



Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Hospital de Cardiología CMN SXXI



**Determinación de la función sistólica y diastólica mediante ecocardiografía
en pacientes con Arteritis de Takayasu.**

PRESENTA:

Dr. Adolfo Chávez Mendoza*

TUTORES:

Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz **

Dra. Alejandra Madrid Miller ^ψ

COLABORADORES:

Dra. Beatriz Carolina Mendoza Pérez ^π

Dr. Adolfo Chávez Negrete[†]

Dr. José Gustavo Hernández Martínez[‡]

* Residente de Cardiología. Hospital de Cardiología, CMNSXXI, IMSS.
adolfoheiss@gmail.com

** Cardiólogo y ecocardiografista adscrito al servicio de Urgencias Cardiovasculares, Hospital de Cardiología, CMNSXXI, IMSS.

^ψ Maestra en Ciencias Médicas. Cardiólogo. Jefe de la División de Investigación, Hospital de Cardiología, CMNSXXI, IMSS.

^π Cardiólogo y ecocardiografista adscrito al servicio de Terapia Postquirúrgica, Hospital de Cardiología, CMNSXXI, IMSS

[†] Doctor en Ciencias Médicas. Director de Investigación y Educación en Salud, Hospital de Especialidades, CMNSXXI, IMSS.

[‡] Cardiólogo y ecocardiografista. Jefe de Servicio de Gabinetes, Hospital de Cardiología, CMNSXXI, IMSS

México, D.F. Junio 2011.



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR MOISES CALDERON ABBO

DIRECTOR GENERAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI

DR MARTIN GARRIDO GARDUÑO

DIRECTOR MEDICO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI

DR JESUS SALVADOR VALENCIA SANCHEZ

DIRECTOR DE INVESTIGACION Y EDUCACION EN SALUD
MAESTRO EN EDUCACION
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI

DR ADOLFO JOSÉ CHAVEZ NEGRETE

DIRECTOR DE INVESTIGACION Y EDUCACION EN SALUD
DOCTOR Y MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DRA ALEJANDRA MADRID MILLER

CARDIOLOGO
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS
JEFE DE DIVISION DE INVESTIGACION EN SALUD
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI

DR JOSE ANTONIO MAGAÑA SERRANO

CARDIOLOGO
MAESTRO EN CIENCIAS
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI

DR LUIS ANTONIO MORENO RUIZ

CARDIOLOGO Y ECOCARDIOGRAFISTA
ADSCRITO AL SERVICIO DE URGENCIAS
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI

DR ADOLFO CHAVEZ MENDOZA

RESIDENTE DE CARDIOLOGIA TERCER AÑO
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI

AGRADECIMIENTOS:

Esta tesis es una muestra del trabajo realizado durante los 3 últimos años de la especialidad de Cardiología y la conclusión del inicio de mis estudios de la carrera de medicina de 12 años atrás. Ha sido un camino aparentemente largo pero lleno de aprendizaje y satisfacciones.

Le agradezco a mi hermana Karla porque siempre ha sido y será mi mejor amiga, hemos crecido juntos, dándonos cuenta del esfuerzo de nuestros padres, que nos ha demostrado que el trabajo nos hará llegar a donde queramos.

A mi hermana Rebeca, gracias por su sonrisa y cariño constante. Esperando que seamos un ejemplo para su ambición y superación.

Mi Mamá, quien desde niño ha sido mi admiración en trabajo y en valores. Nada de esto habría sido posible sin ti. Eres el motor de nuestra familia.

A mi Papá, mi maestro y amigo. Gracias por haberme orientado en el camino correcto de la profesión, eres el médico que quiero ser.

Marianela, no hay palabras que describan lo mucho que te amo, lo orgulloso que estoy de haberte conocido y de haber llegado hasta donde hemos llegado juntos. Has estado siempre apoyándome, con tu sonrisa, con tu compañía, con tu cariño. Y nos faltan 85 años más.

A Papis y Mamis ya que sin ellos y su ejemplo no estaríamos haciendo este trabajo. A mi abuelita Esperanza, te extrañamos.

INDICE:

1. RESUMEN:	8
2. INTRODUCCION:	10
3. JUSTIFICACION:	19
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	20
5. HIPOTESIS:	21
6. OBJETIVO:	
a. OBJETIVOS PARTICULARES	21
7. DISEÑO DEL ESTUDIO	
a. POBLACION	21
b. CRITERIOS DE INCLUSION	22
c. VARIABLES	22
8. MATERIALES Y METODOS	29
9. ANALISIS ESTADISTICO	31
10. CONSIDERACIONES ETICAS	31
11. FACTIBILIDAD Y RECURSOS	32
12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	33
13. RESULTADOS Y TABLAS	34
14. DISCUSIÓN	45
15. CONCLUSIÓN	49
16. GLOSARIO	50
17. BIBLIOGRAFIA	51

ABSTRACT:

In Europe Takayasu arteritis (TA) has an incidence of 1 to 3 cases per million inhabitants, 80 to 90% in women.

The cause of this condition is unknown, but pathological studies show edema, inflammation, cell infiltrate and necrosis of the arterial vascular cells, suggesting a process mediated by the immune system.

In humans, endothelial dysfunction is observed in the initial phase of most of the cardiovascular diseases and appears as an independent predictor of cardiovascular events in coronary artery disease, hypertension and heart failure.

Noninvasive methods would enable an early diagnosis and detect the inflammatory activity and wall thickening secondary to diastolic dysfunction, which could facilitate the initiation of treatment in a potentially reversible stage and monitor the patient's right to control the therapeutic response.

Hence our interest in demonstrating the tissue Doppler echocardiography changes through the lateral mitral annulus and the ventricular walls and the E / E' , correlating with the clinical pathology.

Objective. To measure systolic and diastolic function by tissue Doppler and its association with clinical course in patients with TA.

Statistical Analysis: Cross-sectional, observational, analytical

Methods: We included 21 patients with TA and 29 healthy controls subjects of either gender. Transthoracic echocardiogram was performed by taking measurements of tissue Doppler LV lateral wall and lateral mitral annulus, and E-wave tissue Doppler and pulsed wave Doppler E to the E / E ' to finally correlate with clinical .

Results. Hypertension was found in 75% of patients with TA and 65% of them had been treated for the same diagnostic. Concentric left ventricular hypertrophy was also demonstrated by conventional echocardiography. The pulsed Doppler found no statistically significant systolic or diastolic dysfunction, however using the tissue Doppler the evidence of diastolic dysfunction and systolic as well was statistically significant. With elevation of the D2VI measured by Nagueh formula.

Conclusions: Echocardiograms can be found normal in patients with Takayasu's arteritis by conventional methods, so applying tissue Doppler is very useful for early diagnosis of systolic and diastolic dysfunction.

Key words: Takayasu's arteritis – Tissue Doppler –. Transthoracic Echocardiogram

RESUMEN

La arteritis de Takayasu (AT) tiene una incidencia en Europa de 1 a 3 casos por millón de habitantes, siendo el 80 a 90% en mujeres.

La causa de este padecimiento es desconocida; sin embargo, los estudios anatomopatológicos muestran edema, inflamación, gran cantidad de infiltrado celular y necrosis de las células vasculares arteriales, lo que sugiere un proceso mediado por el sistema inmune.

En los seres humanos, la disfunción endotelial se observa en la fase inicial de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares y aparece como un predictor independiente de eventos cardiovasculares en la enfermedad de la arteria coronaria, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.

Los métodos no invasivos facilitan el diagnóstico precoz al detectar la actividad inflamatoria y engrosamiento parietal con disfunción diastólica secundaria, lo cual permitiría iniciar el tratamiento en una etapa potencialmente reversible y efectuar el seguimiento adecuado del paciente con control de la respuesta terapéutica.

De ahí nuestro interés por demostrar las alteraciones Ecocardiográficas por Doppler tisular a través del anillo mitral lateral y las paredes ventriculares y a la relación E/E, correlacionándolos con la evolución clínica de la patología.

Objetivo. Determinar el tipo de función sistólica y diastólica medidas mediante Doppler tisular y su asociación a la evolución clínica en pacientes con AT.

Análisis Estadístico: Estudio Transversal, observacional, analítico

Metodología: incluimos a 21 pacientes con AT y a 29 sujetos testigos sanos, de cualquier género. Se les realizó Ecocardiograma transtorácico tomando mediciones por Doppler tisular de la pared lateral del VI y del anillo mitral lateral, así como la onda E por Doppler tisular y la onda E por Doppler pulsado para la relación E/E' para finalmente correlacionarlos con el estadio clínico.

Resultados: Se encontró hipertensión arterial sistémica en 75% de los pacientes con AT, y con tratamiento el 65% de ellos, demostrándose también por ecocardiografía hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. El Doppler pulsado no encontró disfunción diastólica o sistólica estadísticamente significativa, sin embargo al utilizar el Doppler tisular hubo evidencia significativa de disfunción diastólica y también sistólica, con elevación de la D2VI medida por la fórmula de Nagueh.

Conclusión. Es posible encontrar Ecocardiogramas normales en pacientes con Arteritis de Takayasu por métodos convencionales por lo que aplicar Doppler tisular resultó ser una herramienta de gran utilidad para un diagnóstico temprano de disfunción sistólica y diastólica.

Palabras claves: Arteritis de Takayasu – Doppler tisular – Ecocardiograma transtorácico.

INTRODUCCION

En 1908 el oftalmólogo japonés Mikito Takayasu describió en una joven mujer japonesa la entidad que hoy lleva su nombre, también conocida como enfermedad "sin pulso", tromboarropatía oclusiva o síndrome de Martorell. La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis crónica que afecta principalmente el tejido elástico de los grandes vasos como Aorta y Arteria Pulmonar; tiene preferencia por el género femenino en relación 4:1 con el masculino.¹

Los criterios diagnósticos de mayor difusión son los del Colegio Americano de Reumatología:

- a) Edad de inicio de la enfermedad <40 años
- b) Claudicación de las extremidades
- c) Disminución de los pulsos
- d) Diferencia de presión arterial > 10 mmHg entre los miembros superiores
- e) Soplo de aorta o subclavia
- f) Estenosis u oclusión de la aorta o sus ramas no atribuible a otras causas.

Por lo menos tres criterios deben cumplirse para establecer el diagnóstico.²

Es una vasculitis crónica idiopática inflamatoria de las arterias elásticas que se traduce en cambios oclusivos o ectásicos, principalmente de la aorta y sus ramas, así como en la arteria pulmonar y sus ramas.

La presentación clínica varía desde pacientes asintomáticos hasta cuadros neurológicos catastróficos.

La historia natural se describe en dos fases. Una temprana (prepulseless), que se caracteriza por síntomas sistémicos inflamatorios inespecíficos (fiebre, sudoración nocturna, artralgias, mialgias, adelgazamiento), seguida por la fase de inflamación vascular activa, con el cuadro clínico dominado por dolor sobre el área afectada y la aparición de signos y sintomatología de insuficiencia vascular.

Cuando se desarrolla la estenosis, aparecen los hallazgos más característicos:

- Disminución o ausencia de pulsos.
- Soplos.
- Hipertensión arterial.
- Retinopatía.
- Insuficiencia aórtica.
- Síntomas neurológicos.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Compromiso de la arteria pulmonar.

La clasificación más utilizada en el diagnóstico de la arteritis de Takayasu es la basada en la angiografía, publicada en 1996 por la conferencia de Takayasu y el grupo de Numano.³

De acuerdo con esta clasificación, la participación de las arterias coronarias o pulmonares debe ser designado como C (+) o P (+), respectivamente.

Tipo	Participación de los Vasos
Tipo I	Las ramas del arco aórtico
Tipo IIa	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas
Tipo IIb	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas, la aorta torácica descendente
Tipo III	Aorta descendente torácica, la aorta abdominal, y / o las arterias renales
Tipo IV	Aorta abdominal y / o las arterias renales
Tipo V	características combinadas de los tipos IIb y IV

Sin embargo y además de ser un procedimiento invasivo, la angiografía convencional sólo permite el diagnóstico de AT una vez instalada la estenosis.

Actualmente las imágenes no invasivas intentan brindar un diagnóstico precoz al demostrar los cambios inflamatorios que tienen lugar en la pared arterial y que pueden comprometer en diferente magnitud la luz del vaso afectado.

El ultrasonidos, la resonancia magnética, la tomografía computada y eventualmente el PET ocupan los primeros lugares en el algoritmo diagnóstico; existe consenso en reservar actualmente la angiografía convencional por cateterismo para casos que requieran procedimientos terapéuticos endovasculares o con discordancia clínico-imagenológica.

La RMN es el estudio que documenta los cambios inflamatorios en la pared arterial, mostrando engrosamiento mural difuso a expensas de edema que se

traduce por señal brillante en secuencias T2 y con supresión grasa, indicando enfermedad "en actividad".

El uso de gadolinio puede demostrar refuerzo anormal del tejido inflamado tanto en la fase aguda como crónica; y las secuencias angiográficas permiten investigar posible estenosis coexistente con muy alta sensibilidad, así como eventuales ectasias y/o aneurismas asociados.

La Tomografía Axial Computada helicoidal con adquisición angiográfica también está recomendada para el seguimiento de éstos pacientes quienes presentan mayor riesgo de desarrollar aneurismas respecto de la población general.

También los ultrasonidos permiten observar los cambios presentes en la pared vascular, cuya ecogenicidad aumenta, así como la eventual repercusión hemodinámica producto de estenosis.^{4, 5}

El aumento en la captación de FDG (deoxy- 2- fluoro-D-glucosa) observable con PET se considera como otro signo altamente sensible de AT e indicador de cambios inflamatorios en la pared arterial, sin embargo el costo es elevado.

Hasta el momento la causa de este padecimiento es desconocida; sin embargo, los estudios anatomopatológicos muestran edema, inflamación, gran cantidad de infiltrado celular y necrosis de las células vasculares arteriales,⁽⁶⁾ lo que sugiere un proceso mediado por el sistema inmune.^{7, 8, 9, 10.}

Se han documentado elevación de citocinas en particular las interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6) ¹¹ que orienta hacia causas inflamatorias de la enfermedad ^{8, 9, 10} o genéticas. ¹²

Durante la fase aguda, suele manifestarse un proceso de inflamación muy extenso, con infiltración masiva y destrucción del tejido vascular, mientras que en la fase crónica la inflamación es mas localizada lo que produce daño vascular persistente desarrollando lesiones con características semejantes al aneurisma aórtico aterosclerótico. ⁹

Como parte del proceso inflamatorio, el estrés oxidativo, y los radicales libres (RL) juegan un papel importante. Los radicales libres pueden ser definidos como moléculas o fragmentos moleculares que en su última capa de electrones tienen un electrón desapareado que le confiere características particulares para convertirse en un elemento muy reactivo. ¹⁴

Los Radicales Libres son capaces de producir modificaciones químicas y el consecuente daño a las proteínas, lípidos, carbohidratos o nucleotidos en los tejidos. ¹⁵ Es bien conocido que los Radicales Libres del oxígeno probablemente actúen como mediadores del daño en varias enfermedades incluidas las neoplásicas ¹⁶

Un factor clave en la función endotelial se relaciona con la producción normal de óxido nítrico. El óxido nítrico es liberado por las células endoteliales en respuesta a estímulos por shear stress y otros farmacológicos. La disfunción endotelial es un evento clave en la aterosclerosis temprana y se puede demostrar mucho antes de la aparición de la enfermedad aterosclerótica estructural.

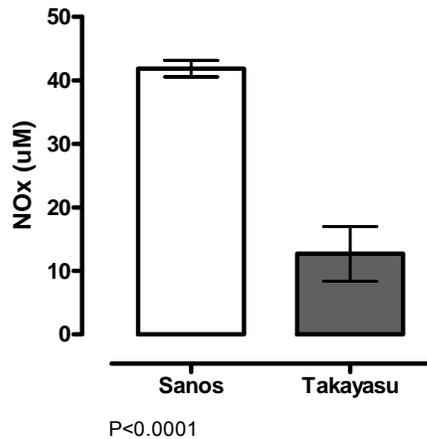
Dentro de otras, las funciones del óxido nítrico como molécula endógena anti-aterogénicas, promueve vasodilatación arterial, inhibición de la proliferación de células musculares lisas, atenúa la agregación plaquetaria y la inhibición de interacción leucocitaria con el endotelio. Se ha demostrado que el óxido nítrico disminuye en pacientes con factores de riesgo para la aterosclerosis, es decir, el tabaquismo, la hipercolesterolemia, la diabetes, la hipertensión, así como la edad.

Por lo tanto las pruebas de liberación endotelial de óxido nítrico en los seres humanos constituyen un medio valioso para evaluar la función endotelial.

Además de su función como factor de relajación derivado del endotelio, como un neurotransmisor y como una molécula de la defensa inmunológica, se ha evidenciado que el NOx participa en los procesos inflamatorios y en la destrucción tisular autoinmune.

Se demostró recientemente en una Tesis realizada en Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI que el descenso en los niveles de Oxido Nítrico fue directamente proporcional con el estadio clínico de la enfermedad.¹⁷

Óxido nítrico



En esta se demostró que la disfunción endotelial de las arterias de resistencia está involucrada en la remodelación arterial y la angiogénesis anormal que participan en las complicaciones cardiovasculares, mismo fenómeno que se observa en el caso de la hipertensión Arterial y la Cardiopatía isquémica.¹⁷

También se observa en la fase inicial de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares y aparece como un predictor independiente de eventos cardiovasculares como en la enfermedad coronaria, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.

Parmley¹⁸ ha propuesto una clasificación de los factores mecánicos y funcionales que intervienen en la disfunción Diastólica, dentro de los cuales considera fundamental la Hipertrofia Ventricular. La liberación de factores presores y depresores por el endotelio coronario contribuyen a modular el desempeño cardíaco.

Esto, según Paulus,¹⁹ se evidencia por la reducción de la PFS, el inicio temprano de la relajación ventricular y el aumento de distensibilidad diastólica ventricular izquierda que se ve en corazones normales con la administración intracoronaria de nitroprusiato (donante de óxido nítrico = NO), lo que nos hace pensar que los pacientes con Arteritis de Takayasu se comportarían como un paciente hipertenso

crónico y que desarrollara alteraciones en la mecánica ventricular con el paso del tiempo y que se correlacionaría directamente al estadio clínico.

Hoy día se reconoce que la disfunción diastólica desempeña un papel importante en la sintomatología de las cardiomiopatías, enfermedades valvulares, enfermedad isquémica e hipertensión arterial.

Por mucho tiempo se ha utilizado como sinónimos de los términos de contractilidad y de función ventricular, sin embargo desde el punto de vista fisiológico y fisiopatológico tienen importantes diferencias. La función ventricular normal es dependiente de una contracción ventricular adecuada y de que las cargas hemodinámicas (Diastólica y Sistólica) sean normales. Si la contractilidad se deprime por destrucción parcial o difusa de las miofibrillas habrá una disminución de la función ventricular. Aun cuando el corazón maneje una carga hemodinámica normal.

La función ventricular puede deprimirse importantemente, incluso al grado de la insuficiencia cardiaca, sin que el estadio contráctil intrínseco se encuentre alterado cuando el corazón soporta una sobrecarga hemodinámica (Sistólica o diastólica) excesiva. En este caso se presenta como una función ventricular deprimida con una contractilidad normal, lo que significa que al corregir la sobrecarga hemodinámica excesiva, la función ventricular regresara a lo normal.

Las alteraciones de la función diastólica pueden ser transitorias como puede ocurrir en una isquemia aguda, en donde los mecanismos más afectados son los activos que determinan la relajación ventricular izquierda, o bien persistentes como en la enfermedad coronaria con necrosis ventricular, la hipertrofia ventricular izquierda (por hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica o estenosis aórtica) o infiltración miocárdica (miocardiopatía restrictiva). El efecto hemodinámico será en todos los casos una curva de presión - volumen con una pendiente más abrupta con mayor elevación de la PFDVI para cualquier volumen ventricular.²⁰

En estadios iniciales de DD, cuando lo que se halla comprometido es la velocidad de relajación ventricular izquierda, el monto de flujo que pasa de aurícula izquierda a ventrículo izquierdo en la protodiástole se ve disminuido por este enlentecimiento de la relajación ventricular izquierda, quedando más flujo para que llene el ventrículo izquierdo en meso y telediástole. Esto se verifica por medio de Doppler Pulsado con la presencia de una onda E menor que la onda A, con la consiguiente inversión de la relación de velocidades E/A, que cae por debajo de 1.

En estadios más severos de disfunción diastólica, la pérdida de la complacencia ventricular izquierda por aumento de la rigidez debido al compromiso de los mecanismos pasivos que predominan en la telediástole, genera una reducción del volumen de llenado ventricular izquierdo con aumento de la PFDVI.²⁰

Los pacientes con arteritis de Takayasu son tratados con corticoesteroides para disminuir el proceso inflamatorio, lo que supone una disminución en la progresión de la enfermedad; sin embargo la administración de corticoesteroides en forma crónica puede provocar elevación en las cifras de presión Arterial por hipercortisolismo.

Los corticosteroides también se encuentran entre las hormonas que estimulan la hormona del tejido sensible a la lipasa, posiblemente por la potenciación de los efectos de las catecolaminas que conduce a un aumento general en la disponibilidad de ácidos grasos circulantes. Estos dos factores pueden contribuir al desarrollo de cardiopatías, principalmente isquémica.⁴⁴

JUSTIFICACIÓN

La principal causa de mortalidad en los pacientes con Arteritis de Takayasu es de origen cardiovascular, por lo que los métodos no invasivos como la ecocardiografía pueden facilitar la detección de disfunción sistólica y diastólica en pacientes con afección inflamatoria vascular.

Una herramienta más en el diagnóstico, pronóstico y eventualmente en el seguimiento terapéutico como el ecocardiograma, puede ayudar a integrar el manejo de la arteritis de Takayasu.

El ecocardiografía en la arteritis de Takayasu ha sido poco explorado, especialmente el eco doppler tisular, por lo que su implementación es una atractiva alternativa por explorar.

Por otro lado, conocer con mayor precisión la repercusión vascular sistémica en la función ventricular diastólico - sistólica del paciente con AT, ayudaría a definir con antelación el pronóstico de estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

- ¿Existirá asociación entre el tipo de función diastólica y sistólica ventricular izquierdas medidas por ecocardiografía convencional y Doppler tisular con el estadio clínico de los pacientes con enfermedad de Takayasu?

No se sabe hasta el momento la incidencia de paciente con Arteritis de Takayasu que cursen con disfunción diastolica al momento del diagnostico, y que intervenga como factor de riesgo para desarrollo de insuficiencia cardíaca.

¿Se podrá determinar disfunción diastolica en pacientes con Ecocardiogramas normales realizados por los métodos convencionales?

Alcances: es un estudio poco invasivo, de fácil acceso a la población en general y con el cual cuentan en muchas de las instituciones donde se diagnostica Arteritis de Takayasu.

HIPÓTESIS:

- Nula

La relación entre el estadio clínico y la disfunción sistólico-diastólica medida por ecocardiograma Doppler tisular en los pacientes con arteritis de Takayasu se encontrará sin diferencia estadística.

- Alternativa:

Habrará una relación estadísticamente significativa entre el estadio clínico y la disfunción sistólica y/o diastólica medida por ecocardiograma Doppler tisular en los pacientes con arteritis de Takayasu.

OBJETIVOS:

Determinar el tipo de función sistólica y diastólica medidas mediante ecocardiografía convencional y por Doppler tisular y su asociación a su evolución clínica en pacientes con arteritis de Takayasu.

DISEÑO

Estudio descriptivo transversal, comparativo y analítico

POBLACIÓN

Se estudiaron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de arteritis de Takayasu, que acudieron a la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI, del 01 enero al 31 diciembre del 2009 que cumpliendo con los criterios diagnósticos para Arteritis de Takayasu aceptaron participar bajo consentimiento informado.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de cualquier género mayores de 18 años que cumplieron con los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología de arteritis de Takayasu, independiente del el tiempo de evolución y en clase funcional I NYHA.
2. Pacientes que aceptaron participar en el estudio firmando un consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con mala ventana ecocardiográfica.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

1. Ritmo diferente al sinusal o FC > 90 lpm
2. Pacientes que hayan cursado con dolor precordial característico de angina, con cambios electrocardiográficos, trastornos de movilidad segmentaria por Ecocardiograma.
3. Pacientes que tengan pruebas inductoras de isquemia positivas como prueba de esfuerzo o estudio de medicina nuclear positiva.
4. Valvulopatía mitroáortica
5. Cirugía valvular
6. Miocardiopatía de cualquier etiología
7. Otras enfermedades inmunológicas: lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, artritis reumatoide, etc.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

- a) **Variable independiente: Estadio clínico de arteritis de Takayasu**

Definición conceptual:

La arteritis de Takayasu es una vasculitis crónica idiopática que afecta principalmente el tejido elástico de los grandes vasos como aorta y arteria pulmonar. Se traduce en cambios oclusivos o ectásicos. Los criterios diagnósticos de mayor difusión son los del Colegio Americano de Reumatología, de los cuales debe cumplir al menos tres:

- a) Edad de inicio de la enfermedad <40 años
- b) Claudicación de las extremidades
- c) Disminución de los pulsos
- d) Diferencia de presión arterial > 10 mmHg entre los miembros superiores
- e) Soplo de aorta o subclavia
- f) Estenosis u oclusión de la aorta o sus ramas no atribuible a otras causas.

Definición operacional:

Se considero como paciente con Arteritis de Takayasu a los pacientes que cumplieran al menos con tres de los criterios diagnósticos de Kerr y con estadio del I al V de acuerdo a la clasificación definida en 1996 por la conferencia de Takayasu y el grupo de Numano.³, ya que no se contó en el momento del ecocardiograma con la angiografía.

Tipo	Participación de los Vasos
Tipo I	Las ramas del arco aórtico
Tipo IIa	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas
Tipo IIb	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas, la aorta torácica descendente
Tipo III	Aorta descendente torácica, la aorta abdominal, y / o las arterias renales
Tipo IV	Aorta abdominal y / o las arterias renales
Tipo V	características combinadas de los tipos IIb y IV

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Escala de Medición: Tipo o estadio clínico: I, II, III, IV, V

b) **Variables dependientes**

1. Función sistólica

La función sistólica ventricular se define como la habilidad básica que tiene el miocardio de contraerse y representa el porcentaje (fracción de expulsión) de volumen telediastólico que se expulsa en cada latido. Puede medirse con la fracción de expulsión por método de Simpson (cuantificación de volúmenes ventriculares dividiendo la cavidad ventricular en discos) o bien midiendo la velocidad de la onda S por Doppler tisular.

1.1 Fracción de expulsión:

Definición conceptual: Es la relación entre el volumen de eyección y el volumen diastólico, es decir, es el porcentaje del volumen diastólico que es eyectado en cada sístole. Este índice es relativamente constante en condiciones fisiológicas y se altera en forma significativa en condiciones de falla miocárdica

Definición operacional

Se considera una fracción de expulsión normal por arriba de 50 % cuando se utiliza el método de Simpson para su cuantificación.⁴⁰ Considerandose solo en reposo para su determinación.

Tipo de variable: cuantitativa discontinua.

Escala de medición: Unidades porcentuales

1.2 Velocidad de la onda S por Doppler tisular

Definición conceptual: consiste en modificar los parámetros de las señales Doppler para detectar las bajas velocidades originadas a partir del movimiento de la pared ventricular, eliminando con filtros las señales de alta velocidad provenientes de la circulación sanguínea (la velocidad de la sangre es de aproximadamente 100 cm./seg. y las de la pared del corazón ronda los 10 cm./seg.) y ajustando el límite de Nyquist en +20 -20 cm./seg. Las velocidades por Doppler pulsado se toman ubicando el volumen muestra en la pared ventricular que se desea investigar y se obtiene una imagen de manera espectral, observando ondas similares a las de los flujos sanguíneos.

En el patrón espectral de velocidades por Doppler tisular de los segmentos ventriculares o del anillo valvular, la primera onda positiva después del QRS corresponde a la onda S en los diferentes segmentos ventriculares (basales y mediales), la cual es normal para los segmentos basales de ≥ 7.5 cm/seg y mediales de ≥ 6.2 cm/seg,^{40, 46}

Definición operacional: Se obtiene una imagen en proyección apical cuatro cámaras y se sitúa el volumen muestra (1 a 3 mm) en el punto de máxima separación de los velos anterior y posterior, se obtiene entonces un

registro espectral por medio de Doppler tisular midiendo la onda S en los diferentes segmentos ventriculares (basales y mediales), considerandose como alterada a valores menores de 7.5cm/seg en los segmentos basales y menores de 6.2 en los segmentos mediales.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Escala de medición: cm/seg.

2. Función diastólica:

Definición conceptual:

Período durante el cual el miocardio pierde la capacidad de acortamiento y fuerza contráctil, retornando a su fase de máxima elongación-mínima contracción y que abarca desde el cierre de la válvula aórtica hasta el cierre de la válvula mitral.

Puede medirse con el patrón de llenado por flujo pulsado transmitral, relación E/E' y presión telediastólica del ventrículo izquierdo inferida por ecocardiografía.

2.1 Patrón de llenado transmitral

Definición conceptual:

Consiste en obtener por medio del Doppler pulsado el registro espectral del flujo de la aurícula al ventrículo durante la diástole. Los parámetros que se evalúan son la velocidad de llenado rápido (*onda E*), el tiempo de

desaceleración de la onda E, la velocidad de llenado tardío ó contracción auricular (*onda A*), el tiempo de relajación isovolumétrica (*TR/VI*) que es el intervalo entre el cierre de la válvula aórtica y el inicio del llenado transmitral, así como el cociente E/A.

Definición operacional:

Para ello se obtiene una imagen en proyección apical cuatro cámaras y se sitúa el volumen muestra (1 a 3 mm) en el punto de máxima separación de los velos anterior y posterior, se obtiene entonces un registro espectral que representa las diferencias instantáneas de presión entre la aurícula y el ventrículo izquierdo. Considerandose como patrón de llenado normal aquel que muestre una relación entre onda E y A entre 1 – 2, patrón de llenado tipo I o por trastornos de la relajación aquel que muestre una relación entre la onda E y A menor a 1, pseudormal cuando la relación entre estas ondas se muestre aparentemente normal (entre 1 – 2) pero con la respiración muestra alternancia entre el patrón normal y el tipo I. Y patrón tipo 2 o Restrictivo con una relación entre la onda E y A mayor a 2 que nos habla de una disfunción diastólica severa.

Tipo de variable: cualitativa ordinal

Escala de medición: categorías de patrón de llenado

Parámetro	Llenado Normal	Relajación alterada	Pseudonormal	Restrictivo
Tiempo de Desaceleración	160-240ms	>240ms	160-300ms	<160ms
Tiempo de Relajación Isovolumétrica	70-90ms	>90ms	<90ms	<70ms
Relación E/A	1-2	<1.0	1-2	>2

2.2 Relación E/E´

Definición conceptual: El análisis del registro espectral de la señal con Doppler pulsado de la velocidad de llenado rápido (*onda E*) y el cociente con la medición por Doppler tisular del anillo mitral permite observar una *onda E´* o diastólica precoz. Cuando existe alteración de la función diastólica existe disminución de la *onda E´*, con un incremento de la *onda A´*. En pacientes con fracción de expulsión conservada la relación $E/E' > 10$ es el mejor índice para detectar disfunción diastólica. Se puede medir también una *A´* o diastólica tardía (contracción auricular).

Definición operacional: Se obtiene una imagen en proyección apical cuatro cámaras y se sitúa el volumen muestra (1 a 3 mm) en el punto de máxima separación de los velos anterior y posterior, se obtiene entonces un registro espectral con Doppler pulsado del anillo mitral

Tipo de variable: cuantitativa discontinua.

Escala de medición: valor numérico del cociente

2.3 Presión telediastólica del ventrículo izquierdo inferida por ecocardiografía

Definición conceptual: Es una cifra de presión, que traduce la reducción de la relajación miocárdica ventricular que puede contribuir de manera significativa a las anomalías hemodinámicas que pueden producirse durante la fase aguda, subaguda o crónica del IAM

Definición operacional: a través de los parámetros obtenidos por Doppler pulsado transmitral y/o tisular es posible inferir la presión telediastólica del ventrículo izquierdo según el método descrito por Nagueh: Presión diastólica final del ventrículo izquierdo = $1.9 + (1.24 \times E/E')$

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Escala de medición: mm Hg.

MATERIAL Y METODOS:

Se incluyeron pacientes con el diagnóstico de arteritis de Takayasu, mayores de 18 años, que acudieron a la consulta externa de Reumatología del Hospital de Especialidades del CMNSXXI y que cumplieron con los criterios señalados. Se les explico en que consistía la investigación y se dió a firmar un consentimiento informado al aceptar participar en el estudio, con todas las consideraciones éticas establecidas en la normativa Institucional.

Dentro de las variables demográficas se considerarán: edad, género, número de afiliación, teléfono; factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia), variables antropométricas (peso, talla, IMC), presión arterial y frecuencia cardíaca. En caso de estar tomando fármacos se consignó en la hoja correspondiente.

El estudio ecocardiográfico transtorácico se realizará en decúbito supino y lateral izquierdo, utilizando un sistema de ultrasonido Phillips iE33, con transductor multifrecuencia S5/1 y el software QLAB para postproceso de imágenes obtenidas del mismo equipo.

Las imágenes bidimensionales se obtuvieron en adquisiciones estándar de las cámaras cardíacas, válvulas y de grandes vasos, en los ejes largo paraesternal y apical (4, 2 y 3 cámaras) con una velocidad 80 – 100 cuadros por segundo incluyendo 3 latidos por registro y con monitoreo electrocardiográfico simultáneo. Así mismo se tomaron adquisiciones en eje corto paraesternal a nivel basal, medio y apical según las características descritas previamente.

Se midieron las dimensiones (longitud y volumen) de ambas aurículas y el anillo aórtico al final de la sístole; la raíz aórtica y las dimensiones y grosor parietal de ambos ventrículos se medirán en la telediástole. Se calcularon: fracción de expulsión por el método de Simpson modificado considerando un registro <50% como disfunción sistólica, fracción de acortamiento y volúmenes ventriculares finales sistólico y diastólico. Y por Doppler tisular “onda S” menor a 7,5 cm/seg como función sistólica alterada.

En la proyección apical de 4 cámaras se obtuvo el registro espectral del flujo de llenado mitral con Doppler pulsado para determinar el cociente E/A, la velocidad de propagación del flujo transmitral con modo M-color (previo ajuste de la velocidad de la línea base del Doppler color para magnificar la velocidad del falso espectro) y las velocidades con Doppler tisular del anillo mitral, así como de los segmentos basales y medios. Considerando $E/E' > 10$ para detectar disfunción diastólica.

Se calculó un estimado de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo de acuerdo a la fórmula de Naguegh et al: Presión diastólica final del ventrículo izquierdo = $22 + 0.005$ (pico aceleración E) – 0.183 (tiempo de relajación isovolumétrica).⁴³

Se considero como Disfuncion sistolica aquellos que cuenten con 2 de 2 criterios.

Se considero como Disfuncion diastolica aquellos que cuenten con 3 de 3 criterios.

Se analizo por separado 1 de 3 criterios, 2 de 3 criterios y 3 de 3 criterios.

Las proyecciones se realizaron por dos ecocardiografistas independientes para realizar un Kappa interobservador.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN

Análisis univariado de las variables continuas se describieron de acuerdo a su distribución (promedio \pm desviación estándar, mediana y percentiles). Las características demográficas de la población se expresaron en porcentaje de frecuencia. Para el análisis bivariado de variables continuas y comparación de grupos se emplearon t de Student o U de Mann Whitney, y prueba de Wilcoxon de acuerdo a la distribución de los datos. Las variables dicotómicas se probaron con X^2 o prueba exacta de Fisher dependiendo de los valores esperados. Se considero significativo un valor de $p \leq 0.05$.

CONSIDERACIONES ETICAS

El protocolo de investigación fue sometido a evaluación para su aceptación por el Comité Local de Investigación y Ética número 3604 del Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Las mediciones ecocardiográficas son hechas de rutina en el servicio de gabinetes por lo que el protocolo no confiere mayor riesgo al habitual. Además el protocolo se realizo bajo apego a las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud así como con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

FACTIBILIDAD Y RECURSOS

Existe una base de pacientes cautivos en el servicio de Reumatología desde el año 2009 con el diagnóstico de arteritis de Takayasu. En el servicio de Gabinetes del Hospital de Cardiología se realizan en promedio 800 estudios ecocardiográficos mensuales. El departamento de Gabinetes cuenta con tres equipos de ecocardiografía Phillips iE33 que tiene la capacidad de realizar las mediciones convencionales en modo M, bidimensional, Doppler continuo, pulsado, color y tisular. Dispone también de computadora en línea marca HP 1530 para elaboración del reporte ecocardiográfico e impresora láser marca OKI B4350 para impresión del mismo. La plantilla de recursos humanos incluye 6 cardiólogos ecocardiografistas adscritos al servicio de Gabinetes y 3 cardiólogos en adiestramiento para poder realizar el estudio con los requerimientos necesarios para el proyecto de investigación. Dentro de los insumos se incluye el costo del estudio ecocardiográfico de \$ 375.00 (Fuente: Activo fijo, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI), un paquete de 500 hojas papel bond \$ 45.00 y toner para impresora láser \$ 800.00. Por todo lo anterior es factible la realización del estudio en el Hospital.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

2011	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Integración y Revisión				
Integración de Grupos				
Ecocardiograma				
Análisis estadístico				
Publicación de Resultados				

RESULTADOS Y TABLAS

En el presente estudio se llevo a cabo en 20 sujetos con Arteritis de Takayasu diagnosticados en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades por medio de los criterios de Kerr, 6 de los pacientes estuvieron en Clasificación I, 5 en Clase II, 1 en clase III y en clase IV 2 pacientes.

Cuadro 1. Características demográficas de los sujetos en estudio.

Característica	Grupo testigo (n = 20)	Arteritis de Takayasu (n = 20)	Valor de <i>p</i>
Mujeres	17 (85%)	17 (85%)	ns*
Edad (años)	43 (21 - 62)	47.5 (21 - 63)	ns
Peso (kg)	66.5 (54 - 92)	61.5 (38 - 88)	ns
Talla (m)	1.62 (1.50 - 1.87)	1.55 (1.35 - 1.65)	<0.001 [†]
IMC (kg/m ²)	24.8 (23 - 27)	25.6 (19.6 - 42.4)	ns
PAS (mm Hg)	100 (80 - 120)	120 (110 - 170)	<0.001 [†]
PAD (mm Hg)	60 (50 - 80)	80 (60 - 100)	<0.001 [†]
PAM (mm Hg)	73 (66 - 93)	93 (80 - 123)	<0.001 [†]
FC (lpm)	66 (56 - 75)	70 (55 - 80)	ns

Los valores con distribución no normal se muestran como mediana (mínimo – máximo) y las variables cualitativas como n (%). * Chi cuadrada. [†]U de Mann Whitney. IMC = Índice de masa corporal; PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica; PAM= presión arterial media, FC = frecuencia cardíaca.

No hubo diferencia estadística en los datos demográficos, a excepción de la Talla con una media de 1.55m en comparación con el grupo control sano, también mujeres en su mayoría pero con media de 1.62m.

Cuadro 2. Comorbilidad de los sujetos en estudio

Característica	Grupo testigo (n = 20)	Arteritis de Takayasu (n = 20)	Valor de p
Diabetes mellitus tipo 2	-	-	--
Hipertensión arterial	-	15 (75%)	<0.001*
Dislipidemia	-	13 (65%)	<0.001*
Tabaquismo	-	-	--
Aterosclerosis	-	2 (10%)	ns
Estenosis Renal	-	2 (10%)	ns
Hipotiroidismo	-	2 (10%)	ns
Coartación Aortica	-	1 (5%)	ns

Los valores se muestran como n (%). * Chi cuadrada.

Las comorbilidades en los pacientes enfermos con Arteritis de Takayasu fueron evidentemente significativas para la Hipertensión y la Dislipidemia (cuadro 2.) y como vemos (cuadro 3) el 13% ya en tratamiento para ella. Ya con cambios estructurales de la pared miocárdica para considerarla con hipertrofia concéntrica (cuadro 4).

Cuadro 3. Tratamiento de los sujetos en estudio

Tratamiento	Grupo testigo (n = 20)	Arteritis de Takayasu (n = 20)	Valor de p
Antihipertensivo	-	13 (65%)	<0.001*
Antiisquémico	-	2 (10%)	ns
Anticoagulante	-	-	--
Antiarrítmicos	-	1 (5%)	ns
Inmunosupresión	-	17 (85%)	<0.001*

Antiagregantes - 7 (35%) <0.01*

Los valores se muestran como n (%). * Chi cuadrada.

Cuadro 4. Parámetros ecocardiográficos obtenidos por modo M, bidimensional y Doppler continuo.

Parámetro	Grupo testigo (n = 20)	Arteritis de Takayasu (n = 20)	Valor de p
AI (mm)	35 (26 – 39)	36 (29 – 42)	ns
AD (mm)	36.5 (32 – 40)	35.5 (26 – 41)	ns
DD VI (mm)	46 (36 – 52)	45.5 (33 – 52)	ns
DS VI (mm)	26 (19 – 32)	26 (18 – 37)	ns
S (mm)	10 (8 – 11)	10 (8 – 15)	<0.05 †
PP (mm)	10 (8 – 11)	10 (8 – 15)	<0.05 †
DDVD (mm)	26.5 (23 – 30)	25 (20 – 30)	<0.05 †
RAo (mm)	30 (25 – 35)	28.5 (26 – 48)	ns
AAo (mm)	20 (17 – 32)	20 (18 – 24)	ns
VSF VI (ml)	25.5 (13 – 42)	23.5 (9 – 52)	ns
PSAP (mmHg)	26 (20 – 32)	26 (20 – 67)	ns
FEVI	0.70 (0.61 – 0.85)	0.70 (0.50 – 0.80)	ns
FAC	0.39 (0.35 – 0.54)	0.39 (0.25 – 0.48)	ns

Los valores con distribución no normal se muestran como mediana (mínimo-máximo). AI, aurícula izquierda; AD, aurícula derecha; DDVI, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI, diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; S, septum; PP, pared posterior; DDVD, diámetro diastólico del ventrículo derecho; RAo; raíz aórtica; AAo, anillo aórtico; VSFVI, volumen sistólico final del ventrículo izquierdo; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; FEVI, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; FAC, fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo. †U de Mann Whitney

Los parámetros ecocardiográficos convencionales para demostrar disfunción diastólica por Doppler pulsado sobre el flujo valvular mitral demuestran en nuestra población enferma, únicamente velocidades mayores en el llenado lento ventricular determinado por la contracción auricular (cuadro 5).

Cuadro 5. Parámetros ecocardiográficos convencionales de función diastólica

Parámetro	Grupo testigo (n = 20)	Arteritis de Takayasu (n = 20)	Valor de p
Onda E (cm/s)	83.5 (49 – 118)	82 (56 – 125)	ns
Onda A (cm/s)	55.5 (38 – 94)	70.5 (46 – 91)	<0.01 †
Relación E/A	1.25 (1.0 – 2.2)	1.15 (0.6 – 2.0)	ns
TDE (ms)	195.5 (127 – 246)	192 (127 – 240)	ns
TRIVI (ms)	83 (63 – 95)	89 (65 – 120)	ns

Los valores con distribución no normal se muestran como mediana (mínimo-máximo). TDE = tiempo de desaceleración de la onda E del flujo transmitral; TRIVI = tiempo de relajación isovolumétrica. †U de Mann Whitney

Por medio del Doppler tisular, a nivel del anillo mitral, segmentos basales y medios las velocidades sistólicas se encuentran disminuidas significativamente ($p < 0.01$) en la mayoría de los segmentos. No siendo evidentes las alteraciones de la fracción de expulsión por métodos convencionales (cuadro 11).

Respecto a la función diastólica nos permiten detectar disfunción en el 35% de los pacientes con AT en quienes no era evidente por métodos convencionales (Doppler pulsado). Pudimos medir la presión telediastólica del Ventrículo izquierdo por medio de la fórmula de Nagueh encontrando una media de 14.2 mmHg (cuadro 10).

Cuadro 6. Velocidades por Doppler tisular por segmentos del anillo mitral.

Segmentos		Grupo testigo (n = 20)	Arteritis de Takayasu (n = 20)	Valor de p
Septal	Onda S (cm/s)	8.7 (7.7 – 10.5)	6.2 (4.8 – 8.5)	<0.001 [†]
	Onda E' (cm/s)	11.5 (7.9 – 16.0)	6.3 (3.1 – 12.3)	<0.001 [†]
	Onda A' (cm/s)	8.2 (5.1 – 14)	7.1 (4.4 – 12.5)	<0.01 [†]
Lateral	Onda S (cm/s)	6.6 (4.0 – 8.6)	7.3 (5.5 – 16.4)	ns
	Onda E' (cm/s)	10.5 (7.6 – 18)	8.7 (5.0 – 19.9)	ns
	Onda A' (cm/s)	14.9 (12.0 – 18.3)	7.4 (5.3 – 13.6)	<0.001 [†]
Anterior	Onda S (cm/s)	8.9 (8.0 – 11.8)	6.9 (4.5 – 10.4)	<0.001 [†]
	Onda E' (cm/s)	11.0 (9.8 – 14.8)	6.5 (4.0 – 17)	<0.001 [†]
	Onda A' (cm/s)	7.9 (6.2 – 10.7)	7.4 (3.1 – 12.2)	ns
Inferior	Onda S (cm/s)	10.7 (8.2 – 16.4)	7.7 (6.0 – 10.4)	<0.001 [†]
	Onda E' (cm/s)	13.8 (10.3 – 20.4)	7.9 (4.2 – 16.6)	<0.001 [†]
	Onda A' (cm/s)	8.5 (6.4 – 18.4)	7.9 (5.2 – 18.2)	ns

Los valores con distribución no normal se muestran como mediana (mínimo-máximo).[†]U de Mann Whitney

Cuadro 7. Velocidades por Doppler tisular de los segmentos basales del ventrículo izquierdo.

Segmentos		Grupo testigo (n = 20)	Arteritis de Takayasu (n = 20)	Valor de p
Septal	Onda S (cm/s)	8.6 (7.7 – 10.5)	6.1 (4.8 – 8.5)	<0.001 [†]
	Onda E' (cm/s)	10.6 (8.8 – 14.3)	7.7 (3.4 – 11.8)	<0.001 [†]
	Onda A' (cm/s)	7.3 (5.1 – 14.0)	7.0 (4.3 – 13.2)	ns
Lateral	Onda S (cm/s)	10.7 (8.2 – 16.4)	6.5 (3.9 – 8.6)	<0.001 [†]
	Onda E' (cm/s)	13.8 (10.3 – 20.4)	7.8 (5.1 – 21.0)	<0.001 [†]
	Onda A' (cm/s)	8.5 (6.4 – 18.4)	7.1 (4.0 – 13.2)	<0.01 [†]
Anterior	Onda S (cm/s)	10.7 (8.2 – 16.4)	5.6 (4.3 – 8.6)	<0.001 [†]
	Onda E' (cm/s)	13.8 (10.3 – 20.4)	6.2 (4.1 – 15.3)	<0.001 [†]
	Onda A' (cm/s)	8.5 (6.4 – 18.4)	5.1 (2.2 – 9.2)	<0.001 [†]
Inferior	Onda S (cm/s)	10.7 (8.2 – 16.4)	6.2 (4.5 – 9.7)	<0.001 [†]
	Onda E' (cm/s)	13.8 (10.3 – 20.4)	7.5 (4.1 – 16.7)	<0.001 [†]

Onda A´(cm/s) 8.5 (6.4 – 18.4) 7.8 (4.2 – 14.7) ns

Los valores con distribución no normal se muestran como mediana (mínimo-máximo). †U de Mann Whitney

Cuadro 8. Velocidades por Doppler tisular por segmentos medios del ventrículo izquierdo.

Segmentos		Grupo testigo (n = 20)	Arteritis de Takayasu (n = 20)	Valor de p
Septal	Onda S (cm/s)	8.7 (7.7 – 10.5)	5.4 (4.3 – 7.8)	<0.001 †
	Onda E´(cm/s)	11.5 (7.9 – 16.0)	7.3 (4.0 – 12.8)	<0.001 †
	Onda A´(cm/s)	8.2 (5.1 – 14.0)	7.7 (3.6 – 12.7)	ns
Lateral	Onda S (cm/s)	8.7 (7.7 – 10.5)	4.7 (3.5 – 9.6)	<0.001 †
	Onda E´(cm/s)	11.5 (7.9 – 16.0)	5.6 (2.4 – 19.5)	<0.001 †
	Onda A´(cm/s)	8.2 (5.1 – 14.0)	5.7 (2.4 – 10.7)	<0.01 †
Anterior	Onda S (cm/s)	8.7 (7.7 – 10.5)	4.7 (3.9 – 8.9)	<0.001 †
	Onda E´(cm/s)	11.5 (7.9 – 16.0)	5.3 (3.8 – 11.1)	<0.001 †
	Onda A´(cm/s)	8.2 (5.1 – 14.0)	4.2 (2.4 - 8.2)	<0.001 †
Inferior	Onda S (cm/s)	8.7 (7.7 – 10.5)	4.9 (3.9 – 7.8)	<0.001 †
	Onda E´(cm/s)	11.5 (7.9 – 16.0)	5.9 (2.7 – 16.2)	<0.001 †
	Onda A´(cm/s)	8.2 (5.1 – 14.0)	6.7 (2.9 – 11.4)	<0.05 †

Los valores con distribución no normal se muestran como mediana (mínimo-máximo). †U de Mann Whitney

Cuadro 9. Velocidades por Doppler tisular del segmento basal del ventrículo derecho y lateral del anillo tricuspideo.

Segmentos		Grupo testigo (n = 20)	Arteritis de Takayasu (n = 20)	Valor de p
Anillo tricuspideo	Onda S (cm/s)	12.2 (8.4 – 14.5)	11.7 (7.0 – 14.5)	ns
	Onda E´(cm/s)	11.9 (10.3 – 16.8)	11.0 (6.1 – 16.8)	<0.05 †
	Onda A´(cm/s)	12.2 (8.3 – 19.2)	10.8 (4.2 – 18.0)	ns
Ventrículo derecho	Onda S (cm/s)	10.6 (9.9 – 14.6)	9.8 (6.9 – 14.6)	<0.05 †
	Onda E´(cm/s)	11.2 (10.0 – 16.9)	11.7 (6.0 – 16.9)	ns
	Onda A´(cm/s)	10.2 (8.0 – 18.6)	10.2 (5.1 – 18.6)	ns

Los valores con distribución no normal se muestran como mediana (mínimo-máximo). †U de Mann Whitney

Cuadro 10. Parámetros ecocardiográficos de función diastólica inferidos por Doppler pulsado y tisular.

Parámetro	Grupo testigo (n = 20)	Arteritis de Takayasu (n = 20)	Valor de p
Patrón de llenado normal	20 (100)	11 (55 %)	< 0.01*
Trastorno de la relajación	-	7 (35 %)	< 0.01*
Patrón pseudonormal	-	2 (10 %)	ns
Patrón restrictivo	-	-	-
Relación E'/A'	1.1 (1.0 – 1.5)	1.0 (0.5 – 2.1)	ns
Relacion E/E'	6.4 (4.2 – 9.6)	9.9 (5.9 - 22.3)	< 0.001 [†]
D2VI (mmHg)	9.9 (7.1 - 13.8)	14.2 (9.2 – 29.6)	< 0.001 [†]

Las variables cualitativas se muestran como n (%). Los valores con distribución no normal se muestran como mediana (mínimo-máximo). * Chi cuadrada. [†]U de Mann Whitney

Cuadro 11. Velocidad de la onda S del ventrículo izquierdo por regiones.

Parámetro	Grupo testigo (n = 20)	Arteritis de Takayasu (n = 20)	Valor de p
Onda S lateral (cm/s)	8.7 (7.6 – 10.7)	5.9 (4.7 – 10.8)	< 0.001 [†]
Onda S septal (cm/s)	8.8 (8.0 – 10.0)	5.9 (4.6 - 8.3)	< 0.001 [†]
Onda S anterior (cm/s)	9.4 (8.1 – 11.9)	5.8 (4.2 – 9.3)	< 0.001 [†]
Onda S inferior (cm/s)	9.8 (8.2 – 13.8)	6.1 (5.1 – 8.2)	< 0.001 [†]

Los valores con distribución no normal se muestran como mediana (mínimo-máximo). [†]U de Mann Whitney

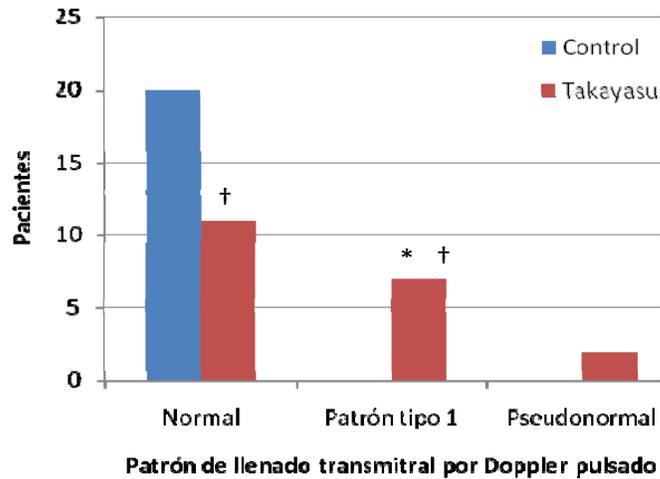


Figura 1. Distribución de los pacientes con arteritis de Takayasu de acuerdo al patrón de llenado transmitral por Doppler pulsado. El grupo control se muestra como marco de referencia en barra azul. * $p < 0.001$ normal vs patrón tipo 1. † $p < 0.001$ vs grupo control (Chi cuadrada).

En los pacientes sanos (Control) no se encontro disfuncion diastolica por Doppler pulsado, en 55% de los pacientes con AT se demostro normalidad en la misma medición, en 35% trastornos de la relajación y en 10% patron pseudonormal (figura 1).

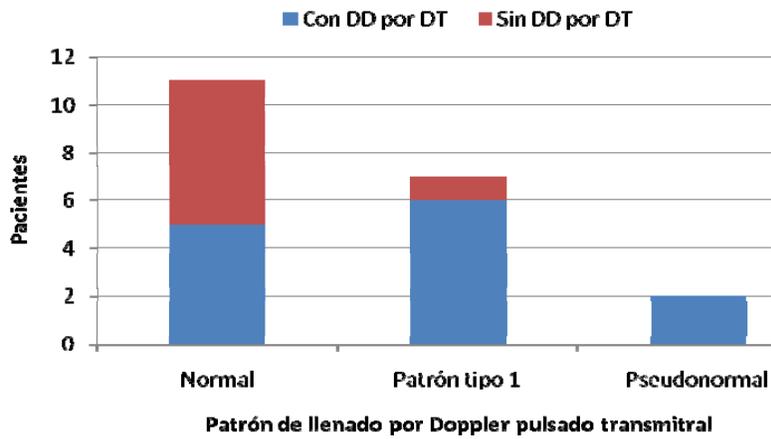


Figura 2. Distribución de los pacientes con arteritis de Takayasu en quienes se encontró disfunción diastólica por Doppler tisular en relación al tipo de patrón de llenado obtenido por Doppler pulsado transmitral. DD = disfunción diastólica; DT = Doppler tisular.

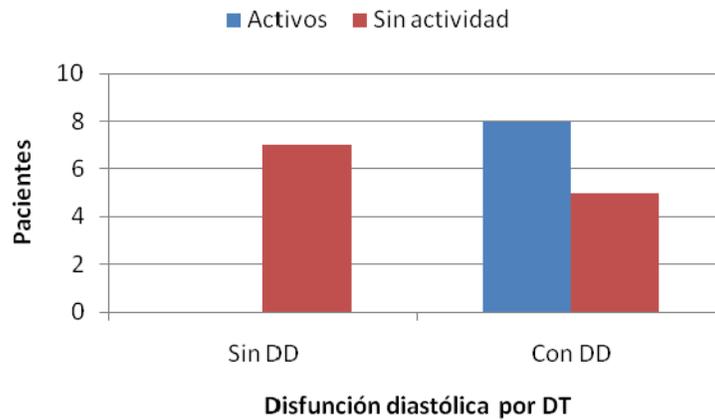


Figura 3. Pacientes con actividad inflamatoria de la arteritis de Takayasu en relación a la función diastólica por Doppler tisular. DD = disfunción diastólica; DT = Doppler tisular.

Se graficó la actividad inflamatoria con la Proteína C reactiva de los pacientes y su asociación a la disfunción diastólica encontrando a los pacientes con disfunción diastólica cursando con actividad inflamatoria en ese momento (figura 3).

DISCUSIÓN

La ecocardiografía puede ofrecer una evaluación no invasiva de daños en las válvulas, alteraciones del movimiento de la pared segmentaria, espesor de la pared y la función ventricular, la identificación de aneurismas, estenosis aórtica y como alteración final y principal causa de daño miocárdico en los pacientes con Arteritis de Takayasu; por ello la detección oportuna de la disfunción diastólica podría ayudar a diagnosticar más tempranamente el padecimiento y ser un parámetro a evaluar cuando se da tratamiento.

Un hallazgo importante de nuestro estudio, ya demostrado previamente ⁽⁴⁵⁾, fue la asociación de hipertensión arterial sistémica en el 75% de los pacientes con Arteritis de Takayasu, e incluso el 65% de ellos había recibido tratamiento con diversos fármacos; a pesar de ello se encontró por ecocardiografía hipertrofia concéntrica del Ventrículo izquierdo con septum y pared posterior entre 8 a 15mm (X 10 mm) en comparación con el grupo de sujetos sanos que tuvieron mediciones del septum y pared posterior entre 8 a 11mm.

Aunque la patogénesis de la arteritis de Takayasu no ha sido del todo definida, los datos de la bibliografía se inclinan a favor de una enfermedad autoinmune en la que están implicadas la activación de los linfocitos y la interacción entre algún anticuerpo y el endotelio de los grandes vasos. ⁽¹⁹⁾ ⁽²⁰⁾ La Hipertensión arterial es

uno de los estados que aumenta el estrés oxidativo que aunado a la activación del sistema renina- angiotensina-aldosterona induce genes respondedores redox que codifican la síntesis de factores de crecimiento, citoquinas y moléculas de adhesión.

De acuerdo a lo demostrado en este grupo de pacientes, también analizados para el desarrollo de la tesis de un Residente de Reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico SXXI durante el 2009-2010, los niveles de óxido nítrico se encontraron por debajo de los sujetos sanos en aquellos pacientes portadores de AT ($p < 0.001$). Esto demuestra que el proceso inflamatorio vascular genera cambios en el miocardio similares a los vistos en pacientes con cardiopatía hipertensiva.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, la cardiopatía hipertensiva se define como las alteraciones debidas a un incremento persistente de la presión sanguínea sistémica con niveles superiores a 140 mmHg de presión arterial sistólica y 90 mmHg de presión diastólica.

Una variable confusora en el desarrollo del protocolo fue la participación del tratamiento crónico inmunosupresor con Corticoesteroides, los cuales sabemos que por hipercortisolismo los pacientes pueden desarrollar hipertensión arterial. También demostrando en nuestros pacientes dislipidemia en el 65% de ellos, probablemente desarrollado por la toma de estos medicamentos.

Sin tanta sorpresa, debido a la estadística mundial sobre la prevalencia en el sexo de estos pacientes ⁽²²⁾, el 85% de nuestra muestra de pacientes con la enfermedad

fueron mujeres de entre 21 y 63 años de edad, pero llamando la atención la estatura significativamente menor, con una media de 1.55m ($p < 0.001$).

En 2006 se realizó un estudio de seguimiento a 5 años de pacientes con enfermedad de Takayasu en donde se demostró el desarrollo de hipertrofia concéntrica del VI entre otras complicaciones en los pacientes con dicha enfermedad vascular, dejando abierta la posibilidad de demostrar en forma temprana el desarrollo de alteraciones cardiovasculares antes de sus manifestaciones clínicas.

La ecocardiografía "Doppler tisular" es una modalidad del Doppler pulsado por medio del cual se modifican los parámetros de las señales Doppler para detectar bajas velocidades originadas a partir del movimiento de la pared ventricular, eliminando con filtros las señales de alta velocidad provenientes de la circulación sanguínea.

En esta se pueden hacer evidente diferentes ondas, la primera de origen sistólico que se inscribe en forma positiva denominada "onda S". Entre el final de la onda S y la siguiente, llamada "onda E", de inscripción negativa en la diástole precoz, se encuentra el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) y otra onda también de tipo negativa y que corresponde a la contracción auricular en la telediástole denominada "onda A". A su vez se detecta entre el final de la onda a y el inicio de la onda S el tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV).

En un 55% de los pacientes el patrón de llenado por Doppler Pulsado transmitral fue normal, un 35% tuvo trastornos de la relajación isovolumétrica y un 10% patrón pseudonormal corroborado por alternancia E/A asociado a la respiración.

En nuestro estudio demostramos que por medio de métodos convencionales (Doppler pulsado) no fue factible observar alteraciones en la función sistólica o diastólica, sin embargo haciendo uso de la ecocardiografía Doppler tisular fue posible encontrar disfunción diastólica temprana.

Al aplicar el Doppler tisular a los pacientes se encontró que las velocidades segmentarias Septal, Anterior, inferior y lateral del anillo mitral, segmentos basales y medios del VI estaban disminuidas con una $p < 0.001$ a excepción de la onda A (contracción auricular en la telediástole) en algunas de los segmentos que se debe probablemente a que el llenado rápido auricular no está tan deteriorado en forma inicial.

La medición de E/E' demostró también en forma significativa ($p < 0.001$) con media de 9.9 pero con mínima de 5.9 y máxima de 22.3 la disfunción diastólica que predomina en los pacientes con Arteritis de Takayasu. Con este parámetro fue posible calcular, por medio de la fórmula de Nagueh, la D2 del VI, la cual se encuentra elevada, con media de 14 en los pacientes con la enfermedad en comparación con el grupo control que mostró una media de 9.9.

Por medio de la medición de la onda S por Doppler tisular pudimos determinar que también hay alteraciones en la función sistólica en forma significativa en los pacientes con Arteritis de Takayasu ($p < 0.001$) en comparación con los pacientes

control. No así, por método de Simpson, la Fracción de expulsión y la fracción de acortamiento fueron normales. Los diámetros (sistólico y diastólico) del VI fueron normales a pesar del tiempo de evolución de su enfermedad, ya que algunos de ellos llevan más de 20 años del diagnóstico. Cuando la "onda S" es menor a 7,5 cm/seg se asocia a motilidad parietal anormal de la pared posterior, con una sensibilidad del 83% y especificidad del 100%.

No se demostró alteración significativa en Ventrículo Derecho y pared lateral del anillo tricúspide por medio de las mediciones por Doppler tisular segmentario.

Estos resultados son sorprendentes si se tiene en cuenta que el control de la hipertensión arterial, una de las principales causas de la insuficiencia cardíaca, ha mejorado gracias a la generalización del tratamiento antihipertensivo; sin embargo, también se puede argumentar que el inicio del tratamiento antihipertensivo evita muertes por enfermedad coronaria y cerebrovascular, que aumenta el número de personas que se mantienen vivas pero están aun expuestas a desarrollar insuficiencia cardíaca.

CONCLUSION:

La ecocardiografía por Doppler tisular permite identificar de manera incipiente disfunción diastólica y sistólica en los pacientes con Arteritis de Takayasu que pueden tener parámetros normales por ecocardiografía y sus métodos convencionales.

GLOSARIO:

AT, Arteritis de Takayasu

AI, aurícula izquierda

AD, aurícula derecha

DDVI, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo

DSVI, diámetro sistólico del ventrículo izquierdo

SIV, septum interventricular

PP, pared posterior

DDVD, diámetro diastólico del ventrículo derecho

RAo; raíz aórtica

AAo, anillo aórtico

VSFVI, volumen sistólico final del ventrículo izquierdo

PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar

FEVI, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo

FAC, fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo.

VI: Ventrículo Izquierdo

VD: Ventrículo Derecho

IC: Insuficiencia Cardíaca

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kerr GS. Takayasu's arteritis. In: Hunder GG, ed. Rheumatic Disease Clinics of North America: Vasculitis. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1995: 1041 - 1058.
2. Draper HH, Haley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. Methods Enzymol 1990; 186: 421-431.
3. Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease). Circulation 1978; 57 :27-35.
4. Andrews.J.,Al-Nahas.A.,Pennell.DJ.,et al. "Non- invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis " Ann Rheum Dis 2004 Aug; 63(8):995-1000
5. Gotway.MB, Araoz.PA., Macedo. TA., et al. "Imaging findings in Takayasu's arteritis" AJR 2005 184(6): 1945-1950.
6. Hotchi M. Pathological studies on Takayasu arteritis. Heart Vessels 1992; 7(suppl): 11-17.
7. Scott DGI, Salmon M, Scott DL, Blann A, Bacon PA, Walton KW, Oakland CDH, Slaney GF. Takayasu's arteritis: a pathogenetic role for cytotoxic T lymphocytes? Clin Rheumatol 1986; 5: 517-522.
8. Emeson EE, Robertson AL Jr. T lymphocytes in aortic and coronary intimas: their potential role in atherogenesis. Am J Pathol 1988; 130: 369-376.
9. Hansson GK, Jonasson L, Seifert PS, Stemme S. Immune mechanisms in atherosclerosis. Arteriosclerosis 1989; 9: 567-578.

10. Seko Y, Minota S, Kawasaki A, Shinkai Y, Maeda K, Yagita H, Okumura K, Sato O, Takagi A, Tada Y, Yazaki Y. Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65-kD heat-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *J Clin Invest* 1994; 93: 750-758.
11. Seko Y, Sato O, Takagi A, Tada Y, Matsuo H, Yagita H, Okomura K, Yazaki Y. Restricted usage of T-cell receptor Va-Vb genes in infiltrating cells in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation* 1996; 93: 1788-1790.
12. Kuivaniemi H, Platsoucas CD, Tilson III MD. Aortic aneurysms: An immune disease with a strong genetic component. *Circulation* 2008; 117(2): 242-252.
13. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulation of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*. 1986; 6: 131-138.
14. Slater FT. Free radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 222: 1-15.
15. De Zwart LL, Meerman JHN, Commandeur JNM et al. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and humans. *Free Radical Biology & Medicine* 1999; 26: 202-226.
16. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*, Oxford University Press Inc. New York 2000; pp 701-707.
17. A. Chávez Negrete, Tesis Niveles de Oxido Nitrico y Malondialdehido en pacientes con Arteritis de Takayasu y su correlacion con la clínica. Hospital de Especialidades CMN SXXI, 2010

18. Parmley WW : Heart Failure due to diastolic dysfunction. In Cardiology, Ed. By William W. Parmley and Kanu Chatterjee. Lipincott Williams & Wilkins. Cardiology in CD-ROM, USA,1998.
19. Paulus WJ : Paracrine coronary endothelial modulation of diastolic left ventricular function in man: implications for diastolic heart failure. J Card Fail 1996;2(4 Suppl):S155-64.
20. Lax J. Insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica. Revista del CONAREC, año 17, No 63, Julio 2001.
21. Arend WP, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum 1990;33:1129-1134.
22. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J et al. Takayasu arteritis. Ann Intern Med 1994;120:919-929.
23. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrite, nitrate and [15N] nitrate in biological fluids. Anal Biochem 1982; 126: 131-138.
24. Wade CR, van Rij AM. Plasma thiobarbituric acid reactivity: Reaction conditions and the role of iron, antioxidants and lipid peroxy radicals on the quantitation of plasma lipid peroxides. Life Sci 1988; 43: 1085-1093.
25. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. Am J Med 1985; 76: 1001-1009.
26. Scott DGI, Salmon M, Scott DL, Blann A, Bacon PA, Walton KW, Oakland CDH, Slaney GF. Takayasu's arteritis: a pathogenetic role for cytotoxic T lymphocytes? Clin Rheumatol. 1986; 5: 517-522.

27. Hotchi M. Pathological studies on Takayasu arteritis. *Heart Vessels*.1992; 7(suppl): 11-17.
28. Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multifunctional cytokines: IL-6 and related molecules (IL-1 and TNF). *FASEB J*. 1990; 4: 2860-2867.
29. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 127-137.
30. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: Curiosity, cause, or consequence. *Lancet*, 1994; 344: 721-724.
31. Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet*, 1984; 1: 396-397.
32. Elmoselhi AB, Lukas A, Ostadal P et al. Preconditioning attenuates ischemia-reperfusion-induced remodeling of Na⁺-K⁺-ATPase in hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003; 285: 1055–1063.
33. Suzuki S, Kaneko M, Chapman DC et al. Alterations in cardiac contractile proteins due to oxygen free radicals. *Biochim Biophys Acta*, 1991; 24: 95-100.
34. Mocanda S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109-142.
35. Li H, Förstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000; 190:244-254.
36. O'Donnell VB, Freeman BA. Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways. Implications for vascular disease. *Circ Res* 2001; 88:12-21.

37. Feron O, Dessy C, Moniotte S, Desager JP, Balligand JL. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1999; 103:897-905.
38. Chen PY, Sanders PW. Role of nitric oxide synthesis in salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats. *Hypertension* 1993; 22: 812-818.
39. Parildar Z, Gultur C, Parildar M, Oran I, Erdener D, Memis A. Effect of endovascular treatment on nitric oxide and renal function in Takayasu's arteritis with renovascular hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2002;25(2):91-96.
40. García EH. Doppler tisular: Medición de las velocidades de movimiento de las paredes cardíacas. Revisión de un nuevo método en ecocardiografía. *Revista del CONAREC*, Año 17, No 65, Nov 2001: pag 286 – 295.
41. Revilla A. Determinación de la presión de llenado ventricular izquierdo por Doppler Tisular en pacientes con disfunción cardíaca sistólica y diastólica. *Revista Peruana de Cardiología* Vol. XXXIII No 1.
42. F.Guadalajara. *Cardiología*. Méndez Editores. Quinta edición. Cap 12. 1999, México D.F. pags 366-381.
43. Nagueh. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Ecocardiography. *Journal of the American Society of Ecocardiography*. 2008; Vol 22, Number 2
44. Simon R.J. Maxwell, Robert J. Moots' and Martin J. Kendall. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J* (1994) 70, 863 – 870

45. Soto M.E, M.D, Ms.Sc., Espinola-Zavaleta N, M.D, Ph.D., Ramirez-Quito O, M.D., Reyes P, M.D. Echocardiographic Follow-Up of Patients with Takayasu's Arteritis: Five-Year Survival..Departments of Immunology and Echocardiography, ECHOCARDIOGRAPHY: A Jrnl. of CV Ultrasound & Allied Tech. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez," México City, Mexico. Vol. 23, No. 5, 2006
46. Isaaq K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez J, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. Am. J. Cardiol. 1989; 64:66-75.