



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

“MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DE PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS
CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE: EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL”

TÉSIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN:
CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JUAN BETUEL IVEY MIRANDA.

TUTORES DE TESIS:

DR. LEÓN GERARDO AELLO REYES, DR. JAIME GALINDO URIBE, DRA. ANDREA
HINOJOSA AZAOLA

MÉXICO DISTRITO FEDERAL, 2013



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.

DR. MANUEL ÁLVAREZ NAVARRO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO S.B.E

DR. JOSÉ MANUEL PORTOS SILVA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO S.B.E.

DR. JOSÉ BENITO ÁLVAREZ MOSQUERA
TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO S.B.E.

DR. JAIME GALINDO URIBE

DRA. ANDREA HINOJOSA AZAOLA

DR. LEON GERARDO AELLO REYES

ASESORES DE TESIS

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO S.B.E.

DEDICATORIA

A mis padres,

Por su infinita inspiración e incondicional apoyo; por ser mucho más de lo que un hijo puede pedir

A Jazmín, la mejor amiga de nacimiento.. y de toda mi vida

A Rosalba

Por su tiempo y comprensión

A mis amigos

Que son los ángeles que Dios nos manda, fuente de infinita inspiración y superación

INDICE GENERAL

1. RESUMEN.
2. MARCO TEÓRICO
 - a. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE
 - b. MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES
3. JUSTIFICACIÓN
4. HIPÓTESIS
5. OBJETIVOS
 - a. OBJETIVO PRIMARIO
 - b. OBJETIVO SECUNDARIO
6. DISEÑO DEL ESTUDIO
7. MATERIAL Y MÉTODOS
 - a. POBLACIÓN
 - b. CRITERIOS DE INCLUSIÓN
 - c. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
 - d. ASPECTOS ÉTICOS
 - e. VARIABLES DEL ESTUDIO
 - f. ANÁLISIS ESTADÍSTICO
8. RESULTADOS
 - a. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN
 - b. IMPLANTE VALVULAR AÓRTICO
 - c. NECESIDAD DE MARCAPASOS DEFINITIVO
 - d. INSUFICIENCIA CARDIACA

e. MUERTE CARDIOVASCULAR

f. EVENTOS CARDIOVASCULARES CORONARIOS

g. RESUMEN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES

9. DISCUSIÓN

10. CONCLUSIÓN

11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

12. BIBLIOGRAFÍA

**“MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DE PACIENTES MESTIZOS
MEXICANOS CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE: EXPERIENCIA DE UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

1. RESUMEN

OBJETIVOS: Establecer la prevalencia de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, implante valvular, implante de marcapasos, insuficiencia cardiaca) en pacientes mestizos mexicanos con diagnóstico de espondilitis anquilosante en un hospital de tercer nivel (INCMNSZ); así mismo se plantea conocer las características basales de la población mexicana con espondilitis anquilosante y las manifestaciones cardiovasculares generales.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrolectivo, observacional. Se usó la base de datos del departamento de estadística del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, hospital de concentración de enfermedades reumatológicas, acerca de pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante que estuvieran en activo en el Instituto en 22 años (enero de 1990 a junio de 2012). Se recolectaron diferentes variables con énfasis en manifestaciones cardiovasculares, especialmente eventos mayores definidos como muerte cardiovascular, implante valvular aórtico, implante de marcapasos definitivo u hospitalización por insuficiencia cardiaca.

CONCLUSIONES: Se incluyeron en el análisis final 202 pacientes, 78.3% hombres. Las características clínicas de la población fueron similares a las antes reportadas en otros estudios en pacientes mestizos mexicanos. Se encontró HLA-B27 positivo en el 85.8% de los casos; uveítis en 29.2%. El 65.3% tenía electrocardiograma y al 11.1% se le realizó un ecocardiograma como tamizaje. La prevalencia de eventos cardiovasculares mayores fue de 2.47% (5 casos en 202 pacientes, de los cuales 3 se debieron a implante valvular aórtico y 2 a insuficiencia cardiaca por disfunción diastólica atribuido directamente como complicación de la espondilitis anquilosante, uno de estos 2 pacientes falleció por la misma causa). No hubo implantes de marcapasos definitivos. La prevalencia de alteraciones cardiovasculares generales fue de 15.3%.

2. MARCO TEÓRICO

A) ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente el esqueleto axial. Las articulaciones sacroiliacas, periféricas, los tendones y ligamentos también se ven afectados. Esta entidad afecta más frecuentemente a hombres jóvenes y puede llevar a fusión de la columna vertebral. El antígeno leucocitario humano (HLA) – B27 está presente en el 92 al 100% de los pacientes con EA y se ha reportado que contribuye a las manifestaciones fisiopatológicas de este padecimiento.¹ En mestizos mexicanos varía del 68-77%.² La uveítis es la manifestación extraarticular más común.³ La prevalencia de afección cardiovascular va desde el 2% hasta el 64% según las definiciones utilizadas.⁴

B) MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Las manifestaciones cardiovasculares más frecuentes son en primer lugar afección de la válvula aórtica y mitral; en segundo lugar trastornos del sistema de conducción; en tercero disfunción diastólica; y en cuarto lugar, se ha establecido como factor de riesgo para cardiopatía isquémica.³

La afección aórtica fue reportada por primera vez por Mallory en 1936 quien describió los hallazgos de las necropsias de 2 hombres jóvenes con insuficiencia aórtica, y artritis periférica y del esqueleto axial.⁵ En 1973 Bulkley documentó los

hallazgos anatomopatológicos de 8 necropsias de pacientes con EA e insuficiencia aórtica; éstos consistían en engrosamiento de las valvas, así como de la aorta inmediatamente por arriba de los senos de Valsalva, secundario a un denso tejido cicatricial de la adventicia y a proliferación fibrosa de la íntima.⁶ Los siguientes estudios demostraron un proceso inflamatorio acoplado con agregación plaquetaria que ocasiona endarteritis alrededor de la raíz aórtica y la válvula. Esto estimula la hiperactividad de los fibroblastos y ocasiona engrosamiento tisular con afección del anillo aórtico, valvas, unión mitroaórtica y tejido de conducción.⁷ El engrosamiento de las valvas, dilatación de la raíz aórtica y el desplazamiento anormal de las cúspides por el engrosamiento subaórtico ocasiona en conjunto insuficiencia aórtica.⁸

Se ha descrito que la afección a la aorta puede preceder los síntomas articulares, y que la insuficiencia aórtica puede ser severa incluso cuando los signos de espondilitis son mínimos.⁶ Por ejemplo, Roldan encontró engrosamiento en la raíz y válvula aórtica en 82% de 44 pacientes americanos con EA contra el 27% de controles, de los cuales el 20% de los pacientes desarrolló un evento mayor (insuficiencia cardíaca, reemplazo valvular, ictus, muerte) en comparación con el 3% de los controles, si bien la muestra era solo de 44 pacientes.⁷ En contraparte un estudio suizo de Brunner et al, se demostró en 100 pacientes del sexo masculino con EA de más de 15 años de evolución mediante ecocardiograma transtorácico, que no hubo incremento en la tasa de insuficiencia mitral o aórtica.⁴ Otro estudio más reciente de 70 pacientes de Corea del Sur con EA, encontró mediante ecocardiograma transesofágico que efectivamente existía

engrosamiento de las válvulas aórtica y mitral, pero en comparación con el grupo control, no hubo aumento en la tasa de insuficiencia aórtica ni mitral, independientemente de la duración de la enfermedad.⁹

Respecto a los trastornos de la conducción, Weed en 1966 notó por primera vez la asociación entre anomalías de la conducción y EA con HLA – B27 positivo.¹⁰

La relación entre los trastornos de la conducción y la afección de la parte membranosa del septum interventricular fue reconocida posteriormente.⁶

Ocasionalmente la extensión de la aortitis en el septum interventricular resulta en bloqueos de segundo grado, tercero y fasciculares.⁷ El sitio anatómico de

bloqueos de la conducción atrio-ventricular en EA se localiza principalmente a nivel suprahisiano según Bergfeldt.¹¹ Dyk et al demostraron una prevalencia mayor

de bloqueo atrio-ventricular de primer grado en pacientes con EA en asociación con mayor duración de la enfermedad.¹² Interesantemente, encontraron también

un incremento de trastornos de la conducción en pacientes HLA-B27 positivos, aún sin manifestación articulares de EA.¹² Por otro lado, en un estudio de 99

pacientes con EA y 132 de sus familiares adultos de primer grado, a los que se les realizó electrocardiograma convencional de 12 derivaciones, no se encontró mayor

frecuencia de bloqueos atrio-ventriculares, ni siquiera de primer grado.¹³ Toussirot

et al encontraron factores que sugieren trastornos autonómicos, por ejemplo, un incremento pequeño pero significativo de la frecuencia cardíaca.¹⁴ Opuesto a este

estudio, está el reportado por Yildirim quien refutó la disfunción autonómica; utilizaron la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y no encontraron

diferencia significativa entre el grupo de EA y el control, aunque una limitación

reconocida de este estudio es que todos los pacientes eran jóvenes y estaban con tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, lo que pudo detener el avance de la disfunción autonómica.¹⁵ Así mismo, en un estudio de 223 hombres alemanes con marcapasos definitivo, se encontró sacroilitis mediante radiografías en 19 pacientes, de los cuales 15 (6.7%) cumplieron el diagnóstico de EA, a diferencia de la prevalencia del 0.1-0.5% de pacientes caucásicos.¹⁶ En otro estudio escandinavo hecho en 83 pacientes con marcapasos definitivo, donde habían sido excluidos pacientes con enfermedades relacionadas a HLA –B27, encontró que el 17% de los pacientes eran HLA – B27 positivos vs el 6 % de los controles.¹⁷ En un estudio de Holter de 48 pacientes con EA HLA – B27 positivos, la frecuencia de bloqueos atrio-ventriculares y taquicardia auricular fue más frecuente que en control sanos.¹⁸ Respecto a la heterogeneidad de la repolarización, un estudio de 88 pacientes con EA y controles encontraron que la dispersión del QT era mayor en EA y se correlacionaba con la duración de la enfermedad y la frecuencia de extrasístoles ventriculares.¹⁹

Con relación a la enfermedad miocárdica existen varios estudios que demuestran que la disfunción miocárdica evidente en pacientes con EA es diastólica y no sistólica.⁸ En un estudio de 74 pacientes con EA sin síntomas cardiopulmonares se realizaron radiografías y electrocardiogramas a todos los pacientes. Ambos estudios fueron normales en 73 pacientes. Se realizaron también ecocardiogramas a 30 hombres de los 74 pacientes: el tamaño del atrio izquierdo, cavidad ventricular izquierda y grosor fueron también normales; se encontraron anomalías menores en la raíz aórtica en 3 pacientes mayores (ancianos). Se

encontraron también anomalías diastólicas tempranas en 16 de 30 pacientes. Se realizaron además estudios histopatológicos de 28 pacientes a los que se les realizaron necropsias, excluyendo pacientes con enfermedad miocárdica isquémica, hipertensiva o valvular; encontraron un incremento leve y difuso de tejido conectivo intersticial, sin cambios inflamatorios ni amiloide.²⁰ En otro estudio de 59 pacientes se encontró disfunción diastólica en 20% de los pacientes (15% patrón de relajación anormal y 5% pseudonormal), también hubo insuficiencia aórtica y mitral leves en 1 y 3 pacientes respectivamente. No hubo relación entre la disfunción diastólica y la edad, severidad de la enfermedad, duración de la enfermedad o manifestaciones extraarticulares.²¹ En otro estudio Yildirim demostró aumento de la disfunción diastólica consistente en patrón de relajación anormal, aunque sin aumento en las presiones de llenado.²² En otro estudio de 21 pacientes con EA y 20 controles, no hubo diferencia por ecocardiografía entre ambos grupos.²³ En el estudio de Brunner antes comentado, la disfunción diastólica si ocurrió más frecuentemente en el grupo de EA, aunque estos pacientes tenían mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular como mayor edad e hipertensión arterial sistémica. Concluyó que no es necesario una evaluación rutinaria con ecocardiograma a estos pacientes.⁹ La amiloidosis renal ocurre en una minoría de pacientes con EA, y la amiloidosis cardíaca en este contexto se ha reportado aún más rara.²⁴ En un pequeño estudio de 7 pacientes con diagnóstico ecocardiográfico de miocardiopatía infiltrativa, 1 tenía EA; los hallazgos ecocardiográficos fueron disfunción sistólica y engrosamiento de las paredes.²⁵

Respecto a la pericarditis, solo se presenta en el 1% de los casos²⁶ y no ha sido reportada en otros estudios ni se considera frecuente en la espondilitis anquilosante.

Como consecuencia de estas complicaciones, en varios estudios se ha encontrado que hay un aumento de eventos cardiovasculares en estos pacientes, y que esto se ha asociado con una disminución de la supervivencia en esta población (3 Lauterman). Por ejemplo, la tasa de mortalidad global en los pacientes caucásicos con espondilitis anquilosante es de 1.6 a 1.9 veces mayor a la población general; y la mortalidad cardiovascular es del 20 al 40%.²⁷ Sin embargo, en la práctica clínica rara vez se observan síntomas cardiovasculares, por lo que la importancia de estas patologías podría estar infraestimada o bien es menor a lo esperado.

Existe evidencia de que la espondilitis anquilosante se manifiesta de forma desigual (mayor o menor grado de afectación axial o periférica, con o sin uveítis) en las diferentes razas. Por ejemplo comparando la información de los registros internacionales REGISPONDER y RESPONDIA que explicaban las manifestaciones clínicas en pacientes norteamericanos y latinos demostraron que la prevalencia de HLA-B27 + y el involucro en articulaciones periféricas era significativamente diferente como lo demuestra la tabla 1.²⁸

Tabla 1.

Estudio REGISPONSER y RESPONDIA	Pacientes en EU N= 2356	Pacientes en Latinoamérica N= 1083	P
HLA-B27 +	83%	71%	<0.001
Artritis periférica	42%	57%	<0.001
Entesitis	38%	54%	<0.001

Por lo tanto, es muy probable que la afectación cardiovascular en pacientes mexicanos sea diferente de la reportada por los estudios antes mencionados que son de pacientes norteamericanos, caucásicos y orientales.

Existen muy pocos estudios diseñados específicamente para conocer la prevalencia de manifestaciones cardiovasculares en pacientes mexicanos con espondilitis anquilosante.

Los estudios publicados a este respecto han abordado más bien las características clínicas generales y dado que la prevalencia de afectación cardiovascular es muy variable en la literatura, es necesario conocer la de la población mexicana.

En resumen, la afectación cardiovascular en pacientes con espondilitis anquilosante existe y su prevalencia se ha reportado con resultados muy variables. Así mismo se ha concluido que el aumento de eventos cardiovasculares se asocia a una disminución de la sobrevida. Los eventos cardiovasculares mayores que afectan a esta población son principalmente 3: insuficiencia aórtica/mitral, trastornos de la conducción y disfunción diastólica. Conocer la prevalencia de eventos mayores como muerte de origen cardiovascular, insuficiencia aórtica que requiera de implante valvular, trastornos de la conducción que ameriten implante de marcapasos definitivo, y finalmente disfunción diastólica que ocasione insuficiencia cardiaca aclararía la verdadera afectación cardiovascular de los pacientes mexicanos con EA. Dicha información sería muy útil pues nos permitiría saber si es necesario elaborar estrategias para detectar a tiempo dichas complicaciones; aunque si bien parecen ser poco frecuentes, bien podrían estar infraestimadas, o efectivamente ser menos frecuentes a lo reportado.

3. JUSTIFICACIÓN

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta predominantemente a personas jóvenes; si bien no es la más frecuente de las artritis, es relativamente frecuente en personas jóvenes donde puede ocasionar limitación funcional que deteriore la calidad de vida de los pacientes.

La afectación cardiovascular se ha descrito en estos pacientes, siendo la principal complicación la insuficiencia valvular aórtica, que cuando es severa puede ocasionar remodelación miocárdica, generar síntomas y requiere cirugía de implante valvular.

La literatura que actualmente describe estas manifestaciones cardiovasculares, deriva de poblaciones caucásicas y orientales; además es muy amplia y el porcentaje de afectación va desde 2% hasta el 64%.

En México, existe información acerca de las características clínicas de la población con espondilitis anquilosante, donde llama la atención que siendo la misma enfermedad afecta con diferente frecuencia las articulaciones periféricas que en la población caucásica; incluso la prevalencia de HLA-B27 (que se ha demostrado que interviene en la actividad de la enfermedad) es diferente entre ambos grupos. Además la información es muy escasa respecto a las manifestaciones cardiovasculares en la población mexicana.

Resulta por lo tanto muy importante conocer cuál es la frecuencia con que estas manifestaciones ocurren en la población mexicana y si su frecuencia es similar a la descrita en literatura de otras poblaciones. Especialmente si los eventos

cardiovasculares de peso (muerte cardiovascular, necesidad de implante valvular aórtico, necesidad de implante de marcapasos definitivo y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca) son tan frecuentes como para diseñar estrategias de diagnóstico temprano.

4. HIPÓTESIS

Los eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, necesidad de implante valvular aórtico, necesidad de implante de marcapasos definitivo y hospitalización por insuficiencia cardíaca) ocurren en la población mexicana con una frecuencia menor a lo descrito en la literatura universal.

5. OBJETIVOS.

OBJETIVO PRIMARIO

1. Establecer la prevalencia de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, implante valvular, implante de marcapasos, insuficiencia cardíaca) en pacientes mestizos mexicanos con diagnóstico de espondilitis anquilosante en un hospital de tercer nivel (INCMNSZ).

OBJETIVO COMPLEMENTARIO

2. Determinar la prevalencia de anomalías cardiovasculares generales en la población comentada, para conocer sus diferencias con otros grupos étnicos.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrolectivo y descriptivo. Se revisó la base de datos del departamento de estadística del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) desde 1990 hasta 2012 de pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

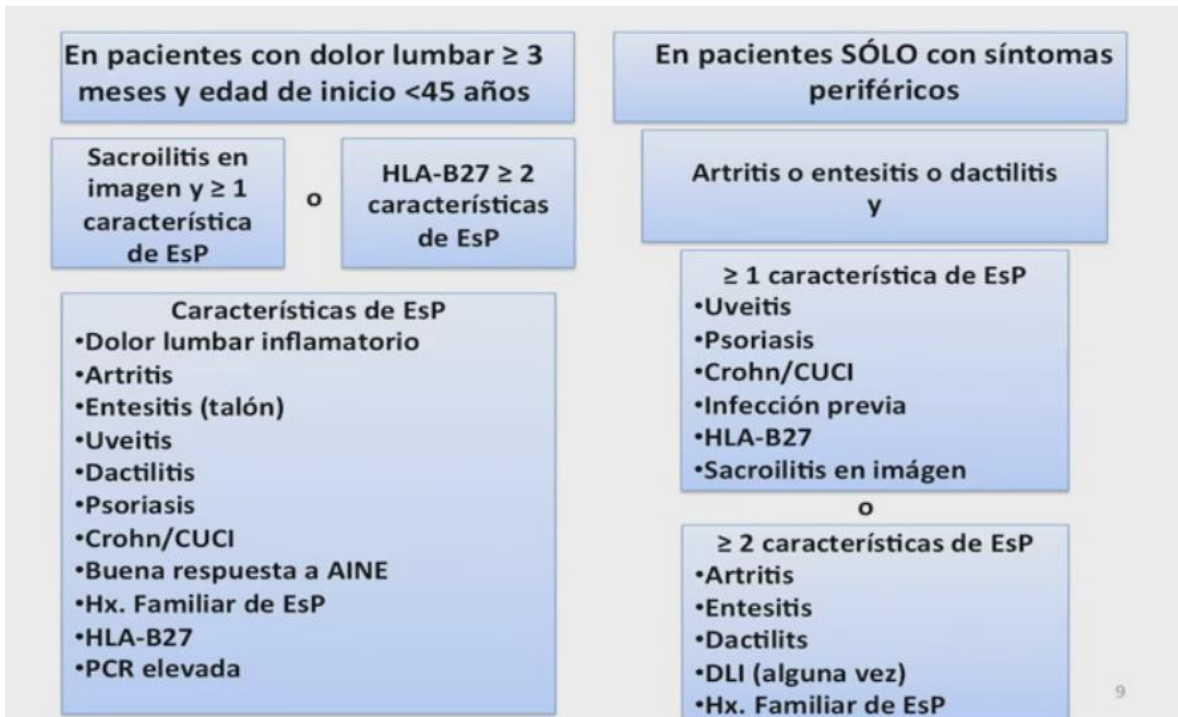
7.1 POBLACIÓN

Los pacientes sujetos a este estudio fueron todos aquellos incluidos en el departamento de estadística del INCMNSZ con diagnóstico de espondilitis anquilosante entre enero de 1990 y junio de 2012, que fueran pacientes en activo del hospital.

7.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán incluidos en la base de datos del archivo de estadística con diagnóstico de espondilitis anquilosante
- Diagnóstico de EA documentado por un especialista (Reumatólogo) de acuerdo a los criterios ASAS (Assessment of Spondylo – Arthritis Internaional Society) que se muestran en la figura 1.²⁹
- Pacientes en activo del instituto, con fecha de diagnóstico entre enero de 1990 y junio de 2012.

Figura 1. Criterios ASAS para el diagnóstico de espondilitis anquilosante (espondiloartritis)



7.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con expediente clínico incompleto.

7.4 ASPECTOS ÉTICOS

Por tratarse de un estudio retrolectivo y descriptivo, que no influyó en la toma de decisiones médicas y para no violar ninguna de las normas de la Declaración de Helsinki (1964) Y Somerset Weat, República de Sudáfrica (1996), ni de la Asamblea Médica Mundial en Materia de la Investigación Médica en Humanos, ni lo establecido en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos (artículo cuarto publicado en el Diario Oficial de la Federación en 1990), no se requirió del consentimiento informado por escrito por los pacientes en cuestión.

7.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

Se recolectaron las siguientes variables:

Demográficas: Fecha de ingreso al INCMNSZ, número de expediente, sexo, edad, fecha de nacimiento.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Sexo	Masculino	Masculino (1), Femenino (0)	Categórica
Edad	Años cumplidos	Años	Numérica
Fecha de nacimiento	Año de nacimiento de acuerdo al expediente clínico	Año	Numérica

Clínicas: Diagnóstico definitivo, fecha de historia clínica, año de inicio de síntomas, año al momento del diagnóstico de EA, edad al momento del diagnóstico, duración de la enfermedad, antecedentes heredo-familiares relevantes para cardiopatía, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, infarto agudo al miocardio, internamiento por insuficiencia cardiaca, presión arterial, peso y talla.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Diagnóstico de EA	De acuerdo a los criterios ASAS	Si (1), No (0)	Categórica
Año de historia clínica	Año en que se realizó historia clínica	Años	Numérica
Año de inicio de síntomas	Año en que el paciente tuvo por primera vez síntomas de EA	Año	Numérica
Año de diagnóstico de EA	Año en que se estableció el diagnóstico definitivo de EA	Año	Numérica
Edad al diagnóstico	Edad a la que se estableció el diagnóstico de EA	Años	Numérica
Edad al inicio de síntomas	Edad en que el paciente tuvo por primera vez síntomas de EA	Años	Numérica
Duración de la enfermedad	Años desde el diagnóstico de EA hasta el año de historia clínica	Años	Numérica
Carga genética para cardiopatía isquémica	Familiar de primer grado (padres o hermanos) con cardiopatía isquémica antes de los 65 años en mujeres o antes de los 55 años en hombres	Si (1), No (0)	Categórica
Tabaquismo	Haber fumado por lo menos 100 cigarrillos en toda su vida	Si (1), No (0)	Categórica
Diabetes mellitus	Diagnóstico establecido en el expediente de acuerdo a los criterios internacionales	Si (1), No (0)	Categórica

Hipertensión arterial sistémica	Diagnóstico establecido en el expediente de acuerdo a los criterios internacionales	Si (1), No (0)	Categórica
Dislipidemia	Diagnóstico establecido en el expediente de acuerdo a los criterios internacionales	Si (1), No (0)	Categórica
Cardiopatía isquémica	Antecedente en historia clínica de haber tenido infarto al miocardio o angina de pecho, o cumplir criterios de definición universal de infarto antiguo (documentado por ecocardiograma, resonancia de corazón o estudio de medicina nuclear)	Si (1), No (0)	Categórica
Insuficiencia cardiaca	Antecedente en historia clínica de insuficiencia cardiaca estadio C.	Si (1), No (0)	Categórica
Artritis periférica	Inflamación articular de causa de EA o entesitis	Si (1), No (0)	Categórica
Afección de esqueleto axial	Inflamación o afección de cualquier articulación del esqueleto axial o articulación sacroiliaca	Si (1), No (0)	Categórica
Uveítis	Evento documentado por oftalmólogo	Si (1), No (0)	Categórica
HLA B-27 positivo	Estudio de laboratorio obtenido del expediente clínico	Si (1), No (0)	Categórica
Presión arterial	Presión arterial obtenida de historia clínica	Milímetros de mercurio	Numérica
Frecuencia cardiaca	Frecuencia cardiaca obtenida en historia clínica	Latidos por minuto	Numérica
Peso	Peso obtenido de historia clínica	Kilogramos	Numérica

Talla	Talla obtenida de historia clínica	Metros	Numérica
-------	------------------------------------	--------	----------

Electrocardiográficas: ritmo, presencia de marcapasos, frecuencia cardiaca, onda P, segmento PR, QT medido y corregido, crecimiento auricular izquierdo o derecho, hipertrofia ventricular izquierda o derecha, bloqueo auriculo-ventricular de cualquier grado, trastornos de la conducción (inespecíficos, fasciculares, de rama, cualquier otra anomalía).

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Tener ECG	Que se encontrar ECG interpretable en el expediente	Si (1), No (0)	Categórica
Ritmo sinusal	Ondas P que precedente cada complejo QRS, P positiva en DI y negativa en AVR, intervalo R-R regular, PR constante, FC 60-100	Si (1), No (0)	Categórica
Segmento PR	Tiempo desde el inicio de onda P hasta inicio de complejo QRS	Milisegundos	Numérica
Intervalo QT medido	Tiempo desde el inicio de QRS hasta el final de la onda T	Milisegundos	Numérica
Intervalo QT corregido	Intervalo QT medido / Raíz cuadrada del R-R en segundos	Milisegundos	Numérica
Crecimiento auricular izquierdo	Onda P mayor a 120 ms con morfología +/- en V1	Si (1), No (0)	Categórica
Crecimiento auricular derecho	Onda P de más de 0.25mV con morfología ++/- en V1	Si (1), No (0)	Categórica
Hipertrofia ventricular izquierda	De acuerdo a criterios de Romhilt-Estes	Si (1), No (0)	Categórica

Hipertrofia ventricular derecha	Relación onda R/onda S en V1 mayor a 1	Si (1), No (0)	Categoría
Bloqueo AV de primer grado	Segmento PR mayor a 200 ms	Si (1), No (0)	Categoría
Bloqueo AV de segundo grado	Segmento PR que se prolonga hasta bloquearse (Mobitz 1) o se bloquea con intervalo fijo	Si (1), No (0)	Categoría
Bloqueo AV de tercer grado	Ondas P y complejos QRS disociadas	Si (1), No (0)	Categoría
Bloqueo de fascículo anterior	Desviación del aQRS con a menos de -30° , morfología qR en DI y aVL con TIDI mayor en aVL que en V6	Si (1), No (0)	Categoría
Bloqueo de fascículo posterior	Desviación del aQRs aproximadamente a 90° , morfología qR en DII, DIII y aVF con TIDI mayor en aVF que en aVL	Si (1), No (0)	Categoría
Bloqueo completo de rama derecha	Complejos QRS con duración mayor a 120ms y morfología rSr' en V1 y S mellada en V6	Si (1), No (0)	Categoría
Bloqueo completo de rama izquierda	Complejos QRS con duración mayor a 120ms y morfología QS en V1 y R mellada en V6	Si (1), No (0)	Categoría

Ecocardiográficas: año del estudio, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ecocardiograma, tamaño de raíz aórtica, crecimiento de atrio izquierdo, hipertrofia ventricular izquierda, hipertrofia ventricular derecha, fracción de expulsión (FEVI),

insuficiencia valvular aórtica, mitral o tricuspídea y el grado de cada una (leve, moderada o severa), presión sistólica pulmonar estimada, función diastólica (grado I a IV), derrame pericárdico.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Tener ecocardiograma	Reporte escrito en expediente del paciente	Si (1), No (0)	Categórica
Años desde el diagnóstico de EA hasta ecocardiograma	Años desde el diagnóstico de EA hasta reporte escrito	Años	Numérica
Dilatación de raíz aórtica	Raíz mayor a 40mm de diámetro	Si (1), No (0)	Categórica
Engrosamiento de raíz aórtica	Reporte escrito reportando engrosamiento de raíz	Si (1), No (0)	Categórica
Dilatación de aurícula izquierda	Diámetro anteroposterior mayor a 40mm o volumen mayor a 38ml/m ²	Si (1), No (0)	Categórica
Dilatación de cavidades derechas	Dilatación de cavidades derechas reportada en ecocardiograma	Si (1), No (0)	Categórica
Hipertrofia ventricular izquierda	Grosor de paredes de 12mm o más o masa indexada >95gr/m ² en mujeres o >115gr/m ² en hombres	Si (1), No (0)	Categórica
FEVI	Fracción de expulsión de ventrículo izquierdo	Porcentaje	Numérica
Insuficiencia mitral	Regurgitación mitral así	Grado 1-3	Numérica

	reportada		
Insuficiencia aórtica	Regurgitación aórtica así reportada	Grado 1-3	Numérica
Insuficiencia tricuspídea	Regurgitación tricuspídea así reportada	Grado 1-3	Numérica
Presión sistólica pulmonar	Estimación de la presión sistólica pulmonar calculada por gradiente de insuficiencia tricuspídea + presión de aurícula derecha	Milímetros de mercurio	Numérica
Función diastólica normal	Evaluada de manera convencional.	Si (1), No (0)	Categórica
Disfunción diastólica	Evaluada de manera convencional.	Grado 1-4	Categórica

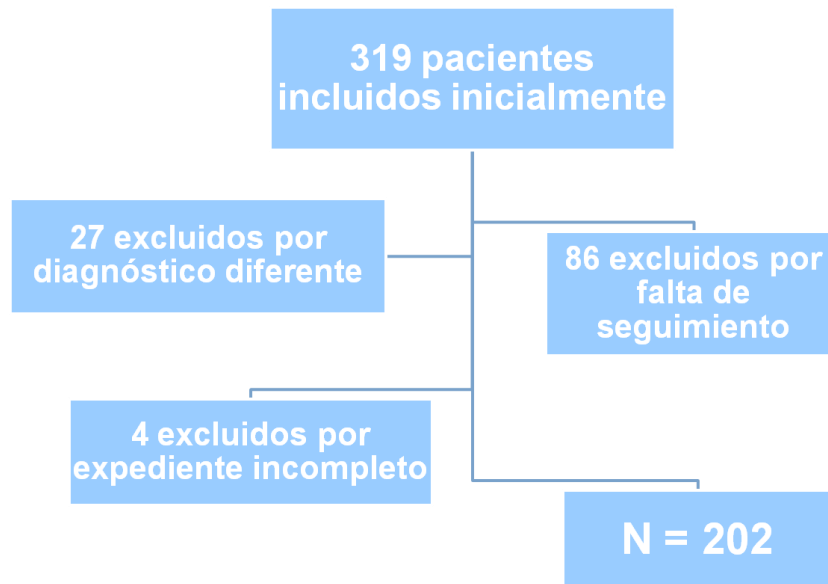
Eventos cardiovasculares mayores: muerte de origen cardiovascular, necesidad de implante valvular aórtico, necesidad de implante de marcapasos definitivo, internamiento por insuficiencia cardiaca por miocardiopatía relacionado con espondilitis anquilosante (excluyendo origen isquémico y valvular).

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Muerte de origen cardiovascular	Muerte documentada en expediente clínico secundario a causa cardiovascular: insuficiencia cardiaca, infarto al miocardio, etc.	Si (1), No (0)	Categórica
Implante valvular aórtico	Implante valvular aórtico documentado en expediente clínico	Si (1), No (0)	Categórica
Implante de marcapasos definitivo	Implante de marcapasos definitivo documentado en expediente clínico	Si (1), No (0)	Categórica
Internamiento por insuficiencia cardiaca	Evento de insuficiencia cardiaca documentado en expediente clínico.	Si (1), No (0)	Categórica
Cualquier afección cardiovascular general	Muerte, implante valvular aórtico, implante de marcapasos definitivo, internamiento por insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, cualquier alteración electrocardiográfica o ecocardiográfica antes descrita.	Si (1), No (0)	Categórica

7.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- El análisis descriptivo de las variables se llevó a cabo con el programa Excel, los datos descriptivos se presentan como promedios, medianas, desviación estándar y rangos para las variables cuantitativas, así como frecuencias y porcentajes para las cualitativas.

8. RESULTADOS



De los 202 pacientes con diagnóstico de EA, 158 fueron hombres (78.3%) y 44 mujeres (21.7%). Se expresan a continuación las características clínicas en la tabla 2.

Tabla 2.

Características clínicas de la población (n = 202)*	
Edad al diagnóstico (años)	35.8 ± 13.8*
Peso (kg)	65.86 ± 14.30
Talla (cm)	164 ± 9.20
IMC (kg/m ²)	24.27 ± 4.42
TAS (mmHg)	119.28 ± 15.9
TAD (mmHg)	74.99 ± 11.01
Presión de pulso (mmHg)	44.29 ± 10.87

* Las medidas se presentan como promedio ± desviación estándar

Respecto a las comorbilidades se encontró tabaquismo en el 34.15% de la población, diabetes mellitus en el 2.97%, hipertensión arterial sistémica en el 12.37% y dislipidemia en el 6.43%.

Las características clínicas de la enfermedad se resumen en la tabla 3.

Tabla 3.

Características clínicas de la enfermedad (n = 202)	
Edad al diagnóstico (años)	35.8 ± 13.8*
Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la valoración** (años)	9 (0 – 60)**
Duración de la enfermedad (desde el diagnóstico hasta la historia clínica)** (años)	0 (0 – 51)**
HLA-B27: n (%)	85/99 (85.85%)
Uveítis: n (%)	59/202 (29.2%)
Afección axial: n (%)	197/202 (97.5%)
Afección art. periférica: n (%)	177/202 (87.6%)

***Promedio ± desviación estándar // ** Mediana (intervalo mínimo y máximo)**

Con relación a los electrocardiogramas analizados, se encontraron en 132 de 202 pacientes (65.3%). El resto se describe en la tabla 4.

Tabla 4.

Variables electrocardiográficas	
Ritmo sinusal: n (%)	130/132 (98.5%)
Arritmias: n (%)	2/132
Frecuencia cardiaca: n (%)	75.5 ± 15.8
Segmento PR: n (%)	154.15 ± 20.3
QT corregido: n (%)	416.4 ± 37.4
Bloqueo aurículoventricular: n (%)	1/132 (0.75%)
Bloqueos intraventriculares leves (<120mseg): n (%)	19/132 (14.4%)
Bloqueos completos de rama: n (%)	5/132 (3.78%)

En los estudios ecocardiográficos comentados a continuación solo se reportan los de pacientes sin afección cardiovascular previamente establecida, a quienes se les solicitó como estudio de tamizaje; se excluyeron aquellos ecocardiogramas de pacientes con patología conocida para no modificar los resultados. Cabe mencionar que el número de ecocardiogramas es muy bajo.

La tabla 5 resume los resultados.

Tabla 5.

Variables ecocardiográficas de pacientes sin afección cardiaca	
Número de estudios	22/202 (11.1%)
Dilatación de raíz aórtica: n (%)	0/22 (0%)
Insuficiencia aórtica: n (%)	0/22 (0%)
Insuficiencia mitral +/++: n (%)	4/22 (18.1%)
Función diastólica normal: n (%)	13/22 (59%)
Disfunción diastólica tipo 1: n (%)	7/22 (31%)
Disfunción diastólica tipo 2-4: n (%)	2/22 (9.1%)
FEVI (%)*	64.1 ± 5.43

El punto de mayor peso y objetivo principal de este estudio fueron los eventos cardiovasculares mayores, antes definidos; se presentan en la tabla 6.

Tabla 6

Eventos cardiovasculares generales y mayores	
Eventos cardiovasculares generales	32/202 <u>(15.8%)</u>
Muerte cardiovascular	1/202 (0.49%)
Implante valvular	3/202 (3.79%)
Miocardiopatía	2/202 (1%)
Implante de marcapasos	0/202 (0%)
TOTAL (Exceptuando infarto al miocardio)	5/202 (2.47%)

Fueron en total 5 eventos mayores de los cuales 3 fueron implante valvular aórtico, todos por insuficiencia aórtica severa secundario a dilatación aórtica. Hubo 2 eventos de insuficiencia cardíaca por miocardiopatía (disfunción diastólica) secundaria a amiloidosis cardíaca. Si bien no hubo biopsia de miocardio, el contexto de ambos pacientes fue concluyente, pues ambos tenían ecocardiogramas con patrón infiltrativo granuloso muy sugestivo de amiloidosis, así como biopsia de grasa periumbilical con amiloidosis secundaria, y fueron excluidas otras causas, siendo esto por lo tanto secundario a enfermedad inflamatoria crónica (espondilitis anquilosante); uno de estos pacientes falleció por insuficiencia cardíaca refractaria, por lo que es incluido en el mismo número.

9. DISCUSIÓN

En la literatura la prevalencia de afección cardiovascular es amplia, fluctuando desde el 2-64%.⁴

Las muestras de las poblaciones estudiadas son de tamaños reducidos en los estudios diseñados específicamente para detectar alteraciones cardiovasculares.

27

En este estudio retrolectivo y descriptivo se obtuvo una n=202 pacientes. Este es el segundo estudio diseñado específicamente para demostrar alteraciones cardiovasculares en pacientes mestizos mexicanos.

Respecto a si la población estudiada en este trabajo se podría considerar una muestra representativa de la población mexicana, siendo la experiencia de solo un centro, es muy probable que así sea, pues en comparación con los trabajos clásicos de Burgos-Vargas³⁰ se observa que las características clínicas son muy parecidas, tal y como demuestra la tabla 7.

Tabla 7.

Estudio	Burgos-Vargas	Estudio actual
Número de pacientes	87	202
Hombres	94.2%	78%
HLA-B27	32/38 (84.2%)	85/99 (85.85%)
Inicio juvenil (≤ 16 años)	54%	
Afección axial	100%	97.5%
Afección periférica	79.3%	87.6%
Uveítis	20.6%	29.2%
Afección cardíaca	???	2.5%

Esto explica que las poblaciones son similares, y aunque el estudio de Burgos-Vargas se publicó hace más de 20 años, en ambos grupos existen características afines, por ejemplo la afección axial que ocurrió en 100% del estudio previo y en 97.5% del trabajo actual. Así mismo la afección periférica ocurrió también de manera muy parecida en 79.3% del trabajo previo y en 87.6% del trabajo actual.

Así mismo la uveítis ocurrió en un porcentaje muy parecido, 20.6% vs 29.2%, y la prevalencia de HLA-B27 positivo fue prácticamente la misma encontrando 84.2% y 85.8% respectivamente.

Desafortunadamente en el trabajo previo no se recogió información acerca de la prevalencia de afección cardiovascular, porque el trabajo no fue diseñado para ese objetivo.

Otro estudio muy importante por comentar es el Registro Iberoamericano de Espondiloartritis en México publicado por Casasola-Vargas et al en 2008.³¹ En este estudio se incluyeron 172 pacientes de los cuales el 60% eran hombres. Las características clínicas fueron similares al trabajo actual según demuestra la tabla 8:

Tabla 8

Estudio	RESPONDIA México	Estudio actual
Número de pacientes	172	202
Hombres	60%	78%
Edad	38.1 años	35.8
Afección axial	98%	97.5%
Edad al inicio de síntomas	24.6 años	24.3 años
Uveítis	18.5%	29.2%
Afección cardíaca	0%	2.5%

Las edades fueron nuevamente muy parecidas en ambos grupos y la afección axial fue también muy similar. La edad de inicio fue prácticamente la misma a los 24.6 vs 24.3 años. La frecuencia de uveítis fue parecida con 18.5% vs 29.2% lo que demuestra similitud en ambas poblaciones, y lo que es más importante para este trabajo, que parece ser una muestra representativa de la población mexicana, pues es similar a los trabajos antes publicados. En el registro RESPONDIA sin embargo no se documentó afección cardíaca, aunque ciertamente no está claro

cuáles fueron los criterios para documentar que un paciente lo tuviera ni las estrategias de detección, por lo cual es posible que no se hayan detectado.

Finalmente, existe el estudio de Jiménez-Balderas, que es a nuestro saber el único estudio realizado en pacientes mestizos mexicanos para detectar alteraciones cardiovasculares. Fue un estudio bien diseñado que incluyó a 51 pacientes, a los cuales se les realizó ecocardiograma transtorácico buscando encontrar dilatación de la raíz aórtica.³² Una vez más las características basales de la población fueron similares a las del trabajo actual tal y como demuestra la tabla 9:

Tabla 9

Estudio	Jiménez-Balderas (2001)	Estudio actual
Número de pacientes	51	202
Edad	35.5	35.8
Edad al inicio de los síntomas	18.8	24.3
HLA-B27	66.6%	85%
Dilatación de raíz aórtica	47%	0/22 (0%)* 1/202 (0.5%)**

* Contando los 22 estudios hechos como tamizaje a pacientes sin cardiopatía conocida previa

** Contando el total de los pacientes incluyendo aquellos que ya se conocían con insuficiencia aórtica

En este estudio la edad promedio de los pacientes fue de 35.5 años vs 35.8 del trabajo actual; la edad de inicio de los síntomas cambió en 6 años, y la prevalencia de HLA B-27 positivo fue ligeramente diferente con 66.6% vs 85% en el trabajo actual. Llama la atención la importante diferencia en los resultados respecto a la dilatación de la raíz aórtica, encontrada hasta en 47% de los pacientes del estudio de Jiménez-Balderas contra solo 1 pacientes (0.5%) en el trabajo actual. La explicación de esta diferencia tan importante es probablemente debida a 2 motivos: en primer lugar nuestro estudio no realizó estudios ecocardiográficos a todos los pacientes ni tampoco otros estudios de imagen como angiotomografía o resonancia magnética cardiovascular, por lo cual pudo haber muchos casos no detectados. Sin embargo aún así las diferencias son muy importantes. En el estudio comentado, se definió como incremento de la raíz aórtica aquella que estuviera 1 desviación estándar arriba del grupo control, lo cual explica este resultado. Consideramos que ese estudio demuestra que efectivamente debe haber afección a la aorta que ocasiona un mayor diámetro que en controles sanos, sin embargo en el trabajo actual donde se tomaron valores definidos por guías internacionales no hubo una prevalencia ni siquiera cercana lo que sugiere que si bien puede existir mayor tamaño de la raíz aórtica en pacientes con espondilitis anquilosante, éstas es mínima y no genera ninguna repercusión clínica.

Respecto a eventos cardiovasculares mayores, que fue el punto principal de este estudio, no existen a nuestro saber estudios en pacientes mexicanos que hayan buscado este resultado. Si bien como se comentó previamente, la afección cardiovascular es relativamente frecuente y con afección a varios niveles del sistema cardiovascular, saber si el paciente con espondilitis anquilosante verdaderamente está en un riesgo mayor de tener un evento cardiovascular trascendente nos parece el punto más importante.

En el trabajo actual como se comentó en la tabla 6 hubo cinco eventos cardiovasculares mayores, que efectivamente repercutieron en la calidad de vida del paciente, ya siendo comentados 3 implantes valvulares aórticos y 2 eventos de insuficiencia cardíaca, uno de los cuales falleció.

Consideramos que esta frecuencia de afectación que es el 2.5% no es especialmente alta, pero claramente es superior a lo que ocurre en la población general.

El estudio de Maia et al que incluyó 1472 pacientes en Brasil, reportó una tasa muy parecida del 3%, sin embargo no se especifica cuáles fueron los eventos cardiovasculares documentados.³³

	Maia et al Brasil 2012	Estudio actual
Tipo de estudio	Retrolectivo	Retrolectivo
N	1472	202
Afección cardiovascular	44 (3%) ¿¿??	5/202 (2.47%)

10. CONCLUSIÓN

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a personas jóvenes. La afección cardiovascular ha sido descrita en la literatura internacional con una amplia variabilidad.

Este fue un estudio retrolectivo en un hospital de tercer nivel para buscar la prevalencia de afección cardiovascular con eventos clínicamente relevantes definidos como implante valvular aórtico, implante de marcapasos definitivo, insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular.

Se encontraron inicialmente 319 pacientes del departamento de estadística de los cuales se excluyeron 117 quedando en total 202 pacientes estudiados.

Las características generales de la población de este estudio son muy similares a las reportadas en la literatura de pacientes mestizos mexicanos lo que sugiere que este estudio puede estimar lo que ocurre en la mayoría de los pacientes. Las manifestaciones cardiovasculares encontradas son similares a las descritas en la literatura internacional. La complicación cardiovascular más frecuente fue insuficiencia valvular aórtica, seguida de insuficiencia cardíaca. En este estudio no hubo trastornos de la conducción que requirieran marcapasos definitivo. La prevalencia de eventos cardiovasculares mayores fue de 5 en 202 pacientes, que es el 2.5%, lo cual es relativamente más frecuente que en la población general pero menos a lo reportado en la literatura aunque esto más bien depende de las definiciones utilizadas. A nivel específico, el implante valvular aórtico ocurrió en 3/202 pacientes que es un 1.5%. El internamiento por insuficiencia cardíaca

ocurrió en 2/202 pacientes que es un 1%. No hubo ningún paciente que necesitara marcapasos.

Incluyendo los eventos antes mencionados, más cualquier alteración cardiovascular en el ecocardiograma o electrocardiograma, la prevalencia fue del 15.8%, sin embargo este número no representa un impacto real de las manifestaciones cardiovasculares en los pacientes con espondilitis anquilosante.

La comparación con la literatura internacional es compleja, pues los estudios previos reportan desde un 20% de eventos cardiovasculares mayores hasta que no hay cambios con respecto con controles.

Este estudio debe servir para conocer la frecuencia con la que estos eventos ocurren en los pacientes mexicanos mestizos con espondilitis anquilosante, que si bien no es tan frecuente, debe mantener al clínico alerta para detectarlas y así poder tratarlas de manera oportuna. Efectivamente la prevalencia del 2.5% sugiere por cada 40 pacientes que el Reumatólogo ve en la consulta de espondilitis anquilosante, o que el Cardiólogo recibe para valoración para descartar afección cardiovascular, uno de esos 40 pacientes desarrollará un evento cardiovascular mayor, ya sea insuficiencia valvular aórtica, insuficiencia cardiaca (en este estudio fue disfunción diastólica), o muerte. A diferencia de la literatura en este estudio la afección del sistema de conducción no fue relevante y no requirió tratamiento específico.

La mejor forma de detectar estas complicaciones tan importantes debe ser la historia clínica y la exploración física completa y dirigida en todas las consultas,

con especial atención en la búsqueda de signos y síntomas de insuficiencia aórtica e insuficiencia cardíaca; el electrocardiograma y la radiografía de tórax deben ser parte de la valoración integral de cada paciente, ya que pueden dar datos indirectos que alerten al clínico. Seguramente no es necesario realizar ecocardiograma a todos los pacientes de manera rutinaria, sin embargo se debe mantener un bajo umbral para solicitarlo al encontrar el menor indicio de alteración cardiovascular; esto en vista de la alta utilidad para detectar insuficiencia aórtica y como abordaje del paciente con insuficiencia cardíaca y además porque como se observó las alteraciones cardiovasculares mayores no son infrecuentes, y cuando se presentan requieren tratamiento especializado y oportuno.

11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como todos los estudios retrolectivos, existen sesgos en la captación de información lo que pudo disminuir la aparición de eventos cardiovasculares, sin embargo la toma de información de la historia clínica dirigida a la detección de eventos cardiovasculares mayores hace muy difícil que no se detectara un evento cardiovascular mayor.

Otra limitante que es aunque la n= 202, es la experiencia de un solo centro, si bien en comparación con otros estudios mexicanos, las características de la población son muy similares.

De manera importante hay que mencionar que el número de estudios de gabinete fue bajo, aproximadamente 65% tenía electrocardiograma y en solo un 11% se hizo ecocardiograma como tamizaje, lo que también pudo repercutir en menor detección de afección cardiovascular, sin embargo, una vez más, si algún caso no fue detectado, este no generó un evento clínicamente relevante.

Finalmente debemos mencionar que al haber excluido a los pacientes sin seguimiento, existe la posibilidad de que se hayan perdido casos de eventos cardiovasculares mayores y podrían modificar los resultados antes comentados.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Moysakakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, et al. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2009;38(3):216-221. doi: 10.1080/03009740802474672
2. Alfaro J, Rodríguez Z, Torres C, Acevedo E. Prevalencia del HLA-B27 en pacientes con diagnóstico definitivo de espondilitis anquilosante y en controles sanos en población mestiza peruana. *Revista Peruana de Reumatología* 1995;1(3):1-3.
3. Lautermann D, Barun J. Ankylosing spondylitis—cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl.28):S11-5.
4. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol* 2006;25(1):24-29.
5. Mallory TB. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1936;214:690
6. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing Spondylitis and Aortic Regurgitation. *Circulation* 1973 Nov;48(5):1014-1027
7. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(5):1397-1404
8. Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary Manifestations of Ankylosing Spondylitis. *Int J Rheumatol* 2011;2011:728471. doi: 10.1155/2011/728471

9. Park SH, Sohn IS, Joe BH, et al. Early cardiac valvular changes in ankylosing spondylitis: a transesophageal echocardiography study. *J Cardiovasc Ultrasound* 2012;20(1):30-36. doi: 10.4250/jcu.2012.20.1.30
10. Weed CL, Kulander BG, Massarella JA, Decker JL. Heart block in ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med* 1966;117(6):800-6
11. Bergfeldt L, Vallin H, Edhag O. Complete heart block in HLA B27 associated disease. Electrophysiological and clinical characteristics. *Br Heart J* 1984;51(2):184-8
12. Dik VK, Peters MJ, Dijkmans PA, et al. The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(1):38-41. doi: 10.3109/03009740903096101.
13. Moller P. Atrioventricular conduction time in ankylosing spondylitis. Distribution of P-R intervals in patients and their relatives. *Acta Med Scand* 1985;217(1):85-8
14. Toussirot E, Bahjaoui-Bouhaddi M, Poncet JC, et al. Abnormal autonomic cardiovascular control in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(8):481-487
15. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, et al. No evidence of cardiac autonomic involvement in ankylosing spondylitis, as assessed by heart rate variability. *Clin Rheumatol*. 2001;20(3):185-8
16. Bergfeldt L. HLA B27-associated rheumatic diseases with severe cardiac bradyarrhythmias. Clinical features and prevalence in 223 men with permanent pacemakers. *Am J Med* 1983;75(2):210-5
17. Gran JT, Mellby AS, Husby G. The prevalence of HLA-B27 in Northern Norway. *Scand J Rheumatol* 1984;13(2):173-6

18. Thomsen NH, Horslev-Petersen K, Beyer JM. Ambulatory 24-hour continuous electrocardiographic monitoring in 54 patients with ankylosing spondylitis. *Eur Heart J* 1986;7(3):240-6
19. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, et al. QT dispersion as a predictor of arrhythmic events in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(8):875-9
20. Brewerton DA, Gibson DG, Goddard DH, et al. The myocardium in ankylosing spondylitis. A clinical, echocardiographic, and histopathological study. *Lancet* 1987;1(8540):995-8
21. Crowley JJ, Donnelly SM, Tobin M, et al. Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol* 1993;71(15):1337-40
22. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, Oto A, Kes S. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2002;21(2):129-134
23. Gould BA, Turner J, Keeling DH, Hickling P, Marshall AJ. Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(2):227-32
24. Lehtinen K. Cause of death in 79 patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1980;9(3):145-7
25. Child JS, Levisman JA, Abbasi AS, MacAlpin RN. Echocardiographic manifestations of infiltrative cardiomyopathy. A report of seven cases due to amyloid. *Chest* 1976;70(6):726-31
26. Vinsonneau U, Brondex A, Mansourati J, et al. Cardiovascular disease in patients with spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2008;75(1):18-21
27. Mathieu M, Motreff P, Soubrier M. Spondyloarthropathies: An independent cardiovascular risk factor? *Joint Bone Spine* 2010;77(6):542-545. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.05.001.

28. Benegas M, Muñoz-Gomariz E, Font P, et al. Comparison of the clinical expression of patients with ankylosing spondylitis from Europe and Latin America. *J Rheumatol* 2012;39(12):2315-20. doi: 10.3899/jrheum.110687.
29. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):770-6. doi: 10.1136/ard.2009.108217.
30. Burgos-Vargas R, Naranjo A, Castillo J, Katona G. Ankylosing spondylitis in the Mexican mestizo: patterns of disease according to age of onset. *J Rheumatol* 1989;16(2):186-91
31. Casasola-Vargas JC, Flores-Alvarado DE, Huerta-Sil G, et al. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): México. *Reumatol Clin* 2008;4 Supl 4:S56-62
32. Jiménez-Balderas FJ, García-Rubi D, Pérez-Hinojosa S, et al. Two-Dimensional echo Doppler findings in juvenile and adult onset ankylosing spondylitis with long-term disease. *Angiology* 2001;52(8):543-8.
33. Maia-Rodriguez CE, Pinto-Vieira W, Bortoluzzo AB, et al. Low prevalence of renal, cardiac, pulmonary, and neurological extra-articular clinical manifestations in spondyloarthritis: analysis of the Brazilian Registry of Spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(3):375-383.