

Afección cardíaca en la esclerosis sistémica

Luis H. Silveira-Torre

Departamento de Bioquímica. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México DF. México.

Resumen

La esclerosis sistémica (ES) puede afectar al pericardio, el miocardio, las arterias coronarias, el sistema de conducción y las válvulas cardíacas. La presencia de síntomas y signos es de mal pronóstico. Las manifestaciones incluyen disnea, palpitaciones, dolor precordial, síncope y datos de insuficiencia cardíaca derecha.

La prevalencia de la enfermedad pericárdica con manifestaciones clínicas varía entre el 5 y el 16%; con ecocardiografía, es del 5,4-41% y en estudios de necropsia, es del 33-77,5%. La afección miocárdica característica de la ES es la fibrosis en parches. El hallazgo patológico típico es la "necrosis en banda de contracción". Las consecuencias importantes de la fibrosis incluyen hipertrofia ventricular izquierda, así como disfunción tanto sistólica como diastólica en ambos ventrículos. La detección en fases tempranas de estas alteraciones es muy importante, sobre todo de la disfunción diastólica, que ocurre mucho antes que la sistólica, por lo que podría predecir el desarrollo de daño cardíaco importante. Se ha descrito la asociación de miositis esquelética y cardíaca. La miopatía esquelética aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias sintomáticas sostenidas y muerte súbita de origen cardíaco. Los vasos pequeños miocárdicos están afectados en la ES; las arterias coronarias epicárdicas no se afectan. Se presentan arritmias, principalmente extrasístoles auriculares y ventriculares, así como alteraciones de la conducción. La afección de las válvulas cardíacas es mínima, y la mitral es la que se afecta con mayor frecuencia. Otras alteraciones que se ha comunicado en relación con la ES son la rigidez de las arterias periféricas de gran calibre y la afección secundaria del corazón por hipertensión arterial pulmonar y sistémica. La afección cardíaca es causa importante de morbimortalidad en la ES.

Palabras clave: Corazón. Esclerosis sistémica.

Pericardio. Miocardio. Válvulas cardíacas. Cardiopatía isquémica.

Cardiac involvement in systemic sclerosis

Systemic sclerosis (SS) can involve the pericardium, myocardium, conduction system, and cardiac valves. The presence of overt clinical signs of cardiac disease is a poor prognostic sign. Clinical manifestations include dyspnea, palpitations, chest pain, syncope, and symptoms of right heart failure.

Prevalence of clinically symptomatic pericardial disease is 5-16%. However, ecocardiographic prevalence is 5.4-41% and at autopsy is 33-77.5%. Patchy fibrosis is the characteristic myocardial finding in SS. Contraction band necrosis is the typical pathological finding. Important complications of fibrosis include left ventricular hypertrophy, as well as systolic and diastolic dysfunction of both ventricles. Early detection of these abnormalities is very important, mainly of the diastolic dysfunction, since it occurs before the systolic dysfunction and can predict important cardiac damage. Association of skeletal myositis with myocardial disease has been described. Patients with skeletal myositis are more likely to develop congestive heart failure, sustained symptomatic arrhythmias, and cardiac sudden death. Coronary arteries are normal in systemic sclerosis, but there is no endomyocardial vessel involvement. There is an increased prevalence of arrhythmias, mainly premature atrial and ventricular contractions, as well as conduction system disease. Cardiac valvular involvement is minor in systemic sclerosis; mitral valve is the most frequently affected. Other abnormalities described in this disease include peripheral large vessels stiffness and secondary cardiac involvement due to pulmonary and systemic arterial hypertension. Cardiac involvement confers a high morbi-mortality risk in systemic sclerosis.

Key words: Heart. Systemic sclerosis. Pericardium. Myocardium. Cardiac valves. Ischemic cardiopathy.

Correspondencia: Dr. L.H. Silveira-Torre.
Departamento de Bioquímica. Instituto Nacional de Cardiología
Ignacio Chávez.
Juan Badiano, 1. Colonia Sección XVI. 14080 México DF. México.
Correo electrónico: luis_hsil@yahoo.com

La prevalencia de la afección cardíaca clínica en la esclerosis sistémica (ES) es baja, ya que los síntomas son muy leves e inespecíficos y se presentan en fases tardías de la enfermedad. Sin embargo, la prevalencia aumenta con el empleo del ecocardiograma o algún otro método diagnóstico, y aún más cuando se considera los estudios de autopsia. La ES puede afectar al pericardio, el miocardio, las arterias coronarias, el sistema de conducción y las válvulas cardíacas^{1,2}. También puede haber afección de las arterias periféricas de gran calibre y afección secundaria del corazón (tabla 1).

Síntomas

La presencia de síntomas y signos de enfermedad cardíaca en la ES constituye un signo de mal pronóstico y predice una disminución de la supervivencia³. Las manifestaciones incluyen disnea, palpitaciones, dolor torácico, síncope y datos de insuficiencia cardíaca derecha^{2,4}. La disnea se presenta con mayor frecuencia a consecuencia de enfermedad pulmonar, aunque en fases tardías de la ES puede ser secundaria a afección cardíaca. Las palpitaciones son comunes y son secundarias a arritmias o incluso un latido cardíaco intenso en ritmo sinusal^{5,6}. El dolor precordial atípico puede ser secundario a pericarditis. La angina de pecho típica es poco común en la ES; sin embargo, se puede observar infartos del miocardio, aun en pacientes con arterias coronarias normales⁷. También puede ser secundaria a aterosclerosis o a hipertensión arterial pulmonar (HAP) con angina del ventrículo derecho. Se puede presentar síncope y, en raras ocasiones, muerte súbita de origen cardíaco por arritmias o insuficiencia ventricular derecha aguda secundaria a HAP².

Existen varios métodos sensibles que son útiles para la evaluación del corazón en presencia de manifestaciones clínicas. El ecocardiograma bidimensional, el electrocardiograma de monitorización ambulatoria (Holter) y la gammagrafía cardíaca son los métodos más útiles⁴.

Enfermedad pericárdica

La prevalencia de la enfermedad pericárdica clínica en la ES varía entre el 5 y el 16%^{2,8}. Sin embargo, la prevalencia en los estudios ecocardiográficos y de necropsia es más alta. En los estudios ecocardiográficos ha variado entre el 5,4 y el 41%^{2,8}. Las alteraciones pericárdicas encontradas han sido derrames pequeños y engrosamiento del pericardio.

Los derrames masivos con taponamiento son poco comunes^{9,10}. Satoh et al¹⁰ publicaron un estudio de 5 pacientes con derrames pericárdicos masivos sin manifestaciones clínicas de pericarditis aguda; 4 tenían ES difusa y 3 tenían anticuerpos antitopoisomerasa I; 4 mu-

TABLA 1. Tipos de afección cardíaca en la esclerosis sistémica

Afección primaria
Enfermedad pericárdica
Enfermedad miocárdica
Enfermedad coronaria
Arritmias y alteraciones de la conducción
Enfermedad valvular
Enfermedad arterial
Afección secundaria
Por hipertensión arterial pulmonar
Por hipertensión arterial sistémica

rieron en un período de 9 meses después del diagnóstico de la pericarditis, 2 por insuficiencia renal, uno por taponamiento y otro por muerte súbita. El taponamiento puede ser la primera manifestación de la ES¹¹ o por lo menos preceder a las lesiones cutáneas^{12,13}. También se han descrito situaciones particulares, como una paciente con ES, hipertiroidismo y carcinoma tiroideo papilar que tuvo un taponamiento¹⁴ y una paciente con ES que se complicó por taponamiento durante el embarazo¹⁵. La prevalencia de la enfermedad pericárdica es aún mayor en los estudios de necropsia y varía entre el 33 y el 77,5%^{2,16}. Byers et al¹⁶ examinaron 44 especímenes de necropsias de pacientes con ES y encontraron que 31 (77,7%) tenían pericarditis y 15 (37,5%), fibrosis miocárdica. El infiltrado pericárdico se componía predominantemente de células inflamatorias crónicas. Las anomalías reportadas en este y otros estudios incluyen pericarditis fibrinosa, pericarditis fibrosa, adhesiones pericárdicas y derrames pericárdicos^{2,16,17}.

Enfermedad miocárdica

La fibrosis miocárdica en parches, distribuida en ambos ventrículos, es la afección típica de la ES^{2,18}. El hallazgo patológico característico es la "necrosis en banda de contracción", que indica que el daño miocárdico puede deberse a espasmo vascular intermitente o "fenómeno de Raynaud miocárdico", que causa eventos de isquemia-reperusión^{2,19}. El Raynaud miocárdico es diferente del Raynaud periférico asociado con la ES, que con frecuencia se acompaña de estenosis de las arterias digitales pequeñas²⁰⁻²², a diferencia de lo que pasa en la isquemia miocárdica, en la que sólo en muy raras ocasiones se demuestra estenosis de las arterias pequeñas del corazón^{7,18,19}.

Se ha encontrado hipertrofia ventricular izquierda en ausencia de hipertensión arterial sistémica (HAS), por medio de ecocardiografía, en pacientes con ES^{22,23}. Los

estudios de autopsia han demostrado un porcentaje variable de hipertrofia ventricular, pero en estos estudios es difícil descartar la sobrecarga por hipertensión sistémica o pulmonar como factor contribuyente^{18,19}. En la ES, el músculo normal es destruido y remplazado por fibrosis, a diferencia de los procesos infiltrativos como la amiloidosis y la hemocromatosis, en los que se produce un excesivo depósito de colágeno en el músculo cardíaco normal. Por lo tanto, el grado de hipertrofia es menor en la ES.

Otras consecuencias de la fibrosis miocárdica son las disfunciones sistólica y diastólica. La insuficiencia cardíaca congestiva izquierda ocurre en menos del 5% de los pacientes con ES avanzada². La disfunción sistólica es asintomática en la mayoría de los casos. Los estudios que utilizaron ventriculografía con marcadores nucleares encontraron que sólo el 11% de los pacientes tenían baja la fracción de eyección ventricular izquierda en reposo. Sin embargo, con el ejercicio las respuestas anormales se observan hasta en el 46% de los casos. Hegedus y Czirkak²⁴ realizaron un análisis segmentario de la movilidad de la pared ventricular izquierda en 80 pacientes con ES por medio de ecocardiografía. Encontraron hipocinesia de la pared en 18 (31,6%) de 57 pacientes con ES limitada y en 5 (21,7%) de 23 pacientes con ES difusa.

La disfunción diastólica ocurre en fases más tempranas que la disfunción sistólica y es una anomalía muy tenue de la función ventricular²⁵. Valentini et al²⁶ encontraron, por ecocardiografía y angiografía cardíaca, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI) en 10 (40%) de 24 pacientes con ES. La reserva funcional cardíaca estuvo disminuida en 8 de estos pacientes y en sólo 2 de los 14 que tenían llenado ventricular normal. Se concluyó que la DDVI en la ES puede depender de fibrosis y/o isquemia miocárdicas. Armstrong et al²⁷ evaluaron a 35 pacientes con ES y a 35 controles con ecocardiografía transtorácica. Encontraron en los pacientes aumento de tamaño de la aurícula izquierda (AI) y prolongación del tiempo de desaceleración mitral, lo que indica una función diastólica anormal, con tamaño y función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) normales. Estas alteraciones fueron independientes de otros factores, por lo que se concluyó que se debieron a daño miocárdico por ES. La DDVI se correlacionó con la duración del fenómeno de Raynaud.

En contraste, el estudio de Aguglia et al²⁸ concluyó que la ES no parece causar anomalías diastólicas primarias, puesto que la DDVI se encontró sólo en los pacientes que tenían otras condiciones que podrían afectar a la función diastólica (hipertensión sistémica y/o pulmonar, hipertrofia ventricular, enfermedad pericárdica, disfunción sistólica, enfermedad valvular cardíaca o enfermedad coronaria). Sin embargo, otros estudios han mostrado que la DDVI refleja la afección del miocardio por la ES^{25-27,29,30}. Maione et al³⁰ evaluaron a 77 pacientes con ES y a 45 controles, y encontraron una prevalencia de

DDVI del 29,8% (23 pacientes). Esta alteración fue independiente de otras causas. El seguimiento a largo plazo demostró que la DDVI es progresiva y precede a la aparición del remodelado, por lo que es mucho más temprana que las alteraciones de la función sistólica.

Las alteraciones en las funciones sistólica y diastólica se han encontrado también en el ventrículo derecho (VD). Meune et al³¹ investigaron la función del VD en 42 pacientes con ES (16 con la forma difusa y 26 con la forma limitada) de menos de 5 años de evolución, así como en 20 controles, con ecocardiografía y ventriculografía con marcador nuclear, en reposo y 2 h después de recibir por vía oral 40 mg de nicardipina. Al inicio, se demostró disminución significativa de la fracción de eyección de ambos ventrículos en los pacientes. La fracción de eyección del VD no tuvo correlación con el deterioro de la función pulmonar ni con la presión arterial pulmonar. La nicardipina originó un aumento significativo de la fracción de eyección del VD, sin que hubiera cambio significativo en la poscarga, indicada por la presión arterial media. Se concluyó que la disfunción sistólica del VD es común en la ES temprana y que podría deberse a daño miocárdico intrínseco.

El estudio de la función diastólica del VD también ha arrojado anomalías. Giunta et al³² evaluaron a 77 pacientes con ES (23 con la variedad limitada, 38 con la intermedia y 16 con la difusa), y a 36 controles, por medio de ecocardiograma. No hubo diferencias entre los grupos en las medidas de las cámaras cardíacas ni en los índices marcadores de la función sistólica. Se detectó disfunción diastólica del VD (DDVD) en 31 (40%) de los pacientes. No hubo diferencias entre las variedades de ES. De estos 31 pacientes, 20 tenían un llenado anormal del VI. La DDVD se correlacionó tanto con la presión pulmonar sistólica como con las alteraciones de llenado del VI. Lindquist et al³³ estudiaron la función cardíaca de 26 pacientes con ES y de 25 controles, por medio de ecocardiograma Doppler, que incluía imagen tisular Doppler. El grosor de la pared libre del VD y el área sistólica de la aurícula derecha (AD) estuvieron aumentados en forma significativa en los pacientes. Hubo DDVD y disminución del tiempo de aceleración de la arteria pulmonar en los pacientes. Estos hallazgos parecen ser marcadores tempranos de alteraciones del VD, que suceden probablemente en respuesta a HAP intermitente.

Podemos concluir que hay alteraciones tanto del VI como del VD en pacientes con ES, ya sea primarias o secundarias a otros factores como la HAS o la HAP. La detección y el tratamiento oportunos de estas alteraciones son muy importantes.

Se ha comunicado la relación de la miocarditis con la miositis en pacientes con ES³⁴⁻³⁶. Follansbee et al³⁶ encontraron en un estudio retrospectivo que 183 (17%) de 1.095 pacientes con ES sin daño renal tuvieron miositis esquelética; 39 (21 %) de éstos tuvieron también enfermedad miocárdica, en comparación con 90 (10 %) de

los 912 sin miopatía ($p < 0,0001$). Se contó con los datos de 25 pacientes que tenían ambas miopatías. Éstos se caracterizaron por tener una incidencia alta de anomalías de la conducción (60%), así como disfunción miocárdica y arritmias graves, tanto auriculares como ventriculares. De los 25 pacientes, 18 (72%) murieron; 12 (67%) murieron en forma súbita; 8 (44%) de los 18 pacientes fallecidos tuvieron insuficiencia cardíaca congestiva, que contribuyó directamente a su muerte. La anomalía histológica predominante encontrada en la autopsia fue fibrosis miocárdica.

Enfermedad coronaria

Los infartos del miocardio (IM) son raros en la ES; sin embargo, se han informado en pacientes con arterias coronarias normales². Bulkley et al⁷ encontraron, en un estudio de autopsia de 52 pacientes, 9 casos con IM y arterias coronarias normales. Se presentó muerte súbita en 8 de los pacientes y 7 de éstos tenían necrosis en banda de contracción. La importancia de la microcirculación miocárdica en el desarrollo de fibrosis en la ES se basa en la presencia frecuente de defectos en la perfusión de talio². Follansbee et al²⁵ demostraron angiografías normales en 7 pacientes con defectos de la perfusión inducidos por el ejercicio. La resistencia anormal al flujo, en la microcirculación o el intersticio miocárdico podría ser la causa de la perfusión anormal.

La presencia de un posible espasmo coronario inducido por el frío ha sido investigado por diversos autores en la ES². Se han encontrado defectos en la perfusión inducidos por el frío en el 40-57% de los pacientes estudiados^{37,38}. Por otro lado, se han encontrado alteraciones de la movilidad de la pared ventricular inducidas por el frío en el 22-92% de los pacientes^{23,39,40}. Sin embargo, Colfer et al⁴¹ encontraron un aumento no significativo en el flujo sanguíneo coronario en 5 pacientes con ES y en 5 controles, después de la inmersión de la mano en agua con hielo, lo cual no repalda la hipótesis de que la vasoconstricción por frío causa un aumento anormal en el tono vasomotor coronario o una disminución absoluta en el flujo sanguíneo coronario en los pacientes con ES. El efecto de la terapia vasodilatadora en las alteraciones de la perfusión con talio ha sido examinado². Kahan et al⁴² realizaron un estudio con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) con talio, antes y después de tratamiento vasodilatador. El puntaje promedio de los defectos que hubo en la perfusión de talio mejoró en una forma no significativa en la mayoría de estos pacientes después del tratamiento vasodilatador, lo que indicó fibrosis miocárdica.

Kahan et al⁴³ encontraron, por medio de cateterismo, flujo sanguíneo normal del seno coronario, pero reserva vasodilatadora coronaria, obtenida con la máxima vasodilatación farmacológica, muy disminuida en pacientes

con ES, lo cual se debió probablemente a fibrosis del miocardio y de los vasos pequeños. Montisci et al⁴⁴ investigaron la reserva del flujo coronario en fases tempranas, por medio de un Doppler transtorácico aumentado con contraste, en 27 pacientes con ES (16 con la variedad difusa y 11 con la variedad limitada) y en 23 controles. La reserva estuvo significativamente más baja en los pacientes que en los controles. Esta alteración fue más frecuente y más temprana en la variedad difusa de la ES. El mismo grupo⁴⁵ evaluó las arterias coronarias epicárdicas en 7 de los 14 pacientes que tuvieron una reserva coronaria $\leq 2,5$ (disminución grave), por medio de una angiografía coronaria de contraste con tomografía computarizada miocárdica de detección múltiple. Las arterias no mostraron defecto alguno en su tamaño y su luz, lo que demostró que la disminución de la reserva del flujo coronario observada en estos pacientes no se debía a estenosis de las arterias coronarias epicárdicas.

Arritmias y alteraciones de la conducción

Hay un aumento en la prevalencia de arritmias y alteraciones de la conducción, como bloqueos auriculoventriculares (AV) completos, en pacientes con ES². Las arritmias más frecuentes son las extrasístoles ventriculares; con menor frecuencia se observan extrasístoles auriculares, taquicardias supraventriculares y alteraciones de la conducción AV e intraventricular⁴. La prevalencia de las alteraciones del ritmo aumenta si se utiliza electrocardiograma ambulatorio de 24 h (Holter) y electrohisiograma. En el estudio de Ferri et al⁶, realizado en 53 pacientes con ES, el 42% tuvo arritmias en el electrocardiograma, pero el 91% tuvo arritmias ventriculares (extrasístoles y taquicardia) al utilizar el Holter.

La electrocardiografía de señales promediadas se ha utilizado para tratar de predecir la aparición de arritmias de alto riesgo y muerte súbita. Morelli et al⁴⁶ encontraron una frecuencia del 20,5% de potenciales ventriculares tardíos en 77 pacientes con ES, que tuvieron una mayor prevalencia de patrón de infarto septal, arritmias ventriculares complejas e HAP que los 33 controles; 44 (57,1%) pacientes tuvieron defectos de la perfusión en la gammagrafía miocárdica de reposo. Los defectos de la perfusión fueron más frecuentes en los pacientes que tenían potenciales ventriculares tardíos que en los que no los tenían. Paradiso et al⁴⁷ encontraron una prevalencia del 46% de potenciales ventriculares tardíos en 24 pacientes con EP, en comparación con una prevalencia del 8% en 24 controles. Los pacientes con potenciales tardíos tenían un mayor puntaje de afección cutánea que los pacientes que no tenían potenciales.

La cardiomiopatía acompañada de arritmias ventriculares es una de las complicaciones más graves de la ES⁴⁸. La cartografía electroanatómica para la localización del

foco exacto de las arritmias y el empleo de ablación han sido muy útiles para eliminar estas arritmias. Rankin et al⁴⁹ publicaron un estudio de 3 pacientes con taquicardia ventricular monomórfica. La cartografía biventricular a través de un catéter mostró un mecanismo de re-entrada que fue tratado efectivamente con ablación. Lacroix et al⁵⁰ comunicaron el caso de 2 pacientes con taquicardia ventricular sostenida con mecanismos de re-entrada localizados por cartografía electroanatómica tridimensional. Se practicó en ellos una ablación exitosa. El examen histológico de varios pacientes con trastornos del ritmo ha mostrado fibrosis del nódulo sinusal, el nódulo AV y las ramas del haz de His^{51,52}.

Enfermedad valvular

Los estudios ecocardiográficos y los de autopsia han mostrado afección valvular cardíaca mínima en la ES². Oram y Stokes¹ describieron vegetaciones en las válvulas mitral y tricúspide en 4 (12,5%) de 32 pacientes con ES sometidos a autopsia; uno de ellos tenía acortamiento de las cuerdas tendinosas. Sackner et al⁵³ encontraron lesiones similares en estas válvulas en 5 de 25 pacientes. D'Angelo et al¹⁷ encontraron, en otro estudio de autopsia, engrosamiento nodular de la válvula mitral en el 38% y acortamiento de las cuerdas tendinosas en el 8% de los pacientes con EP. También se reportó engrosamiento nodular con insuficiencia de las válvulas mitral y aórtica⁵⁴. Hay un aumento en la incidencia de prolapso valvular mitral en la ES, al igual que en otras enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso generalizado (LEG) y la enfermedad mixta del tejido conectivo^{18,55}. La enfermedad valvular en la ES puede estar asociada con los anticuerpos antifosfolípidicos. Penmetcha et al⁵⁶ describieron a 2 pacientes con estos anticuerpos, uno con ES limitada asociada con una vegetación en la válvula aórtica, y otro con síndrome de superposición LEG/ES e insuficiencia mitral que requirió remplazo valvular.

Enfermedad arterial

Los pacientes con ES han mostrado rigidez de las arterias periféricas de gran calibre^{57,58}, así como mayor frecuencia de enfermedad aterosclerótica carotídea y vascular periférica, en comparación con los controles⁵⁹. Cheng et al⁶⁰ encontraron una reducción progresiva y significativa en las propiedades elásticas de la arteria carótida, tanto en pacientes con ES limitada como en pacientes con ES difusa, en comparación con los controles. Moysakis et al⁶¹ estudiaron a 51 pacientes con ES limitada, 55 con ES difusa y 50 controles, por medio de ecocardiograma. La distensibilidad aórtica estuvo disminuida en forma similar en ambas variedades de ES,

en comparación con los controles, sin relación alguna con el grado de afección cutánea. La masa del VI y el gradiente sistólico tricúspideo estuvieron aumentados significativamente en ambos grupos de pacientes; el aumento del gradiente sistólico tricúspideo tuvo correlación con la rigidez aórtica. No hubo asociación con la concentración sérica de proteína C reactiva ni con anomalías de la función pulmonar, lo que indica que existen mecanismos patogénicos diferentes que contribuyen al daño en las arterias de gran calibre.

Afección cardíaca secundaria

El corazón se puede afectar en forma secundaria en la ES por hipertensión pulmonar y sistémica⁴⁸. La HAP, que se puede presentar en las 2 variedades de ES, la limitada y la difusa, aunque es más frecuente en la primera, causa afección del corazón derecho. La HAS grave, asociada con crisis renal, frecuentemente conduce a una disfunción miocárdica aguda, la cual es típicamente reversible con el control de la presión arterial.

Mortalidad

La ES tiene un riesgo de mortalidad alto. Un metaanálisis reciente⁶² analizó los datos de los pacientes con ES captados en 7 centros médicos de Estados Unidos, Europa y Japón. Tuvieron 1.645 casos incidente; ocurrieron 578 muertes de 11.521 personas/año de seguimiento. La mortalidad varió en los diferentes centros entre 1,5 y 7,2. En el análisis multivariable, ajustado por edad y sexo, las afecciones renal, cardíaca y pulmonar, así como los anticuerpos antitopoisomerasa I, aumentaron el riesgo de mortalidad.

Bibliografía

1. Oram S, Stokes W. The heart in scleroderma. *Br Heart J.* 1961;23:243-59.
2. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:841-60.
3. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Sterz MG. Cardiac score. A semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1371-80.
4. Wigley FM, Hummers LK. Clinical features of systemic sclerosis. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editores. *Rheumatology.* 3.^a ed. Edinburgo: Mosby; 2003. p. 1463-79.
5. Clements PJ, Furst DE, Cabeen W, Tashkin D, Paulus HE, Roberts N. The relationship of arrhythmias and conduction disturbances to other manifestations of cardiopulmonary disease in progressive systemic sclerosis (PSS). *Am J Med.* 1981;71:38-46.
6. Ferri C, Bernini L, Bongiorno MG, Levorato D, Viegi G, Bravi P, et al. Noninvasive evaluation of cardiac dysrhythmias, and their relationship with multisystemic symptoms, in progressive systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 1985;28:259-66.
7. Bulkley BH, Klacsmann PG, Hutchins GM. Angina pectoris, myocardial infarction, and sudden cardiac death with normal coronary arteries: a clinicopathologic study of nine patients with progressive systemic sclerosis. *Am Heart J.* 1978;95:563-9.

8. Thompson AE, Pope JE. A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1320-3.
9. Uhl GS, Koppes GM. Pericardial tamponade in systemic sclerosis (scleroderma). *Br Heart J.* 1979;42:345-8.
10. Satoh M, Tokuhira M, Hama N, Hirakata M, Kuwana M, Akizuki M, et al. Massive pericardial effusion in scleroderma: a review of five cases. *Br J Rheumatol.* 1995;34:564-7.
11. Bouraui H, Trimeche B, Mahdhaoui A, Ernez-Hajri S, Jeridi G, Ammar H. Cardiac tamponade revealing systemic scleroderma. *Rev Med Suisse Romande.* 2003;123:713-4.
12. Gowda RM, Khan IA, Sacchi TJ, Vasavada BC. Scleroderma pericardial disease presented with a large pericardial effusion – a case report. *Angiology.* 2001;52:59-62.
13. Peronato G, De Sandre P, Podswiadek M, Arfiero S, Bozzola L. Cardiac tamponade preceding skin involvement in progressive systemic sclerosis. *Reumatismo.* 2002;54:257-60.
14. Gokula RM, Gupta AK, Shirley SE, Coard K, Ramphal PS. Scleroderma with cardiac tamponade, hyperthyroidism and incidental papillary thyroid carcinoma. *West Indian Med J.* 2002;51:188-90.
15. Allali F, Alami M, Doghmi N, Mohatane A, Benomar M, Hajjaj-Hasounni N. Scleroderma complicated with tamponade during pregnancy. *Joint Bone Spine.* 2005;72:341-3.
16. Byers RJ, Marshall DAS, Freemont AJ. Pericardial involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:393-4.
17. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med.* 1969;46:428-40.
18. Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, Orie JE, Bernestein RL, Kiernan JM, et al. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol.* 1990;17:656-62.
19. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation.* 1976;53:483-90.
20. Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon. *Medicine (Baltimore).* 1980;59:393-408.
21. Janevski B. Arteries of the hand in patients with scleroderma. *Diag Imaging Clin Med.* 1986;55:262-5.
22. Gottdiener JS, Moutsopoulos HM, Decker JL. Echocardiographic identification of cardiac abnormality in scleroderma and related disorders. *Am J Med.* 1979;66:391-8.
23. Siegel RJ, O'Connor B, Mena I, Criley JM. Left ventricular function at rest and during Raynaud's phenomenon in patients with scleroderma. *Am Heart J.* 1984;108:1469-76.
24. Hegedus I, Czizjak L. Left ventricular wall motion abnormalities in 80 patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 1995;14:161-4.
25. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA Jr, Steen VD, Uretsky BF, Owens GR, et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Eng J Med.* 1984;310:142-8.
26. Valentini G, Vitale DF, Giunta A, Maione S, Gerundo G, Arnese M, et al. Diastolic abnormalities in systemic sclerosis: evidence for associated defective cardiac functional reserve. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:455-60.
27. Armstrong GP, Whalley GA, Dougherty RN, Gamble GD, Flett SM, Tan PL, et al. Left ventricular function in scleroderma. *Br J Rheumatol.* 1996;35:983-8.
28. Aguglia G, Sgreccia A, Bernardo ML, Carmenini E, Giusti De Marle M, Reali A, et al. Left ventricular diastolic function in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28:1563-7.
29. Nakajima K, Taki J, Kawano M, Higuchi T, Sato S, Nishijima J, et al. Diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT: an early sign of cardiac involvement. *J Nucl Med.* 2001;42:183-8.
30. Maione S, Cuomo G, Giunta A, Tanturri de Horatio L, La Montagna G, Manguso F, et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: A longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34:721-7.
31. Meune C, Allanore Y, Devaux JY, Dessault O, Duboc D, Weber S, et al. High prevalence of right ventricular systolic dysfunction in early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2004;31:1941-5.
32. Giunta A, Tirri E, Maione S, Canganiello S, Mele A, De Luca A, et al. Right ventricular diastolic abnormalities in systemic sclerosis. Relation to left ventricular involvement and pulmonary hypertension. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:94-8.
33. Lindquist P, Caidahl K, Neuman-Andersen G, Ozolins C, Rantapää-Dahlquist S, Waldenström A, et al. Disturbed right ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis: A Doppler tissue imaging study. *Chest.* 2005;128:755-63.
34. West SG, Killian PJ, Lawless DJ. Association of myositis and myocarditis in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1981;24:662-7.
35. Carette S, Turcotte J, Matho G. Severe myositis and myocarditis in progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1985;12:997-9.
36. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA Jr. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J.* 1993;125:194-203.
37. Long A, Duffy G, Bresnahan B. Reversible myocardial perfusion defects during cold challenge in scleroderma. *Br J Rheumatol.* 1986;25:158-61.
38. Gustafsson R, Manning F, Kazzam E, Waldenström A, Hallgren R. Cold-induced reversible myocardial ischaemia in systemic sclerosis. *Lancet.* 1989;2:475-9.
39. Alexander EL, Firestein GS, Weiss JL, Heuser RR, Leit G, Wagner HN Jr, et al. Reversible cold-induced abnormalities in myocardial perfusion and function in systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 1986;105:661-8.
40. Ellis WW, Baer AN, Robertson RM, Pincus T, Kronenberg MW. Left ventricular dysfunction induced by cold exposure in patients with systemic sclerosis. *Am J Med.* 1986;80:385-92.
41. Colfer HT, Das SK, Dabich L, Randall OS, Pitt B. Effect of cold stress on coronary sinus blood flow in patients with scleroderma. *J Assoc Acad Minor Phys.* 1993;4:62-5.
42. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Venot A, et al. The effect of captopril on thallium 201 myocardial perfusion in systemic sclerosis. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;47:483-9.
43. Kahan A, Nitenberg A, Foul J, Amor B, Menkes CJ, Devaux JY, et al. Decreased coronary reserve in primary scleroderma myocardial disease. *Arthritis Rheum.* 1985;28:637-46.
44. Montisci R, Vacca A, Garau P, Colonna P, Ruscazio M, Passiu G, et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:890-3.
45. Vacca A, Siotto P, Cauli A, Montisci R, Garau P, Ibba V, et al. Absence of epicardial coronary stenosis in patients with systemic sclerosis with severe impairment of coronary flow reserve. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:274-5.
46. Morelli S, Sgreccia A, De Marzio P, Perrone C, Ferrante L, Gurgo AM, et al. Noninvasive assessment of myocardial involvement in patients with systemic sclerosis: role of signal averaged electrocardiography. *J Rheumatol.* 1997;24:2358-63.
47. Paradiso M, Di Franco M, Musca A, Basili S, Riccieri V, Paoletti V, et al. Ventricular late potentials in systemic sclerosis: relationship with skin involvement. *J Rheumatol.* 2002;29:1388-92.
48. Steen V. The heart in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6:137-40.
49. Rankin AC, Osswald S, McGovern BA, Ruskin JN, Garan H. Mechanism of sustained monomorphic ventricular tachycardia in systemic sclerosis. *Am J Cardiol.* 1999;83:633-6.
50. Lacroix D, Brigadeau F, Marquie C, Klug D. Electroanatomic mapping and ablation of ventricular tachycardia associated with systemic sclerosis. *Europace.* 2004;6:336-42.
51. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis: clinical and pathologic features of 35 patients. *Am J Med.* 1976;61:361-6.
52. Roberts NK, Cabeen WR. Atrioventricular nodal function in progressive systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 1983;13:174-81.
53. Sackner MA, Heinz ER, Steinberg AJ. The heart in scleroderma. *Am J Cardiol.* 1966;17:542-59.
54. Kinney E, Reeves W, Zellis R. The echocardiogram in scleroderma endocarditis of the mitral valve. *Arch Intern Med.* 1979;139:1179-80.
55. Comens SM, Alpert MA, Sharp GC, Pressly TA, Kelly DL, Hazelwood SE, et al. Frequency of mitral valve prolapse in systemic lupus erythematosus, progressive systemic sclerosis, and mixed connective tissue disease. *Am J Cardiol.* 1989;63:369-70.
56. Penmetcha M, Rosenbush SW, Harris CA. Cardiac valvular disease and systemic lupus erythematosus/scleroderma overlap associated with anti-phospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 1996;23:2171-4.
57. Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB, Silver RM. Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol.* 2002;29:102-6.
58. Constans J, Gosse P, Pellegrin JL, Ansozorlo P, Leng B, Clementy J, et al. Alteration of arterial distensibility in systemic sclerosis. *J Intern Med.* 1997;241:115-8.
59. Ho M, Veale D, Eastmond C, Nuki G, Belch J. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:39-43.
60. Cheng KS, Tiwari A, Boutin A, Denton CP, Black CM, Morris R, et al. Carotid and femoral arterial wall mechanics in scleroderma. *Rheumatology.* 2003;42:1299-1305.
61. Moysakias I, Gialafos E, Vassiliou V, Taktikou E, Katsiari C, Papadopoulos DP, et al. Aortic stiffness in systemic sclerosis is increased independently of the extent of skin involvement. *Rheumatology.* 2005;44:251-4.
62. Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich A-B, Medsger TA Jr, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118:2-10.