

# EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDÍACA MEDIANTE ECOCARDIOGRAMA DOPPLER TISULAR EN PACIENTES AMBULATORIOS CON ARTRITIS REUMATOIDEA

## EVALUATION OF CARDIAC FUNCTION BY ECHOCARDIOGRAPHY TISSUE DOPPLER IMAGING IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

SEBASTIÁN GARCÍA ZAMORA<sup>1</sup>, ARIEL KARIM SAAD<sup>2</sup>, JUAN PABLO VINICKI<sup>3</sup>, FEDERICO MATÍAS CINTORA<sup>2</sup>, GUSTAVO NASSWETTER<sup>4</sup>, OSCAR GROSSO<sup>5</sup>, SARA BERENSZTEIN<sup>6</sup>, MANUEL VÁZQUEZ BLANCO<sup>7</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** La artritis reumatoidea es una enfermedad sistémica autoinmune, con manifestaciones articulares y extraarticulares. Entre estas últimas, la afectación cardiovascular ha tomado creciente interés, debido a la posibilidad de desarrollar enfermedad coronaria acelerada, e insuficiencia cardíaca.

**Objetivos.** Evaluar la función sistodiastólica con ecocardiografía Doppler tisular en los pacientes con artritis reumatoidea y compararlos con un grupo control. **Sujetos y métodos.** Se estudiaron 75 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea, y 16 controles, macheados por edad y sexo, asistentes al Laboratorio de Ecocardiografía del Hospital de Clínicas "José de San Martín", durante los meses de noviembre de 2012 a mayo de 2013, mediante ecocardiografía bidimensional, Doppler color y tisular.

**Resultados.** Si bien en ambos grupos las determinaciones morfológicas y de flujos se encontraron dentro de parámetros normales, entre los casos se observaron valores más próximos al límite superior de la normalidad. La superficie de la aurícula izquierda fue 1,6 cm<sup>2</sup> mayor, y la excursión del anillo tricuspídeo y mitral 2,8 y 3,4 milímetros menor entre los pacientes con artritis reumatoidea.

**Conclusiones.** Los hallazgos sugieren una afectación miocárdica subclínica de la enfermedad, siendo compatibles con los comunicados por otros grupos. Nuevos estudios son necesarios para profundizar los conocimientos al respecto.

**Palabras clave:** artritis reumatoidea, ecocardiografía Doppler, insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular.

### ABSTRACT

**Background.** Rheumatoid arthritis is a systemic autoimmune disease with articular and extra-articular manifestations. Among the latter, cardiovascular involvement has taken increasing interest due to the possibility of developing accelerated coronary artery disease, and heart failure.

**Objectives.** To evaluate the role of systodiastolic tissue Doppler echocardiography in patients with rheumatoid arthritis and compared with a control group. **Subjects and methods.** 75 patients with diagnosis of rheumatoid arthritis and 16 controls matched by age and sex were studied, who presented to the Echocardiography Laboratory of the Hospital de Clínicas "José de San Martín" during the months of November 2012 to May 2013, by two-dimensional echocardiography, color and tissue Doppler.

**Results.** Although in both groups the morphological and flow measurements were within normal parameters, cases closer to the upper limit of normal values were observed. The surface of the left atrium was 1.6 cm<sup>2</sup> larger, and the excursion of the tricuspid and mitral annuli 2.8 and 3.4 millimeters lower among patients with rheumatoid arthritis.

**Conclusions.** The findings suggest a subclinical myocardial involvement of the disease, being consistent with those reported by other groups. Further studies are needed to deepen knowledge about it.

**Keywords:** arthritis, rheumatoid; echocardiography, Doppler; heart failure; ventricular dysfunction.

REVISTA CONAREC 2015;31(132):322-325 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica, de origen no completamente aclarado, pero con un sustrato

autoinmune importante. Es relativamente frecuente y afecta aproximadamente al 1% de la población mundial.

Puede manifestarse a cualquier edad, aunque su pico de incidencia ronda los 50 años; asimismo, posee un franco predominio por el sexo femenino, con una proporción aproximada de 3:1 a 4:1, variando según diferentes fuentes<sup>1</sup>.

Si bien durante años se ha asociado a esta enfermedad con sus manifestaciones articulares, con el paso del tiempo y las mejoras logradas en el tratamiento, ha comenzado a aumentar el interés por sus manifestaciones extraarticulares. Asimismo, se ha observado que pacientes con esta afección poseen una expectativa de vida reducida, comparados con sus pares sin esta. Las causas para explicar ese hallazgo son diversas, y las afecciones cardiovasculares ocupan un sitio preponderante<sup>2</sup>. Consecuentemente, ha cobrado gran interés la relación entre AR y afecciones cardiovasculares, habida cuenta de que estos sujetos tienen un riesgo cardiovascular (RCV) incrementado, lo cual explica, parcialmente, su menor expectativa de vida.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) predominantes entre personas con AR son la cardiopatía isquémica –y la enfermedad vascular de otros territorios–, principalmente debido a una arteriosclerosis

1. Residente de Cardiología
2. Laboratorio de Ecocardiografía, División Cardiología.
3. División Reumatología
4. Jefe de la División de Reumatología
5. Jefe del Laboratorio de Ecocardiografía, División Cardiología.
6. Jefa de la División Cardiología
7. Ex-Jefe de la División Cardiología. Profesor Titular de la V Cátedra de Medicina Interna.

Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Dr. Ariel K Saad. Córdoba 2351, Piso 7, Sala 6. Laboratorio de Ecocardiografía, Hospital de Clínicas "José de San Martín". CP 1120. CABA, Rep. Argentina | aksaad@arnet.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 22/06/2015 | Aceptado: 22/07/2015

**Tabla 1.** Características basales de la población estudiada.

	Grupo AR (n=75)	Grupo control (n=16)	p
Edad	55±13	51±18	0,36
Sexo femenino	95%	88 %	0,29
Hipertensión arterial	21%	21%	0,99
Tabaquismo	20%	14%	0,35
Dislipemia	17%	21%	0,71
Sup. corporal (m <sup>2</sup> )	1,67±0,15	1,67±0,14	0,92
Frecuencia cardíaca	70±8	69±6	0,41
PAS (mmHg)	128±19	120±18	0,11
PAD (mmHg)	78±9	76±11	0,41
Duración enfermedad (años)	10,1±9,2	-----	---
DAS-28	3,5±1,2	-----	---
Corticoides	51%	-----	---
Metotrexato	77%	-----	---
Agentes biológicos	38%	-----	---

PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. DAS-28: puntuación de actividad de la enfermedad (del inglés: disease activity score).

sis acelerada, consecuencia de la inflamación crónica persistente que poseen estos sujetos<sup>3</sup>, y la insuficiencia cardíaca, tanto con función sistólica preservada como deteriorada, siendo la primera de ellas la forma más frecuente<sup>4</sup>.

El Doppler tisular (DT) es una modificación del Doppler pulsado tradicional, que permite medir los movimientos de la pared ventricular, que se caracterizan por ser de baja velocidad y gran amplitud (a diferencia de la sangre). Por lo tanto, esta técnica permite detectar anomalías a nivel del tejido miocárdico de manera más precoz y con una mayor sensibilidad, lo que podría permitir el uso temprano de medidas terapéuticas potencialmente beneficiosas. Actualmente, constituye un estudio rutinario en la mayoría de los laboratorios de ecocardiografía.

Como la afección cardíaca en AR suele ser oligo- o asintomática, la detección precoz de ECV subclínica y el tratamiento agresivo de los factores de riesgo es preponderante; de esta manera, el DT podría ser de utilidad en esta población.

## OBJETIVOS

Evaluar la función ventricular sistólica y diastólica de pacientes con AR "asintomáticos" desde el punto de vista cardiovascular, mediante estudio ecocardiográfico y de Doppler tisular, y comparar los hallazgos con un grupo control de sujetos sin la enfermedad.

## SUJETOS Y MÉTODO

Se evaluaron 75 pacientes con diagnóstico de AR, según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea de Lucha contra el Reumatismo (EULAR) 2010<sup>5</sup>, y 16 controles, machedos por edad y sexo. Se empleó para la selección de los "casos" (individuos con AR) un muestreo no probabilístico por conveniencia, incluyendo a sujetos con la enfermedad, pero que negaban síntomas de disnea, *angor* o palpitaciones. Los controles provinieron de individuos asistentes al laboratorio de Ecocardiografía del Hospital de Clínicas "José de San Martín". El relevamiento se llevó adelante desde noviembre de 2012 a mayo de 2013.

**Tabla 2.** Hallazgos con ecocardiograma bidimensional y Doppler.

	Grupo AR (n=75)	Grupo control (n=16)	p
DDVI (mm)	43,5± 4	42±3	0,11
DDVD (mm)	15,6±4,1	15,6±3,9	0,97
Frac. acortamiento VI (%)	39,5±5,9	40,7±6,9	0,50
Diámetro Ai (mm)	34,4±4,4	31,8±3,1	0,03
Área Ai (cm <sup>2</sup> )	17,3±2,9	15,7±1,2	0,001
Área Ad (cm <sup>2</sup> )	14,5±2,3	13,4±1,4	0,02
TAPSE (mm)	16±1,9	18,8±1,8	0,001
ESPAM (mm)	22,4±3,7	25,8±4	0,001
Flujo transmitral (E/A)	1,3± 0,3	1,3±0,4	0,63
PSAP (mmHg)	26,6±4,6	20,9±2,9	0,0002

Ai: aurícula izquierda. Ad: aurícula derecha. TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (del inglés: tricuspid annular plane systolic excursion). ESPAM: desplazamiento sistólico del anillo mitral (del inglés: MAPSE, mitral annular plane systolic excursion). PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar.

Todos los pacientes aceptaron voluntariamente participar y firmaron el correspondiente consentimiento informado.

Se excluyeron del presente a aquellos que padecieran fibrilación auricular, diabetes mellitus en cualquiera de sus formas, y a aquellos que supieran que padecían cualquier tipo de enfermedad estructural cardíaca, independientemente de la etiología.

Se realizó a los pacientes incluidos en el estudio ecocardiograma bidimensional y Doppler, así como Doppler tisular, utilizando para esto un ecocardiógrafo ATL 3000. El procedimiento fue llevado a cabo por médicos del *staff* del Laboratorio de Ecocardiografía, empleando en todos los casos los lineamientos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía<sup>6-9</sup>.

Se analizaron: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (VI), diámetro diastólico del ventrículo derecho (VD), fracción de acortamiento, espesor diastólico del *septum* interventricular, espesor diastólico de la pared posterior del VI, área de la aurícula izquierda, área de la aurícula derecha, excursión sistólica del plano del anillo mitral y excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo. La evaluación Doppler de la función diastólica incluyó a nivel mitral y tricuspídeo el registro de las velocidades pico de las ondas E (llenado precoz) y A (llenado tardío) y la relación entre ambas (E/A), como también la estimación de la presión sistólica pulmonar en base al gradiente de insuficiencia tricuspídea y a la presión de la aurícula derecha estimada por el tamaño de la vena cava inferior y su grado de colapso con la inspiración. Se consideró anormal una presión sistólica de la arteria pulmonar mayor a 35 mmHg. El análisis del DT se realizó a nivel de los sectores laterales de los anillos mitral (ventrículo izquierdo) y tricuspídeo (ventrículo derecho), mediante la medición de la velocidad pico de la onda sistólica (S), la onda diastólica precoz (E), la onda diastólica tardía (A) y la relación E'/A'. Como estimación de las presiones de llenado en ambos ventrículos se utilizó la relación E/E'<sup>6</sup>. El nivel de actividad de la AR se determinó a través de la puntuación DAS-28<sup>10</sup>.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos obtenidos se llevó a cabo con el programa Epi Info versión 6.0. Las variables continuas se representaron como media y desvío estándar, mientras que las cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes.

**Tabla 3.** Hallazgos con Doppler tisular.

	Grupo AR (n=75)	Grupo control (n=16)	p
Onda S tisular mitral de pared lateral (cm/s)	9,4±2,1	11,9±3,1	0,006
Onda E tisular mitral de pared lateral (cm/s)	12,9±4,1	14,5±2,8	0,07
Onda A tisular de pared lateral (cm/s)	10,7±2,8	11,9±2,5	0,10
Relación E/A tisular de pared lateral	1,3±0,6	1,2±0,3	0,66
Onda S tisular tricuspídea (cm/s)	13,6±2,5	14,5±1,6	0,12
Onda E tisular tricuspídea (cm/s)	13,9±2,9	15,1±2,2	0,12
Onda A tisular tricuspídea (cm/s)	16±3,9	15,4±5,5	0,69
Relación E/A tisular tricuspídea	0,9±0,25	1,05±0,2	0,03
Relación E/e (VI)	6,5±1,8	5,2±1,2	0,001
Relación E/e (VD)	3,4±1	2,8±0,6	0,003

VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho.

Para la comparación de variables continuas se utilizaron el *test* de T o U de Mann-Whitney, según si los datos seguían o no una distribución normal. Para comparar variables cualitativas se efectuaron las pruebas de Chi-cuadrado de Pearson y probabilidad exacta de Fisher.

La significación estadística se fijó en todos los casos como  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se estudiaron 91 pacientes, de los cuales 75 (82%) padecían AR (proporción casos/controles de 4,7:1). La media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 10,1±9,2 años y del nivel de actividad de la enfermedad fue de 3,5±1,2, lo cual corresponde a un grado intermedio. No hubo diferencias en cuanto a sexo, edad, prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares, hipertensión arterial y/o medidas antropométricas entre los grupos comparados (**Tabla 1**). Tampoco se detectaron diferencias en cuanto a las dimensiones y espesores parietales ventriculares, ni en las velocidades de los flujos transvalvulares tanto mitral como tricuspídeo (**Tabla 2**).

Desde el punto de vista estructural, se observó que los pacientes con AR presentaban mayor tamaño tanto de la aurícula izquierda (17,3±2,9 cm<sup>2</sup> vs. 15,7±1,2 cm<sup>2</sup>;  $p=0,001$ ) como de la derecha (14,5±2,3 cm<sup>2</sup> vs. 13,4±1,4 cm<sup>2</sup>;  $p=0,02$ ) en relación con los individuos controles. Además, los pacientes con AR tuvieron menor excursión de los anillos tricuspídeo (16±1,9 mm vs. 18,8±1,8 mm;  $p=0,001$ ) y mitral (22,4±3,7 mm vs. 25,8±4 mm;  $p=0,001$ ).

En lo que a ecocardiograma Doppler respecta, el grupo de AR presentó valores de presión sistólica de la arteria pulmonar superiores (26,6±4,6 mmHg vs. 20,9±2,9 mmHg;  $p=0,0002$ ), evidenciando algunos pacientes valores patológicos, mientras que todos los pacientes del grupo control tuvieron valores dentro de parámetros normales (**Tabla 2**).

En la evaluación por Doppler tisular, los pacientes con AR tuvieron menor velocidad de la onda S tisular lateral (9,4±2,1 cm/s vs. 11,9±3,1 cm/s) y menor relación E/E' en ambos ventrículos. El análisis detallado se expone en la **Tabla 3**.

## DISCUSIÓN

Como se mencionó previamente, en los últimos años se ha incrementado el interés por las manifestaciones cardiovasculares de las "colagenopatías". Esto ha llevado incluso al desarrollo de guías específicas para la evaluación y manejo del riesgo cardiovascular de estos individuos<sup>11</sup>. En ellas se especifica que los pacientes con AR deben ser considerados como individuos con mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, empleando para evaluar esta posibilidad no solo los factores de riesgo "tradicionales", sino algunos específicos, como la duración de la enfermedad por más de diez años, la presencia de manifestaciones extraarticulares o la presencia de factor reumatoideo o anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (anti-CCP).

En este escenario, tanto la AR como algunas otras "colagenopatías" (como el lupus eritematoso sistémico o la psoriasis) han sido incluidas dentro del concepto de "nuevos" factores de riesgo, o factores de riesgo "no tradicionales" (lo cual abarca también otras entidades, donde se destaca, por ejemplo, la enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana HIV)<sup>1,3,12</sup>. Estas poblaciones constituyen grupos muchas veces subvalorados o subtratados, y a los cuales el cálculo de los *scores* de riesgo clásicos no identifica con precisión. Allí radica la importancia del empleo de estrategias o elementos que permitan determinar de modo más certero su perfil de riesgo<sup>11</sup>.

En consonancia con lo antes expuesto, en este estudio se estudiaron individuos con AR sin antecedentes ni síntomas compatibles con afección cardiovascular. Si bien la mayoría de las determinaciones morfológicas se encontraban dentro de parámetros normales, los individuos con AR presentaron valores significativamente mayores en el área de ambas aurículas y menor excursión sistólica de los anillos de las válvulas auriculoventriculares que los pacientes controles. Algo similar ocurrió con las determinaciones por Doppler y Doppler tisular, donde se evidenció menor velocidad de la onda S tisular del ventrículo izquierdo y mayor relación E/E' en ambos ventrículos en el grupo AR.

Hallazgos similares han sido comunicado por otros autores; así, Di Franco et al.<sup>13</sup> estudiaron 32 pacientes con AR y 33 controles sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares, utilizando ecocardiograma modo M, bidimensional y Doppler color. Encontraron alteraciones en el patrón diastólico del ventrículo izquierdo, y correlación entre el grado de alteración del flujo transmitral y la duración de la enfermedad. Por su parte Levendoglu et al.<sup>14</sup> estudiaron 40 pacientes y 44 controles, todos sin antecedentes de afecciones cardiovasculares; comunicaron alteraciones en el patrón de flujo transmitral en ambos ventrículos en pacientes con AR en fase activa de la enfermedad. Los autores concluyen que existiría un compromiso de miocardio subclínico en la AR, con probable relación con el tiempo de duración de la enfermedad y el grado de afectación de la misma. En cambio, Meune et al.<sup>15</sup> enrolaron 27 pacientes y el mismo número de controles, pero incluyeron pacientes con un tiempo promedio de enfermedad menor (4,3 años). Estos autores no encontraron diferencias en los parámetros evaluados por ecocardiograma convencional y Doppler color, pero sí en el Doppler tisular; el grado de velocidad de deformación ventricular (*strain rate*) izquierda en la fase diastó-

lica fue significativamente menor entre pacientes con AR que en los controles. Sin embargo, no pudieron establecer diferencias entre estos hallazgos y tiempo de duración de la enfermedad.

Estas observaciones sugieren, al igual que el presente, una temprana afectación de índole subclínica de la función ventricular tanto sistólica como diastólica en esta enfermedad. Probablemente las discrepancias encontradas en los diferentes estudios obedezcan, al menos parcialmente, a diferencias en los factores inflamatorios relacionados con la AR y al perfil de riesgo cardiovascular de cada población.

Con el objeto de mejorar la evaluación de estos pacientes, se han empleado nuevas técnicas ecocardiográficas, las cuales podrían identificar más tempranamente el compromiso miocárdico de esta enfermedad<sup>16</sup>; empero no está claro hasta el momento si estos hallazgos son suficientes para instaurar una terapéutica adicional al tratamiento de la enfermedad de base.

Como debilidad del presente trabajo debemos señalar el bajo número de controles incluidos, lo cual podría dar cuenta de que algunas diferencias observadas no hayan podido alcanzar significación estadística<sup>17</sup>. Esto obedece, en buena medida, a las características de la población atendi-

da por nuestra institución, que funciona como centro de tercer nivel de complejidad, lo cual condiciona ciertas características de los pacientes.

Por otra parte, existen limitaciones propias de un diseño transversal, que solo podrían ser respondidas con un estudio de seguimiento longitudinal.

## CONCLUSIÓN

En nuestra muestra observamos que los pacientes con artritis reumatoidea, a pesar de ser relativamente jóvenes y encontrarse asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular, tuvieron determinaciones ecocardiográficas que, si bien se encontraban dentro de parámetros normales, fueron significativamente diferentes de las objetivadas en el grupo control. Estas alteraciones fueron evidenciables tanto a nivel del ecocardiograma bidimensional, como del Doppler y sobre todo del Doppler tisular. Estos hallazgos, en su conjunto, sugieren alteraciones incipientes en la función tanto sistólica como diastólica de ambos ventrículos.

Nuevos estudios permitirán esclarecer con mayor precisión la forma de objetivar este daño incipiente, así como las medidas a adoptar en estos casos.

## BIBLIOGRAFÍA

- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011; 8;365(23):2205-19.
- Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2268-74.
- Liang KP. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis (RA): does it matter if RA is diagnosed in early or late age? *J Rheumatol*. 2013;40(12):1945-7.
- Giles JT, Fernandes V, Lima JA, Bathon JM. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: epidemiology and pathogenesis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):195-207.
- Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1589-1595.
- Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18: 1440-1463. 10.
- Nagueh S, Appleton C, Gillebert T, Marino P, Oh J, Sriseth O, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22: 107-133. 11.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713;786-8.
- Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(2):167-84.
- Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. *Arthritis Care Res*. 2012;64(5):640-647.
- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325-31.
- Sani MU. Myocardial disease in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a review. *Wien Klin Wochenschr*. 2008. 120(3-4):77-87.
- Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A, Paoletti V, Labbadia G, Coppotelli L, 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;59(3):227-9.
- Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici M. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int*. 2004;24(3):141-6.
- Meune C, Wahbi K, Assous N, Weber S, Kahan A, Allanore Y. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled tissue-Doppler echocardiography study. *J Rheumatol*. 2007;34(10):2005-9.
- Sitia S, Tomasoni L, Cicala S, Atzeni F, Ricci C, Gaeta M, et al. Detection of pre-clinical impairment of myocardial function in rheumatoid arthritis patients with short disease duration by speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiol*. 2012; 20;160(1):8-14.
- Morabia A. Case-control studies in clinical research: mechanism and prevention of selection bias. *Prev Med*. 1997;26(5 Pt 1):674-7.