



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**Evaluación cardiaca con ecocardiograma “*strain tracking*” en
pacientes mexicanos con artritis reumatoide.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DR. GUILLERMO ARTURO
GUARACHA BASAÑEZ.**

**TUTORES DE TESIS
DRA. VIRGINIA PASCUAL RAMOS.
DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO.**

CIUDAD DE MÉXICO, 2017.



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.

ÍNDICE

Hoja de Firmas.....	3
Resumen.....	4
Introducción.....	5
Hipótesis y justificación del estudio	17
Objetivos del estudio	18
Pacientes y métodos	18
Descripción del estudio	18
Definiciones y variables	21
Resultados	24
Discusión	29
Limitantes del estudio	35
Conclusiones	37
Abreviaturas	38
Referencias bibliográficas	39

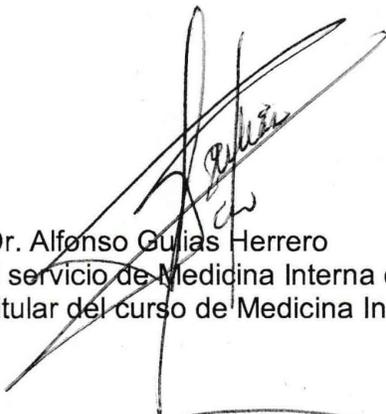
Hoja de firmas.



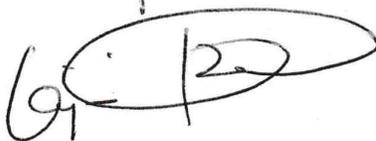
Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Alfonso Gullías Herrero
Profesor adscrito al servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Profesor Titular del curso de Medicina Interna



Dra. Virginia Pascual Ramos
Médico adscrito al departamento de Reumatología e Inmunología del INCMNSZ
Tutora de Tesis



Dr. Alfonso Gullías Herrero
Profesor adscrito al servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Tutor de Tesis



Dra. Guillermo Arturo Guaracha Basañez
Residente de cuarto año de Medicina Interna

Resumen.

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica; los pacientes con AR presentan un mayor riesgo de muerte, en particular por la presencia de enfermedades cardiovasculares asociadas. La medición del strain global mediante la técnica de speckle tracking, es un método nuevo y prometedor para identificar pacientes con alteraciones cardíacas subclínicas y que recientemente ha cobrado relevancia en el estudio de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con AR.

Objetivo del estudio: El objetivo principal del estudio fue describir las alteraciones miocárdicas subclínicas detectadas por ecocardiograma speckle tracking en los pacientes de la cohorte incidental de AR de reciente inicio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, sin comorbilidades relevantes desde el punto de vista cardiovascular.

Metodología: Se trata de un estudio exploratorio y observacional. Se invitó a todos los pacientes de la Clínica de Artritis Temprana que cumplieron los criterios de inclusión, teniendo un total de 45 pacientes, se les realizó una breve entrevista médica, una evaluación de riesgo cardiovascular de Framingham un ecocardiograma transtorácico.

Resultados: De los 45 pacientes estudiados, el 93% de los pacientes fueron mujeres, presentaron una media de años de escolaridad formal de 12 años; el 100% de los pacientes presentaron títulos de APCC positivos, con una media de 886 U; con una media de duración de la enfermedad de 6.7 años, presentaban un DAS28 de 1.8. Respecto al ecocardiograma transtorácico; El 100% de los pacientes presentaron *strain*; 16 pacientes (35.6%) presentaron alguna alteración en el ecocardiograma transtorácico, el 13.3% (N=6) presentaron datos de relajación lenta leve, el 27.5% presentó alguna alteración en la estructura del ventrículo izquierdo, de ellos el 100% (N=11) presentaron remodelado concéntrico y sólo el 4.4% (N=2) presentaron simultáneamente hipertrofia excéntrica; ningún paciente presentó hipertrofia concéntrica. Finalmente, el 4.4% (N=2) presentaron datos de hipertensión arterial pulmonar (PSAP > 35 mm Hg).

Conclusiones: Más de una tercera parte de los pacientes sin comorbilidades, de una cohorte incidental de AR de reciente inicio y con un seguimiento significativo, tuvieron alguna alteración cardíaca subclínica detectada por ecocardiograma; ninguno de los pacientes presentó alteraciones en el ecocardiograma *strain*. Una menor educación (menor a la preparatoria) y los títulos mayores de APCC se asociaron con alteraciones en el ecocardiograma.

Introducción.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica que afecta aproximadamente al 1% de la población general. Durante su curso, particularmente sin una estrategia de tratamiento implementada, presenta afección articular manifestada por destrucción y remodelación del tejido sinovial; aunado a lo anterior, los pacientes pueden presentar manifestaciones extrarticulares tales como vasculitis, enfermedad pulmonar y enfermedades cardiovasculares (1).

Los pacientes con AR presentan un mayor riesgo de muerte, en particular por la presencia de enfermedades cardiovasculares asociadas, las cuales incrementan hasta en un 50% el riesgo, comparado con la población en general. De hecho, la comorbilidad cardiovascular es la principal causa de muerte entre los pacientes con AR (2).

Las enfermedades cardiovasculares son manifestadas principalmente como infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral e insuficiencia cardíaca; dichas enfermedades se presentan en edades más tempranas comparado con los pacientes que no presentan AR; además, los infartos agudos al miocardio tienen una presentación más letal (3).

Aterosclerosis en AR

La aterosclerosis es una enfermedad en la que existe activación de macrófagos, fibrosis, producción de metaloproteinasas y depósito de lípidos en las arterias, generando placas con crecimiento progresivo y en ocasiones oclusión vascular, culminando en su ruptura, trombosis y posterior isquemia del órgano afectado. La aterosclerosis es considerada el punto clave para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (4).

La cascada de eventos para la formación de placas ateroscleróticas comparte elementos clave con la patogénesis de la AR, desde la participación de linfocitos T, activación de

mastocitos, producción de citocinas proinflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria (5); con lo anterior se entiende que la naturaleza inflamatoria de la enfermedad contribuye a la enfermedad aterosclerótica acelerada observada en un número importante de pacientes con AR.

La inflamación crónica asociada con los factores de riesgo cardiovascular clásicos y la predisposición genética, contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con AR (6). El incremento en dicho riesgo se podría explicar por la inflamación persistente; sin embargo, otros factores como la duración de la enfermedad, las comorbilidades asociadas, así como ciertos medicamentos específicos para el manejo de la AR se pueden también asociar con una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares en dicha población (7).

Comorbilidad cardiovascular en pacientes con AR.

El aumento de citocinas proinflamatorias derivadas de la inflamación sinovial en pacientes con AR, no solo se manifiesta a nivel articular, sino que repercute en otros sistemas del organismo. La influencia en el metabolismo de los lípidos es la más estudiada hasta la fecha y se conoce como *“la paradoja de los lípidos”*. Los pacientes con AR activos presentan niveles séricos de lípidos disminuidos en comparación con la población general (8) y estos niveles se incrementan en la medida que se controla la actividad de la enfermedad, sin que necesariamente traduzca un incremento en el riesgo cardiovascular.

Además, de manera independiente al control de la actividad de la enfermedad, los fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) alteran los niveles séricos de colesterol total (CT), colesterol de alta densidad (C-HDL), colesterol de baja densidad (C-LDL) y de triglicéridos (TG), (9).

Recientemente se describió la expresión de dislipidemia y el comportamiento de los lípidos en los pacientes de una cohorte incidental de AR de reciente inicio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMyN-SZ); los pacientes con AR tuvieron menor prevalencia de hipercolesterolemia y aumento de la LDL que el grupo control y tuvieron mayor prevalencia de hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia; después de dos años de seguimiento, disminuyó la relación CT/C-HDL a la par de la reducción de la proteína C reactiva (PCR) y de la actividad de la enfermedad medida a través del índice compuesto Disease Activity Score (28 joints) (DAS28), (10).

También se describieron las comorbilidades en los pacientes de la cohorte, con especial interés en el Síndrome Metabólico por su asociación con el incremento en el riesgo cardiovascular. La prevalencia de éste fue de 12-18% en los pacientes de la cohorte y tuvo un impacto negativo en la actividad de la enfermedad, disminuyendo la probabilidad de alcanzar y mantenerse en remisión (11).

En general, se acepta que la dislipidemia y el síndrome metabólico incrementan el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares en la población general; en pacientes con AR dicha relación no se ha establecido claramente.

Determinación del riesgo cardiovascular en pacientes con AR.

En los pacientes con AR es de vital importancia conocer el riesgo cardiovascular, sin embargo, los algoritmos desarrollados para la población general no necesariamente estiman el riesgo real en pacientes con AR, por lo que existe una infraestimación y/o sobrestimación al utilizarlos.

Las 4 principales escalas utilizadas para la estimación del riesgo cardiovascular en la población general son: la escala de riesgo de Framingham, la escala SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), la escala de riesgo de Reynolds y la escala de riesgo QRisk II. Las

primeras dos escalas únicamente contemplan los factores de riesgo tradicionales; la escala de riesgo de Reynolds incorpora la PCR de alta sensibilidad como marcador de inflamación, sin embargo, no está claro si es de utilidad cuando se incorpora a la práctica clínica diaria (12).

La Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) propone una modificación en la escala SCORE, la denominada M-SCORE, la cual implica multiplicar por 1.5 el resultado, cuando los pacientes presenten 2 de los siguientes criterios: duración de la enfermedad > 10 años, factor reumatoide (FR) y/o anticuerpos contra proteínas citrulinadas (APCC) positivos o manifestaciones extrarticulares. Además, se aconseja el uso del producto CT /C-HDL (13-14), ya que se ha visto que este parámetro parece ser el marcador más estable del estado lipídico del paciente con AR durante su enfermedad, e indirectamente relacionado con el riesgo cardiovascular.

Hasta la fecha no se cuenta con un algoritmo óptimo para poder clasificar a los pacientes con AR de acuerdo a su riesgo cardiovascular, por lo que el seguimiento estrecho y la implementación del cálculo del riesgo cardiovascular de forma regular en las vistas clínicas deberán de ser las medidas a adoptar.

Afección cardíaca en pacientes con AR.

La afección cardíaca observada en pacientes con AR es similar a la observada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Prácticamente cualquier estructura cardíaca puede ser afectada por la enfermedad.

Durante un tiempo se pensó que la pericarditis era la afección más común dentro de este grupo de pacientes, teniendo una incidencia de hasta el 50% en series post-mortem; sin embargo, en las últimas 2 décadas los métodos no invasivos como el ecocardiograma transtorácico han podido detectar esta afección y actualmente se estima que sólo el 2%

de los pacientes con AR cursarán con esta complicación (15). También se ha descrito que es más común en hombres de mediana edad con FR y manifestaciones extrarticulares, especialmente nódulos reumatoideos (16).

La miocarditis es una entidad rara, puede presentarse en cualquiera de las dos formas histopatológicas reconocidas, la forma granulomatosa y la no granulomatosa, siendo la primera la forma específica de la AR (17). Esta entidad tiene afinidad por el ventrículo izquierdo por lo que el riesgo de desarrollo de arritmias fatales o cardiomiopatía se deberá de contemplar.

La incidencia de las valvulopatías varía desde un 3% hasta un 70% (18), de acuerdo con la literatura; la insuficiencia mitral representa la mayor parte de este grupo, seguido por la insuficiencia aórtica; característicamente, los pacientes que presentan esta afección son hombres de edad avanzada, con presencia de nódulos reumatoideos y con una enfermedad de larga evolución (19).

Respecto a la insuficiencia cardíaca, tradicionalmente se ha dividido para su mejor estudio en insuficiencia cardíaca sistólica e insuficiencia cardíaca diastólica; los pacientes con AR presentan un riesgo mayor de desarrollar cualquier tipo de insuficiencia cardíaca comparada con la población general (15% vs. <6%, respectivamente) (20); de igual manera, se ha demostrado que la presentación clínica es diferente; *Davis y cols.* (21) demostraron que los pacientes con insuficiencia cardíaca y AR presentaban signos más sutiles de insuficiencia cardíaca, sin embargo presentaban mayor letalidad comparada con la población general.

La visión clásica de la insuficiencia cardíaca ha cambiado en los últimos años; se debe a que hasta en el 40% de los pacientes que la presentan, no existe alteración de la función sistólica evidente o alteraciones valvulares que expliquen la patología cardíaca. Actualmente se sabe que la fisiopatología detrás de estos casos subyace en la existencia

de alteraciones en las propiedades diastólicas del ventrículo izquierdo (VI). Con el paso del tiempo esta entidad se ha denominado insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión normal (22).

Respecto a la importancia en la clínica de esta entidad, se ha observado en diversos estudios que la supervivencia a largo plazo es superior a los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, sin embargo, presentan una mortalidad anual del 8%, más elevada de lo esperado en sujetos sanos de la misma edad y sexo. Además de una mayor prevalencia de enfermedad coronaria y enfermedad valvular sintomática del 50% y el 30%, respectivamente (23).

La geometría ventricular también se ve modificada durante el curso de la enfermedad; se han descrito diferentes escenarios, desde el remodelado concéntrico, la hipertrofia concéntrica y/o la hipertrofia excéntrica. Clásicamente, el remodelado concéntrico se presenta como respuesta al aumento de la postcarga de manera crónica del VI (hipertensión arterial sistémica o estenosis aórtica); en contraparte, la hipertrofia excéntrica se presenta como respuesta al aumento de la precarga de manera crónica del VI (insuficiencia mitral o insuficiencia aórtica) (24).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca, previamente pueden presentar hipertrofia concéntrica o excéntrica. Sin embargo, no se conoce si estas entidades son un continuo temporal partiendo de la presencia de remodelado concéntrico o se tratan de entidades con características distintivas (25).

La importancia de una geometría ventricular alterada se ha relacionado con el desarrollo de insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arritmias, eventos vasculares cerebrales, muerte cardíaca súbita y un aumento de hasta 20 veces en la mortalidad y morbilidad cardiovascular en la población general (Figura 1), (26); por lo que la presencia de

hipertrofia ventricular y/o remodelado concéntrico son cambios adaptativos subclínicos que confieren un pronóstico cardiovascular pobre para quienes los presentan.

Generalmente las manifestaciones clínicas aparecen cuando la enfermedad se encuentra en estadios avanzados, debido a que las manifestaciones son graduales y muchas veces los pacientes presentan discapacidad física por lo que los síntomas clínicos son más sutiles.

La prevalencia de esta entidad tiene un alto impacto en la mortalidad, por lo que su reconocimiento precoz es de vital importancia para la toma de decisiones terapéuticas y de esta manera tener un impacto real en la sobrevivencia de los pacientes con AR.

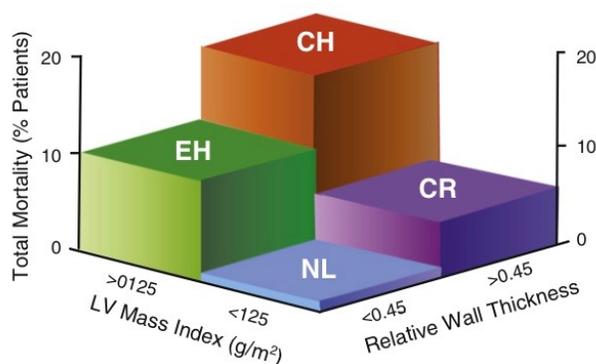


Figura 1. – Relación de la geometría ventricular izquierda con la mortalidad. Abreviaturas: CH hipertrofia concéntrica, EH hipertrofia excéntrica, NL normal, CR remodelado concéntrico. Reproducido y tomado de Koren y cols (22).

Evaluación imagenológica del corazón en pacientes con AR.

Aunque la prevalencia de enfermedades cardiacas en los pacientes con AR es alta, la exploración física y la radiografía de tórax no son suficientes para poder descartar enfermedad a ese nivel. Por lo que estudios con mayor sensibilidad son necesarios, con la finalidad de usar tales mediciones como marcadores subrogados durante la evaluación cardiovascular de estos pacientes.

El ecocardiograma transtorácico es el método más común para la evaluación cardíaca; se considera la primera línea debido a que es un estudio no invasivo, con un costo razonable,

disponible y fácilmente reproducible; sin embargo, se debe tener en cuenta que es operador dependiente, además de que es de uso limitado en pacientes con una mala ventana acústica. En términos generales, permite la cuantificación del tamaño y función de las cámaras cardiacas en tiempo real con el corazón latiendo.

Por este método se pueden describir alteraciones morfológicas que sugieren disfunción sistólica y diastólica ventricular izquierda, medir la fracción de expulsión ventricular (FEVI), alteración en el radio E/e' , E/A y del volumen de la aurícula izquierda (27).

En situaciones especiales se utiliza el ecocardiograma trans-esofágico como herramienta para la valoración, el cual nos proporciona información complementaria acerca de estructuras no visibles por el método transtorácico tales como el ápice ventricular, las venas pulmonares, el septum atrial y la aorta torácica (28); sin embargo, no es una herramienta habitual debido a que se trata de un estudio más invasivo y que causa malestar al paciente.

Otros métodos ecocardiográficos útiles son el ecocardiograma transtorácico 3D, el cual tiene un 86% de reproducibilidad y aporta información relevante de la anatomía y función valvular (29). El ecocardiograma transtorácico 2D con estrés (farmacológico o ejercicio), del cual se puede obtener información relacionada con la contractilidad miocárdica regional, que sugiere daño isquémico.

Dentro de los métodos de medicina nuclear se encuentran el SPECT (Tomografía computarizada de emisión monofotónica) y PET (Tomografía por emisión de positrones), los cuales tienen una sensibilidad de más del 85% para detección de enfermedad coronaria (30); sin embargo, son estudios con mayor costo y sin disponibilidad en la mayoría de los centros hospitalarios.

La resonancia magnética cardiaca es un método con buena sensibilidad, aporta información sobre la función y la anatomía cardiaca; permite valorar la presencia de inflamación en el tejido cardiaco (31), sin embargo, es un método caro y poco disponible.

Finalmente podemos concluir que existen múltiples herramientas para la valoración cardiaca en pacientes con AR; sin embargo, el ecocardiograma parece ser un método barato, fácilmente reproducible y disponible en la práctica clínica diaria.

Aplicación de ecocardiograma *strain* en la valoración de la función ventricular izquierda en pacientes con AR.

En la práctica clínica diaria, la función ventricular es normalmente evaluada a través de la ecografía en dos dimensiones (2D) y el modo M. En los últimos años, la tecnología ecocardiográfica ha evolucionado; los dos últimos avances han sido la ecocardiografía tridimensional en tiempo real y la imagen de la deformación miocárdica.

De manera estandarizada, la función sistólica global ventricular izquierda se mide a través del cálculo de la FEVI; de igual manera se puede medir la función ventricular regional a través de la evaluación visual de la movilidad de la pared ventricular.

La ecografía Doppler tisular y la ecografía speckle tracking se han introducido como métodos más objetivos para la medición cuantitativa de la función diastólica y sistólica global y regional del ventrículo izquierdo.

Las bases de estos métodos se asientan en que el corazón se compone de una banda miocárdica única, en la cual las fibras miocárdicas confluyen formando una doble espiral; durante el ciclo cardiaco existe un acortamiento sistólico y alargamiento diastólico de alrededor el 15%, lo que se traduce en un engrosamiento radial de la pared ventricular de un 40%, por lo que hay un cambio de volumen de la cavidad ventricular en un 60% (32). Este acortamiento puede medirse en diferentes ejes, longitudinal, radial y circunferencial;

de la misma manera se puede expresar por medio de gráficas asociadas a tiempo, lo que se conoce como *strain* y *strain ratio* (Figura 2).

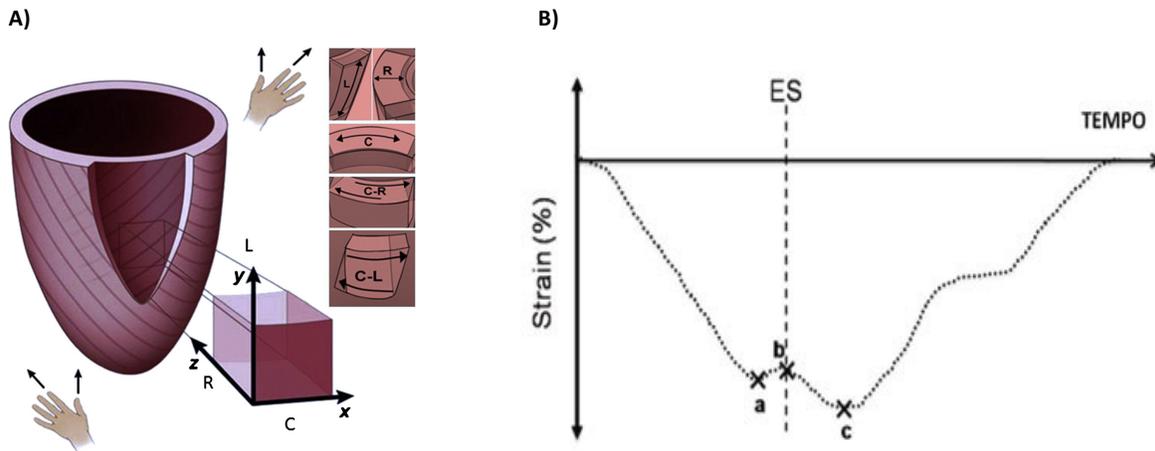
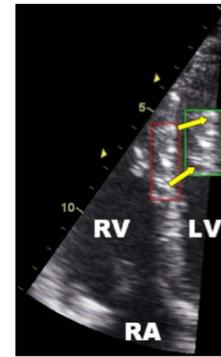


Figura 2. – A) Orientación de las fibras y deformación en tres dimensiones del VI (ventrículo izquierdo), las manos representan las hélices formadas, la de la derecha parte del subendocardio y la de la izquierda del subepicardio, por lo que 3 son los ejes que se puede medir y están representados en la figura. B) Curva de deformación demostrando el *strain* sistólico pico (a), el *strain* sistólico final (b) y el *strain* máximo (c). El final de la sístole (ES). Abreviaturas: C dirección circunferencial, L dirección longitudinal, R dirección radial. hipertrofia concéntrica. Reproducido y tomado de Opdahl y cols (32).

El ecocardiograma Doppler tisular estudia las velocidades del miocardio cuando se acercan o alejan del transductor, fundamentalmente las longitudinales; sin embargo, por su origen Doppler, se ve limitado porque se efectúa solo en la dirección del ultrasonido, sin dar información radial, circunferencial ni de la rotación ventricular (33).

A diferencia el ecocardiograma speckle tracking, utiliza las irregularidades acústicas o gránulos blancos y negros de las imágenes denominados “speckles” (puntos), los cuales cambian de posición en el tiempo; dichos puntos son captados y seguidos (“tracking”) durante su desplazamiento, lo que permite medir la velocidad del tejido, *strain* y *strain rate* (Figura 3), (34).

Figura 3. – Patrón típico punteado (*speckled*) de la pared septal del miocardio, el seguimiento del patrón (*tracking*) se realiza durante un ciclo cardiaco, el recuadro rojo es el patrón de inicio y el cuadro verde es el patrón al final de la sístole. Abreviaturas: RV ventrículo derecho, LV ventrículo izquierdo, RA aurícula derecha. Reproducido y tomado de Teske y cols (33).



El *strain* global longitudinal medido por cualquiera de estas formas, es un método prometedor para identificar a pacientes con disfunción sistólica en estadios subclínicos, en donde la FEVI se mantiene conservada aún; de hecho, este método es más sensible en pacientes con enfermedad valvular e insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada, en cuyos casos existe una reducción en el *strain* global longitudinal (35).

Una de las aplicaciones clínicas actuales del *strain* y que ha cobrado mayor relevancia es en pacientes con AR de inicio temprano. *Sita y cols* (36) realizaron un estudio de casos y controles en Italia, donde se incluyeron a 22 pacientes con historia de AR con una media (\pm DE) de duración de la enfermedad de 34.2 ± 4 meses, 55% de la población eran mujeres, con una edad media de 46 ± 12 años; ninguno de los pacientes presentaba alguna comorbilidad diferente a la AR. Se encontró que los pacientes con AR presentaban un *strain* longitudinal apical menor, comparado con controles sanos (-17.46% vs. -20.85% , $p=0.0146$).

De manera similar, *Baktir y cols* realizaron un estudio en Turquía donde incluyeron a 37 pacientes con AR con una edad media de 45.7 ± 9 años, los cuales fueron divididos en aquellos con enfermedad temprana o tardía (< 5 años de duración vs. >5 años de duración de la enfermedad); encontraron que existía una diferencia estadísticamente significativa respecto a la función sistólica obtenida mediante la medición del *strain* longitudinal cuando se compararon los pacientes con AR con evolución temprana vs. AR tardía (-26.37

vs. -18.88. $p = <0.001$); los autores concluyeron que la duración de la enfermedad juega un papel importante en el desarrollo de los cambios a nivel cardiovascular, específicamente en la función sistólica (37).

En contraparte a lo anterior, *Logstrup y cols* describieron la función ventricular izquierda en 53 pacientes de Dinamarca, con AR, vírgenes a tratamiento y sin ninguna comorbilidad; paradójicamente se encontró una mayor tasa de *strain* global en pacientes con títulos altos de APCC (títulos por arriba de 340 vs. < 340 UI). La hipótesis para explicar este hallazgo es que el aumento de la función sistólica es una respuesta adaptativa temprana en el continuo de la enfermedad; que inicia con la presencia de inflamación crónica, con un daño endotelial subsecuente, aterosclerosis acelerada, concluyendo en un agotamiento de la función miocárdica con el posterior desarrollo de disfunción sistólica (38).

En conclusión, la medición del *strain* longitudinal mediante la técnica de speckle tracking, es un método nuevo y prometedor para identificar pacientes con alteraciones cardíacas subclínicas y que recientemente ha cobrado relevancia en el estudio de las **complicaciones** cardiovasculares en pacientes con AR.

Cohorte incidental de pacientes con AR de reciente diagnóstico y clínica de artritis temprana.

En el año 2004, en el departamento de Inmunología y Reumatología del INCMyN-SZ se creó la clínica de artritis temprana (CAT) con la finalidad de dar atención clínica a una cohorte de pacientes con AR de reciente inicio (≤ 12 meses de síntomas a su ingreso a la cohorte). La cohorte es dinámica y tiene además de la finalidad asistencial, la de generar conocimiento en AR (investigación). En el marco de la CAT, los pacientes son evaluados periódicamente por el mismo reumatólogo; las evaluaciones incluyen (entre otras) determinación del estado de la actividad de la enfermedad, de la progresión radiográfica,

de los desenlaces reportados por el paciente, del tratamiento y del apego al mismo, así como de las comorbilidades. Se realizan con una frecuencia de cada dos meses durante los dos primeros años de la enfermedad y posteriormente cada 2, 4 o 6 meses, dependiendo de las características de la enfermedad y de las necesidades de los pacientes. El tratamiento se indica de acuerdo al criterio del reumatólogo tratante y en conjunto con el paciente. En general se siguen las recomendaciones internacionales y está dirigido a la remisión (treat-to-target oriented), (39). En su momento, el proyecto de la cohorte incidental fue aprobado por el Comité de Ética Institucional y todos los pacientes incluidos firman consentimiento informado.

Hipótesis.

Los pacientes de la cohorte incidental de AR temprana y sin otras comorbilidades relevantes, presentarán alteraciones subclínicas en el ecocardiograma transtorácico. Una mayor actividad y gravedad de la enfermedad, una mayor duración de la misma, la presencia de autoanticuerpos y el tratamiento se asociarán con alteraciones en el ecocardiograma transtorácico.

Justificación.

La principal causa de muerte en pacientes con AR es la enfermedad cardiovascular; ésta habitualmente se presenta a partir de los 10 años de evolución de la AR; su expresión clínica es a menudo atípica y más letal que lo descrito en pacientes sin AR. Los pacientes con AR presentan alteraciones miocárdicas subclínicas desde las etapas tempranas de la enfermedad y su detección es deseable. El ecocardiograma *speckle tracking* es una herramienta útil para la detección temprana de enfermedad cardiovascular en pacientes asintomáticos con AR de diferente tiempo de evolución.

Objetivos.

Objetivo principal.

1. Describir las alteraciones miocárdicas subclínicas detectadas por ecocardiograma *speckle tracking* en los pacientes de la cohorte incidental de AR de reciente inicio del INCMYNSZ, sin comorbilidades relevantes desde el punto de vista cardiovascular.

Objetivos Específicos.

1. Correlacionar los hallazgos ecocardiográficos de los pacientes de la cohorte incidental de AR de reciente inicio con ciertas características propias de la enfermedad o del tratamiento como son: la actividad de la enfermedad, la duración de la enfermedad, la discapacidad, el tratamiento y marcadores serológicos de mal pronóstico como la presencia de autoanticuerpos.

Pacientes y métodos.

Se trata de un estudio exploratorio y observacional.

Se invitarán a todos los pacientes de la CAT quienes cumplan con los criterios de inclusión.

De acuerdo a las bases de datos actualizadas se estima que la CAT cuenta en la actualidad con alrededor de 88 pacientes con AR sin comorbilidad relevante. En todos los pacientes que acepten participar y firmen consentimiento informado, se realizará breve entrevista, se aplicará el cuestionario para evaluación de riesgo cardiovascular de Framingham y se realizará ecocardiograma transtorácico coincidiendo con las evaluaciones habituales en la CAT.

Descripción del estudio.

A todos los pacientes incluidos se les realizará al momento del ingreso al estudio:

- a. Una evaluación reumatológica completa, la cual incluye medir la actividad de la enfermedad a través del conteo de las articulaciones inflamadas y dolorosas, determinación de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular

[VSG] y proteína C reactiva [PCR]), cálculo del DAS28, determinar los desenlaces reportados por el paciente, las eventuales comorbilidades y el tratamiento prescrito así como su apego (uso y dosis de corticosteroides; número, dosis y tipo de FARMES y uso concomitante de anti-inflamatorios no esteroideos [AINEs]). De manera retrospectiva se obtendrá la determinación de perfil de lípidos, creatinina y glucosa en ayuno más reciente, así como los títulos de FR y de APCC al ingreso a la cohorte.

- b. Se aplicará cuestionario para evaluar riesgo cardiovascular, el cual incluye las variables presentes en la escala de riesgo de Framingham, uso de anticonceptivos, hábito tabáquico y presencia de menopausia. Del mismo modo se realizarán la toma de la presión arterial; dicha medición se realizará en dos ocasiones en el mismo momento en caso de que la primera medición sea mayor o igual a 130/90 mm Hg; todas las mediciones se realizarán después de un periodo de reposo de 5 minutos. El peso y la talla serán medidos por una enfermera capacitada, con el mismo equipo calibrado regularmente, según las recomendaciones del fabricante.
- c. Se realizará ecocardiograma transtorácico al momento de la inclusión al estudio. La evaluación cardiológica se realizará en el mismo día que la evaluación reumatológica o en un lapso no mayor a dos semanas. El ecocardiograma transtorácico se realizará por un cardiólogo con entrenamiento en ecocardiografía. Todos los estudios se realizarán con un equipo de ecocardiografía de última generación General Electric, Vivid 9, con sonda cardíaca sectorial M5S-D (1.5 – 4.5 MHZ) y sonda 3V tridimensional.

Criterios de inclusión.

Pacientes con diagnóstico de AR, de la clínica CAT, con seguimiento activo, que no tengan comorbilidades relevantes, que acepten participar y firmen consentimiento informado.

Criterios de inclusión.

- I. Pacientes ambulatorios de la CAT.
- II. Con diagnóstico de AR.
- III. Que acudan a sus consultas habituales.
- IV. Sin comorbilidades, descritas en los criterios de exclusión, diagnosticadas al momento de la evaluación.
- V. Firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

Se excluirán a los pacientes con AR y las siguientes comorbilidades:

- I. Hipertensión arterial sistémica.
- II. Diabetes mellitus.
- III. Antecedentes de síndrome coronario agudo (SICA).
- IV. Enfermedad renal crónica.
- V. Insuficiencia cardiaca congestiva.
- VI. Cirrosis.
- VII. Síndromes de sobreposición (salvo Síndrome de Sjögren secundario).
- VIII. Antecedente haber recibido tratamiento antineoplásico con quimioterapia o radioterapia en tórax.
- IX. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- X. Hipotiroidismo sin tratamiento o en inadecuado control.
- XI. Mujeres embarazadas o con planes de embarazo en el año subsecuente a su potencial inclusión al estudio.
- XII. Cualquier comorbilidad que se considere puede afectar el resultado del ecocardiograma transtorácico.

Criterios de eliminación.

- I. Pacientes en los que no se hayan podido obtener adecuadas imágenes en el ecocardiograma transtorácico.

Definiciones y variables.

Variables principales.

Hallazgos de la función cardíaca evaluada por las imágenes ecocardiográficas en los pacientes con AR. Se tomarán en cuenta tres principales características de la función cardíaca medidas a través del ecocardiograma (tabla 1).

Tabla 1. VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS PARA DETERMINAR LA FUNCIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y LA GEOMETRÍA DEL VI.

Variables principales obtenidas mediante ecocardiograma transtorácico.	
Variable	Valor normal.
Función sistólica.	
FEVI (%)	> 50
Strain global (%)	< - 18
Función diastólica.	
Relación E/e'	>14
Relación E/a	< 1.8
Velocidad de regurgitación tricuspídea (m/seg)	>2.8
Volumen de la aurícula izquierda (ml/m ²)	>34
Geometría ventricular izquierda.	
Masa indexada del ventrículo izquierdo (g/m ²)	Mujer 44-88, Hombre 50-102
Grosor parietal relativo (cm)	Mujer 0.22-0.42, Hombre 0.24-0.42

Guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía ⁽⁴⁰⁾.

La función diastólica se calculará de acuerdo al algoritmo presentado en la guía de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (41), (Figura 4).

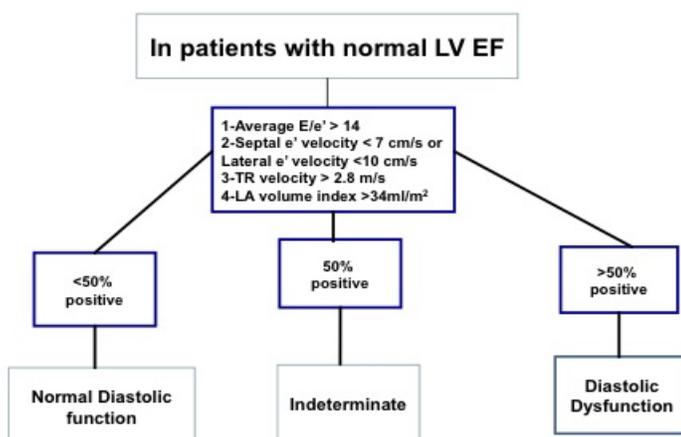


Figura 4. - Algoritmo para el diagnóstico de disfunción diastólica del VI, con FEVI normal (41).

La geometría ventricular izquierda, será analizada de acuerdo a las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (Figura 3), (41).

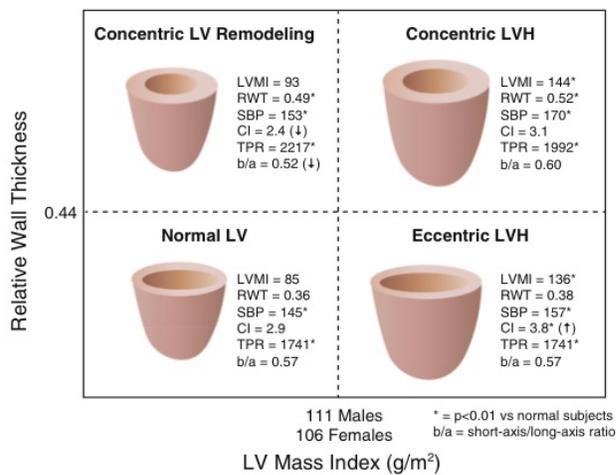


Figura 5.- Clasificación de la geometría ventricular izquierda respecto al grosor parietal relativo y la masa ventricular izquierda indexada (41).

Variables secundarias

***Factores de riesgo cardiovasculares de Framingham en pacientes.**

Circunferencia de cintura: Se trazará una línea imaginaria que va desde el hueco axilar hasta la cresta iliaca, se identificará el punto medio entre la última costilla y la parte superior de la cresta iliaca; se colocará la cinta métrica en el perímetro en este punto, el individuo permanecerá de pie y se procederá a la lectura en centímetros (42).

Hipotiroidismo en adecuado control: se verificará que se encuentre en tratamiento de sustitución óptima; será definido como TSH con valor 0.5-2.5 mc/UI. Los pacientes que no cumplan con dicho criterio al momento de la inclusión al estudio, se les modificará el tratamiento de sustitución tiroidea y se determinará nueva medición de TSH en 6 semanas (43).

Hipercolesterolemia: pacientes que presenten las siguientes cifras de CT > 200 mg/dL (44). Se considerará la siguiente sub clasificación de los niveles de lipoproteínas en suero.

Elevación de C-LDL: niveles séricos > 100 mg/dL (44).

Disminución de C-HDL: presencia de niveles séricos de C-HDL < 40 mg/dL (44).

Hipertrigliceridemia: niveles séricos de TG > 150 mg/dL (44).

Tabaquismo: pacientes que presenten dicho hábito, cuando se realice el cuestionario; posteriormente se realizará la determinación del índice tabáquico mediante la siguiente fórmula: número de cigarrillos fumados al día x número de años de fumador/20. La relación que guarda con el riesgo cardiovascular no es una relación lineal (45).

*Características de la enfermedad, propias del paciente y/o del tratamiento.

Remisión: índice de actividad DAS28 <2.6 (46).

Actividad de la enfermedad: evaluada por el valor del DAS28 partir del cual se considerará remisión como un valor de DAS28 <2.6. Se considerará recaída en los pacientes quienes tras haber alcanzado un valor de DAS28 de remisión, presenten en el seguimiento posterior un valor de DAS28 ≥3.2 (46).

Análisis estadístico.

Descripción de los hallazgos del ECO en la población con AR: estadística descriptiva.

Comparación de frecuencias y distribución de los factores de riesgo cardiovascular: se realizarán regresiones lineales y logísticas para determinar el impacto de la enfermedad, el tratamiento y/o los factores tradicionales de riesgo cardiovascular en los hallazgos del ecocardiograma transtorácico.

Los softwares estadísticos para la ejecución de las pruebas serán Epidat v.3.1 y SPSS-IBM v.17.

Consideraciones éticas.

Este estudio fue revisado y aprobado por los miembros del Comité de Ética en Investigación del INCNyN-SZ (ref. 1635).

Resultados.

Se invitó a 46 pacientes de la CAT a participar en el estudio, 45 pacientes aceptaron, de éstos el 100% presentó adecuada ventana acústica durante el ecocardiograma transtorácico, ningún paciente fue excluido.

Características sociodemográficas y de la enfermedad.

La tabla 2 resume las características sociodemográficas de los pacientes, así como las características propias de la enfermedad, tanto al ingreso a la cohorte, como al momento del estudio. El 93% de los pacientes fueron mujeres, con una edad media de 39 años al momento del estudio ecocardiográfico, presentaron una media de años de escolaridad formal de 12 años; el 42% de los pacientes tienen un nivel socioeconómico bajo.

Respecto a las características de la enfermedad al ingreso a la cohorte, el 100% de los pacientes presentaban títulos de APCC positivos, con una media de 886 U; respecto al FR el 91% presentó títulos positivos con una media de 374 UI. Finalmente, en el momento del ecocardiograma transtorácico los pacientes tenían una media de duración de la enfermedad de 6.7 años, presentaban un DAS28 de 1.8, con reactantes de fase aguda **normales** y el 42% se encontraban en tratamiento con FARMES.

Tabla 2. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS 45 PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD AL INGRESO A LA COHORTE Y AL INGRESO AL ESTUDIO.

Características	Población total N=45
Características sociodemográficas*	
Sexo femenino, N (%) de pacientes	42 (93.3)
Edad al ecocardiograma transtorácico, años	39.7±9.8
Escolaridad al ingreso a la cohorte, años	12.2±3.7
Nivel socioeconómico medio bajo, N (%) de pacientes	42 (93.3)
Características de la enfermedad al momento del ecocardiograma transtorácico*	
Tiempo de evolución al estudio, años	6.7±4

DAS28	1.8±1.2
Pacientes con FARMES, N (%)	42 (93.3)
Pacientes con AINEs, N (%)	14 (31.1)
Pacientes con prednisona, N (%)	19 (42.2)
Dosis promedio PDN, mg/día	6.7±3.1
VSG, mm/H	8.6±7.9
PCR, mg/dL	0.8±1.9
Características de la enfermedad al ingreso a la cohorte*	
Títulos de FR al ingreso a la cohorte, UI	374.7±464.6
Títulos de APCC al ingreso a la cohorte, U	886.6±885.1
Pacientes con nódulos reumatoides, N (%)	10 (22.2)

*Los datos se presentan como media±DE, salvo indicado de otra manera.

Factores de riesgo cardiovascular.

La tabla 3 resume la presencia de factores de riesgo cardiovascular al momento del estudio. El 7% presentaba tabaquismo activo al momento del estudio, 5% de los pacientes presentaban obesidad, 11% de las pacientes habían presentado menopausia y sólo el 3% se encontraba usando anticonceptivos hormonales. Las medias de CT fue de 168 mg/dL, C-LDL 100 mg/dL, C-HDL 54 mg/dL, TG 117 mg/dL.

Tabla 3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR AL MOMENTO DEL ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO.

Características	Población total N=45
Factores de riesgo cardiovascular*	
Tabaquismo presente, N(%) de pacientes	7 (15.6)
Presión arterial sistólica, mm Hg	104.4±10.8
Presión arterial diastólica, mm Hg	69.6±9.1
Colesterol total, mg/dL	168.1±29.8
Triglicéridos, mg/dL	117±62.6
LDL, mg/dL	100.7±25.5
HDL, mg/dL	54.2±14.7
Obesidad, N (%)	5 (11.1)
Cm de cintura	86.7±10.5
Menopausia, N(%) de mujeres	11 (26.2)
Uso anticonceptivos actual, N(%) de mujeres	3 (7.1)
Creatinina, mg/dL	0.7±0.1

*Los datos se presentan como media±DE, salvo indicado de otra manera.

Características obtenidas en el ecocardiograma transtorácico.

La tabla 4 resume los principales resultados del ecocardiograma transtorácico; el 100% de los pacientes estudiados presentó una FEVI dentro del límite normal; esto mismo se observó con el *strain* global y el volumen de la aurícula izquierda. La media de la masa

indexada del VI fue de 70 g/m^2 y la media de la presión arterial pulmonar fue de 27 mm Hg.

Tabla 4. RESULTADOS DEL ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO EN LOS 45 PACIENTES INCLUIDOS.

Variable*	Población total N=45
Función sistólica.	
FEVI, %	63.9±4.5
Strain global, %	-20.1±8.6
Función diastólica.	
Relación E/e	6.3±2.2
Relación E/a	1.3±0.4
Velocidad de regurgitación tricuspídea, m/seg	2.3±0.3
Volumen de la aurícula izquierda, ml/m ²	19.5±9.1
Geometría ventricular izquierda.	
Masa indexada del ventrículo izquierdo, (g/m ²)	70.1±14.5
Grosor parietal relativo, cm	0.4±0.1
Presión arterial pulmonar.	
Presión arterial sistólica pulmonar (PSAP), mm Hg.	27±6.7

*Los datos se presentan como media±DE, salvo indicado de otra manera.

De acuerdo a los puntos de corte establecidos (ver material y métodos o tabla 1), 16 pacientes (35.6%) presentaron alguna alteración en el ecocardiograma transtorácico. De ellos, 11 pacientes (68.8%) presentaron una única alteración y 5 (31.2%) pacientes presentaron 2 alteraciones ecocardiográficas. La figura 6 representa la proporción de pacientes que tuvieron una o más alteraciones en el ecocardiograma transtorácico.

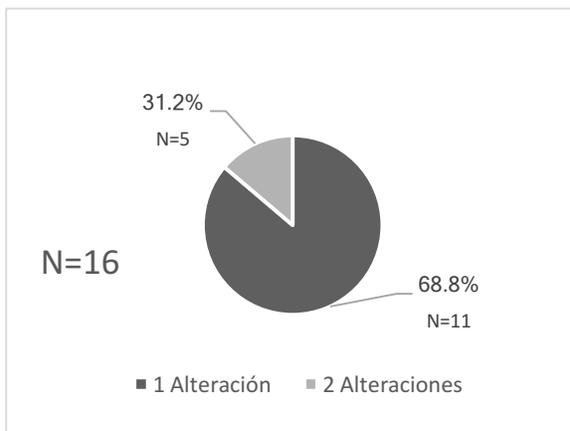


Figura 4.- Porcentajes de acuerdo al número de alteraciones en el ecocardiograma transtorácico.

Del total de los pacientes que presentaron alguna y/o algunas anormalidades en el ecocardiograma (N=16), el 13.3% (N=6) presentaron datos de relajación lenta leve, lo cual se traduce en la presencia de disfunción diastólica leve (grado I); el 27.5% (N=11) presentó alguna alteración en la estructura del ventrículo izquierdo, de ellos el 100% (N=11) presentaron remodelado concéntrico y sólo el 4.4% (N=2) presentaron simultáneamente hipertrofia excéntrica; ningún paciente presentó hipertrofia concéntrica. Finalmente, el 4.4% (N=2) presentaron datos de hipertensión arterial pulmonar (PSAP > 35 mm Hg).

La tabla 5 resume la comparación entre los pacientes con alguna alteración en el ecocardiograma transtorácico y quienes tuvieron ecocardiograma transtorácico normal; resalta que existe una diferencia estadísticamente significativa en la edad al momento del estudio, el número de años de educación formal, la presión arterial sistólica, el estado de menopausia, el tiempo de evolución de la AR al momento del estudio y finalmente los títulos de APCC.

Tabla 5. COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES CON AR SIN ALTERACIONES EN EL ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO Y PACIENTES CON AR Y ALTERACIONES EN EL ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO.

Variables*	Pacientes con estudio normal N= 29	Pacientes con estudio anormal N= 16	p
Características sociodemograficas.			
Edad al estudio, años.	37.5±9.3	43.8±9.7	0.039
Escolaridad al ingreso a la cohorte, años.	13.3±3.6	10.3±3.3	0.009
Factores de riesgo cardiovascular.			
Presión arterial sistólica, mm Hg	101.7±10.7	109.4±9.3	0.021
Menopausia, N (%) de mujeres	4 (14.8)	7 (46.7)	0.034
Características de la enfermedad.			
Tiempo de evolución de la AR al estudio, años	5.8±4.1	8.3±3.5	0.048
Títulos de APCC, U****	675.6±734.5	1268.9±1024.3	0.030

*Los datos se presentan como media±DE, salvo indicado de otra manera.

****El 100% de los pacientes (N=45) al momento del ingreso a la cohorte presentaban APCC positivos; el 91% (N=41) presentaron FR positivo al momento del ingreso a la cohorte.

Factores asociados a anormalidad en el ecocardiograma.

Se realizó regresión logística binaria, considerando como la variable dependiente a la presencia de ecocardiograma transtóraco con alteraciones; se incluyeron como potenciales variables explicativas a las siguientes: edad, años de escolaridad cumplidos, estado de menopausia, presión arterial sistólica, tiempo evolución de la AR al momento del ecocardiograma y títulos APCC al ingreso a la cohorte.

Previamente se determinó la correlación entre las diferentes variables y se encontraron las siguientes correlaciones moderadas-altas y significativas: edad y menopausia ($r=0.68$, $p\leq 0.001$) y tiempo de evolución y títulos de APCC ($r=0.48$ $p=0.001$).

La variable de escolaridad se transformó en una variable ordinal de acuerdo a los siguientes niveles educativos: primaria/secundaria y preparatoria/profesional o superior. La variable de títulos de APCC se dicotomizó como \geq vs. ≤ 814.3 , tras realizar una curva ROC, sensibilidad de 0.99, especificidad de 0.76 y ABC de 0.69.

Finalmente se incluyeron las siguientes variables en el análisis de regresión: edad, nivel educativo, presión arterial sistólica y títulos de ACCP al ingreso a la cohorte por encima del punto de corte especificado y números de FARMES al momento del ecocardiograma transtorácico.

Los resultados obtenidos se representan en la tabla 5; un bajo nivel educativo y títulos mayores de APCC se asociaron con presentar alteraciones en el ecocardiograma transtorácico en los pacientes con AR.

Tabla 5. FACTORES ASOCIADOS A ALTERACIONES EN EL ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO.

Variables	OR	IC 95%	p
Niveles de APCC ≥ 814.3 U	12.3	1.9 - 77.7	0.008
Bajo nivel educativo	0.7	0.01 - 0.4	0.005

Discusión.

En el presente estudio se encontró que el nivel educativo bajo (entendido como equivalente a primaria y secundaria) y los títulos elevados de APCC se asociaron con alteraciones en el ecocardiograma transtorácico, en pacientes de una cohorte incidental de AR.

En las últimas décadas ha surgido un especial interés en definir la asociación entre las condiciones sociales con el desarrollo y mortalidad de las enfermedades crónicas, tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, infarto agudo al miocardio hiperuricemia y cáncer.

Hablando específicamente de las enfermedades cardiovasculares, estudios epidemiológicos sugerían que las enfermedades coronarias, así como los factores de riesgo asociados eran más comunes en clases sociales altas (47). Sin embargo, durante el siglo XX ocurrió un cambio en países occidentales observándose mayores tasas de enfermedades cardiovasculares en estratos socioeconómicos bajos. El estatus socioeconómico es un fenómeno complejo que comprende una combinación de conceptos financieros, ocupacionales, educacionales y desigualdad en países en vías de desarrollo (48); si bien todos estos conceptos se encuentran relacionados entre sí, se piensa que cada uno de estos contribuye de manera independiente en la prevalencia y letalidad de las enfermedades cardiovasculares.

Recientemente se publicó un estudio el cual demostró que por cada 4 años de educación adicional se logra reducir un 1.8% la mortalidad general en cualquier enfermedad crónica y un 2.2% específicamente hablando de enfermedades cardiovasculares (48); de la misma forma, la esperanza de vida observada en cohortes europeas era mayor por 5 años en pacientes con universidad completa cuando se comparaba con pacientes con secundaria incompleta (49). En el estudio CARDIO2000 se encontró que las personas con nivel

educativo de secundaria presentaban una razón de momios de 1.82 para desarrollar un evento vascular agudo, mostrando una relación inversa con el nivel educativo (50).

Respecto a las enfermedades autoinmunes, específicamente en AR, se ha encontrado una relación inversa entre la mortalidad y los años de educación; en un estudio multicéntrico realizado en varios países latinoamericanos, incluyendo a México, se encontró que 11 años o menos de educación formal correlacionaban con un mayor riesgo de presentar peores desenlaces (51). *Putrik y cols*, realizaron un estudio multicéntrico observacional multinacional, el cual incluía países de Latinoamérica; encontrando que a menor nivel educativo los pacientes presentaban mayor puntaje en el DAS28; interesantemente, se encontró que dicha asociación no era explicada del todo por el bajo apego al tratamiento, ni tampoco por el escaso acceso a fármacos biológicos y era debida a la desigualdad presente en países en vías de desarrollo (52). Por lo que podemos concluir que el nivel educativo tiene una relación directa con la gravedad de la enfermedad.

Existen diversas teorías para justificar la relación entre el nivel educativo y mejores desenlaces en salud. La primera tiene que ver con que, a mayor nivel educativo, mayor será la capacidad económica, lo que se traduce en mayor acceso al sistema de salud (53); otra teoría explica que a mayor nivel educativo mayor es la inteligencia del individuo (54); sin embargo, múltiples estudios han confirmado que diferentes aspectos tienen que ver en el acceso a la educación (55), por lo que la inteligencia no se desarrolla con el nivel educativo, más bien a mayor nivel educativo, mejor será el constructo de salud-enfermedad creado por el individuo. Por lo tanto, la teoría con mayor plausibilidad es que se tiene una mayor protección contra enfermedades y mejores desenlaces de éstas, cuando el nivel educativo es mayor debido a que existe una mayor influencia para adoptar estilos de vida más sanos, mejores habilidades para solución de problemas, culminando en la obtención de mejores herramientas sociales, económicas y psicológicas que permiten a los individuos un mejor desenvolvimiento en situaciones adversas (56).

Aunado al nivel educativo bajo, los títulos altos de APCC se asociaron con alteraciones en el ecocardiograma.

Los APCC han demostrado un alto valor predictivo para el desarrollo de una enfermedad más agresiva con una mayor prevalencia de lesiones erosivas y presencia de manifestaciones extrarticulares (57). En el estudio de *Visser y cols*, la presencia de APCC fue el único factor que correlacionó con la presencia de artritis persistentemente erosiva (58).

Si bien todas las alteraciones cardiovasculares comentadas previamente se han vinculado con el grado de actividad de la enfermedad, la duración de la AR, los niveles de los reactantes de fase aguda y los factores sociodemográficos, existe poca información sobre el efecto de otros factores, específicamente la presencia de APCC sobre la función miocárdica en pacientes con AR. En el trabajo de *Marasovic y cols* realizado en Croacia, se incluyeron a 79 pacientes con AR con una media de 8 años de duración de la enfermedad, sin ninguna comorbilidad cardiovascular; el 36.3% presentó disfunción diastólica vs. el 15% encontrado en los controles ($p= 0.002$); interesantemente, en el análisis multivariado se encontró que los niveles de APCC presentaban una correlación con la presencia de disfunción diastólica (59). Los APCC incluyen varios anticuerpos entre los cuales se encuentran los anticuerpos anti-vimentina, anti-enolasa y anti-fibronectina mismos que se han asociado con la presencia de miocarditis inflamatoria en otras entidades (60). *Giles y cols* describieron un aumento significativo de proteínas citrulinadas en el intersticio miocárdico en muestras postmortem de pacientes con AR (61). Finalmente, *Gerli y cols* reportaron una mayor presencia de aterosclerosis subclínica, medida a través del espesor intima-media de la carótida interna en 81 pacientes italianos con AR y APCC positivos, comparados con 75 pacientes control (62).

En ambos casos, es de resaltar que la edad media de nuestros pacientes es notablemente menor, siendo esto una posible explicación a la diferencia encontrada.

Otro punto importante a resaltar en el presente estudio es que el 35% de los pacientes estudiados presentaron alguna alteración en el ecocardiograma transtorácico, lo cual es interesante porque se trata de pacientes jóvenes, sin comorbilidades y asintomáticos; si bien no tuvimos ningún paciente con *strain* anormal, más de un tercio presentaban otras alteraciones importantes.

Respecto a la función sistólica, en nuestro estudio no se encontraron diferencias en las variables obtenidas mediante el ecocardiograma doppler tisular (FEVI, VTS, VDS), todas las variables se encontraron dentro de la normalidad, no existieron diferencias al compararlas con las características propias de la enfermedad. De la misma forma al analizar los datos de la función sistólica obtenidos mediante la medición del *strain* global, no se encontraron diferencias.

En nuestro estudio encontramos que el 13.3% de los pacientes presentaron datos de insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada (conocida previamente como insuficiencia cardiaca diastólica), caracterizada por la presencia de un patrón de relajación lenta, con FEVI dentro de límites normales. En los últimos años esta entidad ha cobrado relevancia debido a que se considera el primer paso de la cadena de eventos que culmina con el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva.

Respecto a la asociación que existe entre la disfunción diastólica y AR, *González y cols reportaron* las anomalías ecocardiográficas de 47 pacientes españoles con AR sin alguna otra comorbilidad, quienes tenían un periodo mínimo de evolución de enfermedad de 5 años y la compararon con controles sanos; el 66% de los pacientes con AR presentaron disfunción diastólica manifestada con alteración en la relajación del ventrículo izquierdo vs. 43% presente en el grupo control ($p=0.02$); llama la atención la prevalencia alta en el grupo control sano; si bien es conocida que la prevalencia de insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada aumenta con la edad (media de edad AR 59.2 ± 12.5 años vs grupo control 58.6 ± 12.4 años), es de destacar que casi la mitad de los pacientes con AR presentan dicha alteración (63). Interesantemente aquellos

pacientes con presencia de insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada no guardaban relación con el grado de actividad ni con marcadores de inflamación; sin embargo, dichos pacientes presentaban mayor prevalencia de manifestaciones extrarticulares (63). Se han encontrado hallazgos similares en varios estudios (64-65) en los cuales la presencia de insuficiencia diastólica se ha asociado con la duración de la enfermedad. En nuestro estudio también encontramos que los pacientes con alteraciones en el ecocardiograma presentaban mayor duración de la enfermedad.

También encontramos que el 27.5% presentó alguna alteración en la estructura del VI, 24.4% presentó remodelado concéntrico y el 4.4% presentó hipertrofia excéntrica. Esto contrasta con lo reportado en el trabajo de *Myasoedova y cols* el cual incluyó a 200 pacientes con AR con una edad media de 64.7 ± 9.7 años, con una media de duración de la enfermedad de 10.0 ± 7 años, encontrando que el 57.5% presentaron alteración en la geometría del VI; de éstos, el 76.5% presentaron remodelado concéntrico, el 12.2% hipertrofia concéntrica, finalmente el 11.3% presentó hipertrofia excéntrica (66). De nuevo es de resaltar que la media de edad de los pacientes estudiados fue notablemente superior a la nuestra lo cual pudiera explicar la menor frecuencia de alteraciones en nuestros pacientes.

Respecto a la masa del VI *Erhayiem y cols* realizaron un estudio en Reino Unido comparando 30 pacientes con AR con menos de 1 año de evolución, 30 pacientes con AR con > 5 años de evolución y 15 pacientes sanos; a todos se les realizó resonancia magnética cardíaca, reportando una diferencia significativa de la masa ventricular izquierda entre los pacientes con AR < 1 año vs. pacientes con AR > 5 años de evolución ($33g \pm 8g/m^2$ vs $43g \pm 9g/m^2$, $p=0.01$); llama la atención que dichos pacientes presentaban una media de DAS28 de 1.7 lo cual implica remisión a pesar de lo cual los pacientes presentaban remodelado de la geometría ventricular izquierda (67). La actividad puntual no refleja necesariamente la actividad acumulada previamente si bien cabe mencionar que en nuestro estudio, hasta el momento no existe evidencia de asociación entre actividad de la enfermedad y alteraciones ecocardiográficas.

Finalmente, en nuestro estudio el 4.4% de los pacientes presentaron una PSAP > 35 mm Hg. En la literatura se ha reportado una prevalencia de hasta el 21% (68). Sin embargo, la presencia de hipertensión pulmonar con implicación clínica (manifestaciones cardíacas o pulmonares) es un hallazgo poco común en la práctica clínica. En un estudio hindú llevado a cabo por *Udayakumar y cols* se incluyeron a 45 pacientes con AR, con una duración media de la enfermedad de 5 años. El 20% presentó una PSAP por arriba de 30 mm Hg, obtenida mediante ecocardiografía, sin ninguna alteración pulmonar o cardíaca que justificara su presencia; cuando se realizó una comparación entre los pacientes con PSAP mayor de 30 mm Hg vs. los pacientes con PSAP menor de 30 mm Hg, se encontró que los primeros tenían mayor edad y tiempo de evolución (39.1 ± 5.2 vs. 33.5 ± 6.3 [$p=0.008$], 10 ± 4.7 vs. 3.3 ± 5.1 [$p=0.0003$], respectivamente), (69). Cabe mencionar que en los estudios previamente comentados el punto de corte de la PASP utilizado fue >30 mm Hg; sin embargo, en nuestro estudio utilizamos el punto de corte de PSAP > 35 mm Hg, basados en la recomendación de la Sociedad Americana de Ecocardiografía para la valoración del ventrículo derecho (70). Sin embargo, cabe resaltar que *González y cols* reportaron una prevalencia de 21% de hipertensión arterial pulmonar, utilizando el punto de corte de >35 mm Hg (63). Lo cual difiere de nuestro estudio; como ya se ha comentado, quizá tenga que ver con el número limitado de pacientes incluidos en nuestro estudio.

Finalmente, si bien no fueron evidentes en el análisis de regresión múltiple, encontramos que los pacientes con alteraciones en el ecocardiograma transtorácico fueron más frecuentemente mujeres con menopausia, tuvieron mayor edad, mayor tiempo de evolución de la AR y mayor presión sistólica.

Diferentes estudios han mostrado que los estrógenos poseen un efecto vasodilatador rápido sobre las células endoteliales, activando la enzima óxido nítrico sintetasa, permitiendo un mejor flujo arterial. Otros efectos importantes de los estrógenos son el efecto antioxidativo, antiapoptótico a nivel sistémico previniendo de esta manera el remodelado a nivel cardíaco; finalmente los estrógenos mejoran el gasto cardíaco, el volumen latido y la presión arterial media (71). Por todo lo anterior es claro el papel

protector que juegan los estrógenos en las mujeres y el efecto negativo sobre el sistema cardiovascular en su ausencia.

La edad es un factor de riesgo cardiovascular tradicionalmente conocido; en nuestro estudio se encontró que los paciente con ecocardiograma transtorácico anormal presentaban mayor edad que aquellos que no tenían alteraciones; si bien esto es algo esperable, llama la atención que los pacientes con ecocardiograma transtorácico anormal son pacientes más jóvenes de lo que tradicionalmente se tiene reportado, además de que se trata de pacientes que únicamente presentan AR como comorbilidad, por lo que parecería que estamos ante el efecto directo que presenta la enfermedad sobre el sistema cardiovascular.

La presión arterial sistólica en los pacientes con ecocardiograma anormal fue mayor que la de los pacientes sin alteraciones en el ecocardiograma, si bien dichas cifras descritas en ambos grupos no son diagnósticas de hipertensión arterial, definida por las guías internacionales (72); es posible inferir que las presiones más elevadas presentes en las cavidades cardiacas y grandes vasos tienen relación en la modificación de la geometría del ventrículo izquierdo, sobre todo en el desarrollo de remodelado concéntrico e hipertrofia ventricular izquierda.

Finalmente, y con respecto a la mayor duración de la AR en pacientes con alteraciones en el ecocardiograma ya se ha expuesto en los párrafos previos estudios que corroboran nuestros hallazgos.

Limitaciones del estudio.

El estudio cuenta con algunas limitaciones; en primer lugar se trata de un estudio de casos y controles anidado en una cohorte; las cohortes observaciones tienen grandes ventajas para el conocimiento de las enfermedades si bien condicionan también un sesgo de selección, en este caso, se trata de pacientes con AR de reciente inicio, referidos a una Institución de tercer nivel de atención, donde los pacientes con una enfermedad menos agresiva se encuentran probablemente infra-representados; además se ha reportado la

existencia de pérdida de hasta el 20% de pacientes en esta cohorte, ya sea por fallecimiento o por simple pérdida de seguimiento (73).

En segundo lugar, dentro de los ecocardiogramas anormales, se englobaron múltiples anomalías cardíacas subclínicas (alteraciones en la función diastólica, alteraciones en la geometría ventricular izquierda e hipertensión arterial pulmonar); si bien existen múltiples diferencias entre sí, no podemos estar seguros que se encuentren relacionadas entre sí y que constituyan un continuo temporal, como algunos autores lo han propuesto (74); además, todas estas alteraciones han demostrado que aumentan la morbilidad y la mortalidad de manera independiente tanto en la población sana, como en quienes padecen enfermedades crónicas y en pacientes con AR.

Tercero, se reportan los datos de 48 pacientes de la cohorte de AR, mientras que la población objetivo es de poco más de 80 pacientes. Se realizó una comparación entre la población pendiente de realizar un ecocardiograma vs. la población a la cual se le realizó encontrando que existen diferencias, de tal manera que los pacientes incluidos hasta la fecha son más frecuentemente mujeres, de mayor edad y tienen más frecuentemente títulos positivos de APCC; esto implica que los resultados reportados deben de tomarse como preliminares y no generalizarse. Por ende, el número de pacientes incluidos es pequeño.

Cuarto, el ecocardiograma transtorácico es un estudio operador dependiente; si bien el estudio fue realizado por personal entrenado y con experiencia lo cierto es que no se realizó un ejercicio para evaluar la concordancia intraobservador.

Quinto, existen potenciales factores de riesgo que no pueden ser evaluados; destacan el uso de algunos fármacos como los AINEs; todos los pacientes tienen indicados AINES (salvo contraindicación) si bien en la modalidad de PRN, por lo cual se desconoce quién lo toma y quién no.

Conclusiones.

Más de una tercera parte de los pacientes sin comorbilidades, de una cohorte incidental de AR de reciente inicio y con un seguimiento significativo, tuvieron alguna alteración cardíaca subclínica detectada por ecocardiograma; ninguno de los pacientes presentó alteraciones en el ecocardiograma *strain*. Una menor educación (menor a la preparatoria) y los títulos mayores de APCC se asociaron con alteraciones en el ecocardiograma.

Hasta la fecha no existe un consenso universal sobre que método diagnóstico es mejor para identificar las alteraciones cardíacas subclínicas en pacientes con AR, ni tampoco si el tratamiento farmacológico en estas etapas tan tempranas pueda detener la progresión hacia estadios más avanzados, como cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca. Es necesario dar una atención integral a los pacientes con AR, no sólo encaminada a minimizar el grado de actividad de la enfermedad, sino también aquella en la cual se evalúen los factores de riesgo cardiovasculares y eventualmente se modifiquen aquellos potencialmente reversibles.

Abreviaturas.

1. AR = Artritis reumatoide.
2. FARMES = Fármacos modificadores de la enfermedad.
3. CT = Colesterol total.
4. C-HDL = Colesterol de alta densidad.
5. C-LDL = Colesterol de baja densidad.
6. TG = Triglicéridos.
7. INCMYNSZ = Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
8. PCR = Proteína C reactiva.
9. DAS28 = Índice compuesto Disease Activity Score (28 joints).
10. SCORE = Systematic Coronary Risk Evaluation.
11. EULAR = Liga Europea Contra el Reumatismo.
12. FR = Factor reumatoide.
13. APCC = Anticuerpos contra proteínas citrulinadas.
14. VI = Ventrículo izquierdo.
15. FEVI = Fracción de expulsión ventricular.
16. SPECT = Tomografía computarizada de emisión monofotónica.
17. PET = Tomografía por emisión de positrones.
18. CAT = Clínica de artritis temprana.
19. VSG = Velocidad de sedimentación globular.
20. AINEs = Anti-inflamatorios no esteroideos.
21. SICA = Síndrome coronario agudo.
22. PDN = Prednisona.
23. PSAP = Presión arterial sistólica pulmonar.

Referencias bibliográficas.

1. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis. Early Diagnosis and Disease Management. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(27-28):477-484.
2. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37: 481-94.
3. Peters M. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009;61: 1571-1579.
4. Hahn BH, Grossman J, Chen W, et al. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimm* 2007, 28: 69-75.
5. González-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Piñero A, Et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57: 125-132.
6. González A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008, 67:64-69.
7. Daien CI, Dunny Y, Barnetch T, et al. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:862-8.
8. Mankad R, Gabriel SE. Rheumatoid arthritis: treating cardiovascular risk in RA requires multidisciplinary care. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(4):202-204.
9. Charles-Schoeman C, Wang X, Lee YY, et al. Association of triple therapy with improvement in cholesterol profiles over two-Year follow up in the treat- meant of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 577-586.
10. Sánchez T, Contreras I, Elías D, et al. Prevalence of lipid phenotypes, serum lipid behavior over fellow-up and predictors of serum lipid levels in a cohort of Mexican Mestizo early rheumatoid arthritis patients treated with conventional disease-modifying and anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32: 509-15.

11. Parra F, Contreras I, Elías D, Aguilar C, et al. Prevalence, incidence and characteristics of the metabolic syndrome (MetS) in a cohort of Mexican Mestizo early rheumatoid arthritis patients treated with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs: the complex relationship between metabolic syndrome and disease activity. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1):1-11.
12. Arts EE, Popa C, Den Broeder, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;Abril 14:1-7.
13. Peter M, Symmons DPM, McCarey D, et al. Recommendations EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 325-331.
14. Giles JT, Post W, Blumenthal RS, et al. Therapy Insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(6): 320-329.
15. Kaplan MJ. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: assessment, prevention, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36(2): 405–26.
16. Riboldi P, Gerosa M, Luzzana C, et al. Cardiac involvement in systemic autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23(3):247-261.
17. Afonso L, Hari P, Pidlaoan V, et al. Acute myocarditis: can novel echocardiographic techniques assist with diagnosis? *Eur J Echocardiogr* 2010;11(3): E5.
18. Shenavar I, Zayeni H, Haji-Abbasi A, et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: A cross-sectional study in Iran. *Indian Heart J*. 2016;68(3):332-335.
19. Sandoo A, Veldhuijzen JJ, Metsios GS, et al. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* 2011;50(11):2125–39.
20. Kitas G, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;1(1).
21. Davis JM, Roger VL, Crowson CS, et al. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2603-2611.

22. Koren M, Ulin RJ, Koren AT, et al. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002; 15:1021-8.
23. Lavie CJ, Patel DA, Milani R V, et al. Impact of Echocardiographic Left Ventricular Geometry on Clinical Prognosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;57(1):3-9.
24. Liao KP. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;27(2):136-140.
25. Brescane RC. La importancia pronóstica de la geometría ventricular izquierda: ¿Fantasía o realidad? *Cardiovasc Med* 2009;62(3):235-238.
26. Alkema M, Spitzer E, Soliman Oll, et al. Multimodality Imaging for Left Ventricular Hypertrophy Severity Grading : A Methodological Review. *Cardiovasc Ultrasound* 2016:257-267.
27. Smiseth OA, Edvardsen T, Drtech HT. *Chapter 8 - Myocardial Mechanics: Velocities, Strain, Strain Rate, Cardiac Synchrony, and Twist*. Fifth Edition. Elsevier Inc.; 2017.
28. Immune- DC, Roldan CA. *Echocardiographic Findings in Systemic Mediated Injury*. Fifth Edition. Elsevier Inc.; 2017.
29. Liang K, Myasoedova E, Crowson CS, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1665-1670.
30. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Sfikakis P, et al. Heart involvement in rheumatoid arthritis: Multimodality imaging and the emerging role of cardiac magnetic resonance. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):314-324.
31. Asrar UI, Haq M, Mutha V, et al. Left ventricular torsional dynamics post exercise for LV diastolic function assessment. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12(1):8.
32. Opdahl A, Helle-Valle T, Skulstad H, et al. Strain, strain rate, torsion, and twist: echocardiographic evaluation. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(3):568.
33. Teske AJ, De Boeck B, Melman P, et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007; 5:27.
34. Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL, et al. Doppler Derived Myocardial Systolic Strain Rate Is a Strong Index of Left Ventricular Contractility. *Circulation* 2002, 105:99-105.

35. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. New Noninvasive Method for Assessment of Left Ventricular Rotation: Speckle Tracking Echocardiography. *Circulation*. 2005.
36. Sitia S, Tomasoni L, Cicala S, et al. Detection of preclinical impairment of myocardial function in rheumatoid arthritis patients with short disease duration by speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiol*. 2012;160(1):8-14.
37. Baktir K, Education K. Preclinical impairment of myocardial function in rheumatoid arthritis patients Detection of myocardial strain by speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiol* . 2014:1-6.
38. Løgstrup BB, Deibjerg LK, Hedemann-andersen A, et al. Left ventricular function in treatment-naive early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2014;4(2):79-86.
39. Pascual-Ramos V. Medication persistence over 2-years follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: associated factors and relationship with disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: R26.
40. Lang RM, Badano LP, Moravi V, et al. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos: Actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. 2016.
41. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recomendaciones para la Evaluación de la Función Diastólica del Ventrículo Izquierdo por Ecocardiografía. 2009.
42. Manual de procedimientos: Toma de medidas clínicas y antropométricas en el adulto y adulto mayor. Secretaria de salud de México. Abril 2002.
43. Nygaard B. Hypothyroidism (primary). *Clin Evid* 2007;11: 605-608.
44. National Cholesterol Education Program (U.S.) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) Final report. *Circulation* 2002; 106:3143–421.
45. Expert Rev. Cardiovascular. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. Expert Review. 2008; 6: 883-895.

46. Riel V, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; (4):2-6.
47. Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation* 1993; 88:1973-1998.
48. Lee JR, Paultre F, Mosca L. The association between educational level and risk of cardiovascular disease fatality among women with cardiovascular disease. *Women's Health Issues*, 2005;15:80-88.
49. Beauchamp A, Peeters A, Wolfe R, et al. Inequalities in cardiovascular disease mortality : the role of behavioural , physiological and social risk factors. *J Epidemiol Community Health*; 64:542e548. 2010:542-548.
50. Pitsavos CE, Panagiotakos DB, Chrysohoou CA, et al. Education and acute coronary syndromes : results from the CARDIO2000 epidemiological study. *372 Bulletin of the World Health Organization*, 2002;80(1):371-377.
51. Massardo L, Pons-estel BA, Wojdyla D, et al. Early Rheumatoid Arthritis in Latin America : Low Socioeconomic Status Related to High Disease Activity at Baseline. *Arthritis Care & Research*, 2012;64(8):1135-1143.
52. Putrik P, Keszei AP, Hmamouchi I, et al. Lower education and living in countries with lower wealth are associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis : results from the multinational COMORA study. *Ann Rheum Dis* 2015:1-7.
53. Williams DR. Socioeconomic differentials in health: a review and redirection. *Soc Psych Q.* 1990; 53:81-99.
54. Howard MA, Anderson RJ. Early identification of potential school dropouts: a literature review. *Child Welfare.* 1978;57: 221- 231.
55. Bunker JP, Gomby DS. Pathways to Health the Role of Social Factors. *Kaiser Foundation*; 1989:15.
56. Winkleby MA, Jatulis DE, Frank E, et al. Socioeconomic Status and Health : How Education, Income , and Occupation Contribute to Risk Factors for Cardiovascular Disease. *American Journal of Public Health.* 1992;82(6).
57. Bizzaro N, Clinica P, Civile O. Antibodies to citrullinated peptides : a significant step forward in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(2):150–157 2007;45(2):150-157.

58. Visser H, le Cessie S, Vos K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early. A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:357-65.
59. Marasovic-krstulovic D, Martinovic-kaliterna D, Fabijanic D. Are the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies independent predictors of myocardial involvement in patients with active rheumatoid arthritis? *Rheumatology* 2011;50:1505-1512.
60. Balsa A, Pascual S, Martín J. Anticuerpos anticitrulina en la artritis reumatoide. *Med Clin (Barc)* 2007;128(17):668-673.
61. Giles JT, Fert-Bober J, Park JK, et al. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14.
62. Gerli R, Bartolini B, Sherer Y, et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(5):4-6.
63. González-juanatey C, Testa A, Garcia-castelo A, et al. Echocardiographic and Doppler Findings in Long-Term Treated Rheumatoid Arthritis Patients Without Clinically Evident Cardiovascular Disease *Seminars in Arthritis and Rheumatism* ,2004;33(4):231-238.
64. Franco M, Paradiso M, Mammarella A, et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis . Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow : relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis* 2000:227-229.
65. Montecucco C, Gobbi G, Perlini S, et al. Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis . Relationship with disease duration. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1999 :407-412.
66. Myasoedova E, Roger VL, Karon BL, et al. Rheumatoid Arthritis is Associated with Left Ventricular Concentric Remodeling: Results of a Population-based Cross sectional Study. *Nature reviews. Rheumatology* 2014;65(7):1713-1718.
67. Erhayiem B, Bissell L, McDiarmid AK, et al. Abnormal left ventricular geometry is prevalent in asymptomatic patients with established rheumatoid arthritis compared with those with early disease and healthy controls. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:297.
68. Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, et al. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2000:1320-1325.

69. Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C. Pulmonary hypertension in rheumatoid arthritis — Relation with the duration of the disease. *International Journal of Cardiology* 2008;127:410-412.
70. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography, 2010.
71. Salerni S, Francescomarino S, Cadeddu C, et al. The different role of sex hormones on female cardiovascular physiology and function: not only oestrogens. *European Journal of Clinical Investigation* 2015:634-645.
72. Dennison-himmelfarb C, Handler J, Lackland DT. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). 2015;1097(5):507-520.
73. Contreras I, Pascual V. Predictors of health care drop-out in an inception cohort of patients with early onset rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2017: accepted for publication.
74. Chung CP, Giles JT, Kronmal RA, et al. Progression of coronary artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: comparison with participants from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R134.