy Immunol*, 2007; 32:172–177.
11. Shortell CK, et al. Vascular disease in the antiphospholipid syndrome: a comparison with the patient population with atherosclerosis. *J Vasc Surg*, 1992; 15:158–165.
12. Medina G, et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 607–610.
13. Ames PR, et al. Anticardiolipin antibody titre and plasma homocysteine level independently predict intima media thickness of carotid arteries in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 2002; 11:208–214.
14. Ames PR, et al. Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:315–317.
15. Tektonidou MG, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome; *Ann Rheum Dis* 2001; 60:43–48.
16. Murphy J, et al. Findings at necropsy in the heart of a patient with anticardiolipin syndrome; *Br Heart J* 1989; 62:61-64.
17. Paran D et al. Cardiac dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid Syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66:506-510.
18. Farzaneh-Far A. Relationship of Antiphospholipid Antibodies to Cardiovascular Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:3918-3925.

19. Adhiyaman V, et al. Antiphospholipid syndrome presenting as cardiac failure. *QJM*. 2001;94:504-506.
20. Danias G, Heller G. Noninvasive methods for measurement of left ventricular systolic function. Up to date 2007, version 17.1.
21. Dittoe N, et al. Quantitative left ventricular systolic function: From chamber to Myocardium . *Crit Care Med* 2007; 35:S330–S339.
22. Picard M et al. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: A Technique in Evolution; *J Am Soc Echocardiogr*, 2008; 21: 8-14.
23. Greenberg NL, et al. Ventricular Contractility Doppler-Derived Myocardial Systolic Strain Rate Is a Strong Index of Left Ventricular Function; *Circulation* 2002; 105:99-105.
24. Urheim S et al. Myocardial Strain by Doppler Echocardiography Validation of a New Method to Quantify Regional Myocardial Function; *Circulation*. 2000; 102:1158-1164.
25. Tetsuya K. Speckle Tracking for Assessment of Cardiac Motion and dysynchrony. *Jour CV Us Allied Tech*, 2008; 25:1167-1171.
26. Bansal, et al. Clinical Assessment of Left Ventricular Systolic Torsion: Effects of Myocardial Infarction and Ischemia. doi:10.1016/j.echo.2008.01.011.
27. Winter et al. Speckle Tracking Echocardiography is a Sensitive Tool for the Detection of Myocardial Ischemia: A Pilot Study from the catheterization Laboratory During Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:974-981.
28. Shimon A. et al. Global Longitudinal Strain: A Novel Index of Left Ventricular Systolic Function. *Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:630-633.

29. Brown J, et al. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: A comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography Australia. *Am Heart J* 2009; 157:e1-102.e5.
30. Arnold C.T et al. Findings from Left Ventricular Strain and Strain Rate Imaging in Asymptomatic Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1398–1401.
31. Buss. S. et al. Myocardial Left Ventricular Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: New Insights from Tissue Doppler and Strain Imaging. *J Rheumatol* 2010; 37:79–86.
32. Miyakis S. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.
33. Karim S. et al. Asymptomatic Myocardial Ischemic Disease in Antiphospholipid Syndrome. A Controlled Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. *Arthritis Rheum*, 2010; 62:2093-2100.
34. Cerqueira M. et al. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. A Statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the American heart association. *Circulation* 2002; 105:539-542.
35. Dalen H, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *European Journal of Echocardiography*, 2010; 11:176–183.
36. Lang R, et al. Recommendations for chamber quantification *Eur J Echocardiography*, 2006; 7:79-108.

37. De Couto G, et al. Early detection of myocardial dysfunction and heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010; 7: 334–344.
38. Pecini R, et al. Heart failure etiology impacts survival of patients with heart failure, *Int J Cardiol.* 2010 Feb 27. [Epub ahead of print]
39. Urbanos RT, et al. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2009;8:998-1005.
40. Bucciarelli S, et al. Mortality in the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome, *Arthritis Rheum*, 2006; 54:2568–2576.
41. Amigo MC, et al. Myocardial ischaemia in patients with primary APS: a ¹³N-ammonia PET assessment. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:894-896.
42. Sartori TM. Et al. Relation between long-term steroid treatment after heart transplantation, hypofibrinolysis and myocardial microthrombi generation. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18: 693-700.
43. Abdulrahman, RM. et al, Both Exogenous Subclinical Hyperthyroidism and Short-Term Overt Hypothyroidism Affect Myocardial Strain in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2011 Mar 21. [Epub ahead of print]
44. Sitia S, et al. Speckle tracking echocardiography for detection of subclinical cardiac involvement in rheumatoid arthritis. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: S131
45. Sitia S. et al. Speckle tracking echocardiography: A new approach to myocardial function *World J Cardiol* 2010; 2: 1-5
46. Moen CA., Left ventricular strain, rotation and torsion as markers of acute myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011. [Epub ahead of print].

47. Cho J et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *European Journal of Echocardiography*, 2009; 10: 695–701.