



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

“DETECCION TEMPRANA DE DISFUNCION
VENTRICULAR DERECHA POR TECNICA DE
STRAIN BIDIMENSIONAL EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS SISTEMICA SIN HIPERTENSION
ARTERIAL PULMONAR”

PRESENTA

DR. LUIS MARIA BENITEZ SIENRA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE

**ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGÍA**



DR. LUIS MANUEL LOPEZ GOMEZ
ASESOR DE TESIS

DR. ISMAEL HERNANDEZ SANTAMARÍA
TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOJA DE FIRMA

TITULAR DE ENSEÑANZA
Dr. Carlos Viveros Contreras

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA
Dr. Ismael Hernández Santamaría

ASESOR
Dr. Luis Manuel López Gómez

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS
HJM 0091/15-R

DEDICATORIA

A mis padres por ser mi inspiración y sostén incondicional para alcanzar mis metas. Son ejemplos de vida y fundamento de todo lo que soy.

A mi esposa por su afecto y comprensión. Eres mi felicidad y la protagonista de mi historia de vida.

A mis hermanas y sobrinos por darme todo su apoyo y cariño.

A mis abuelos y hermano Javiercito, que desde el cielo me brindan protección y luz celestial en momentos difíciles.

A mi padrino, por ser estar siempre al pendiente de mis pasos como un segundo padre.

A mi Paraguay querido, tierra bendita, de oportunidades y de alma guaraní.

AGRADECIMIENTOS

A Dios Nuestro Señor y a la Virgen de Guadalupe, por darme la fortaleza para seguir adelante y no decaer.

A mis maestros el Dr. Ismael Hernández Santamaría, Dr. Luis López Gómez y Dr. Leobardo Valle, por sus enseñanzas y dedicación. Son ejemplos de excelencia en esta maravillosa profesión. Tienen mi admiración.

A la Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos y a todas las personas que integran el Servicio de Reumatología, sin ustedes no hubiera sido posible la realización de este trabajo de investigación.

A Luis Antonio, Ángel Giancarlo, Agustín y Karla Rebeca, además de ser compañeros de trabajo, son mi familia en México. Siempre tendrán mi aprecio y amistad.

Al Hospital Juárez de México que por tres años fue mi segundo hogar y cuna de aprendizaje.

A México por abrirme sus puertas y darme la oportunidad de crecer personal y profesionalmente.

CONTENIDO

I.	RESUMEN DE LA INVESTIGACION.....	1
II.	INTRODUCCION.....	3
III.	GENERALIDADES.....	5
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
V.	JUSTIFICACION.....	40
VI.	OBJETIVOS.....	41
VII.	HIPOTESIS.....	42
VIII.	METODOLOGIA.....	43
IX.	RESULTADOS.....	46
X.	DISCUSION.....	50
XI.	CONCLUSIONES.....	53
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	54

I. RESUMEN

Introducción: El involucro miocárdico en pacientes con esclerosis sistémica (ES) es frecuentemente infradiagnosticado y se ha asociado a un peor pronóstico.

Objetivo: Detectar alteraciones sistólicas segmentarias precoces en el ventrículo derecho (VD) por técnica strain bidimensional en pacientes con ES sin hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Material y métodos: Estudio prospectivo, realizado en el Hospital Juárez de México del 1 de Octubre de 2015 al 30 de Junio de 2016. Fueron seleccionados pacientes con diagnóstico de ES atendidos en la consulta de Reumatología y pacientes sanos. Un total de 30 pacientes han sido incluidos, de los cuales 15 tenían diagnóstico de ES y 15 eran sanos, todos del mismo género y rango etario. Se realizó ecocardiografía convencional y con técnica de strain bidimensional a todos los pacientes en el mismo periodo.

Resultados: Los parámetros con diferencias de medias significativas fueron la excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE), que fue menor en pacientes con ES (20.3 ± 1.6 vs 23.6 ± 3) ($p=0.001$), así como la velocidad tisular sistólica lateral del anillo tricuspídeo derivada del Doppler (onda S'), que también fue menor en el grupo de ES (20.3 ± 1.6 vs 23.6 ± 3) ($p=0.007$). No se detectaron diferencias de medias estadísticamente significativas de strain sistólico longitudinal segmentario (basal, medio y apical) de la pared libre del ventrículo derecho.

Conclusiones: Los pacientes con ES presentaron medias menores de strain sistólico segmentario basal de la pared libre del VD, aunque

las mismas no fueron estadísticamente significativas. El TAPSE y la onda S' mostraron diferencias de medias estadísticamente significativas, siendo éstas menores en pacientes con ES.

II. INTRODUCCION

La esclerosis sistémica (ES) es una patología autoinmune que puede presentar involucro en varios órganos y sistemas, entre ellas las cardiovasculares con gran frecuencia, e incluso puede preceder a las complicaciones pulmonares o renales. Las alteraciones cardiopulmonares se han asociado a un peor pronóstico, sobre todo si hay evidencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP).

El compromiso cardíaco abarca un amplio espectro de entidades que incluyen: anomalías en la microcirculación coronaria (cardiopatía isquémica), fibrosis miocárdica, disfunción ventricular izquierda/derecha sistólica o diastólica, enfermedad pericárdica y trastornos de la conducción (bradiarritmias y taquiarritmias). Así mismo, la afectación cardíaca puede ser primaria (implicancia directa sobre el corazón) o secundaria a HAP (evidenciada de forma tardía), enfermedad intersticial pulmonar (EIP) o daño renal.

Esta patología autoinmune presenta una gran complejidad desde el punto de vista clínico, y los medios auxiliares del diagnóstico nos permiten caracterizar, determinar la extensión, evaluar las complicaciones y la evolución de la enfermedad cardiovascular asociada a esta enfermedad.

La ecocardiografía es un método auxiliar ampliamente disponible, seguro y rápido que ha demostrado una gran capacidad para diagnosticar compromiso cardíaco temprano (técnica de speckle-tracking), puesto que una cantidad no despreciable de pacientes con ES pueden permanecer asintomáticos en el aspecto cardiovascular por un largo periodo de tiempo, llegando a ser una afectación infradiagnosticada en la mayoría de los casos.

El propósito de este trabajo es la detección de casos de manifestación cardiaca temprana a través de un estudio de investigación en pacientes con diagnóstico de ES, con métodos no invasivos como el ecocardiograma, identificando así los pacientes que se beneficiarían de la intervención médica temprana.

III. GENERALIDADES

1. Concepto y clasificación

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad generalizada del tejido conectivo, de etiología desconocida, que produce fibrosis y cambios degenerativos de la piel (esclerodermia), membrana sinovial, vasos arteriales, músculo esquelético y ciertos órganos internos, especialmente tracto gastrointestinal, pulmón, corazón y riñón. ^{1,2}

Existen dos principales subgrupos en la clasificación comúnmente aceptada de ES: esclerosis sistémica limitada (ESI) y esclerosis sistémica difusa (ESd). En la ESI, la fibrosis se limita principalmente a las manos, los brazos y cara. El fenómeno de Raynaud (FeR) está presente durante varios años antes de que la fibrosis aparezca, la hipertensión pulmonar es frecuente y los anticuerpos anticentrómero (AAC) están presentes en el 50 al 90% de los pacientes. En la ESd, la enfermedad progresa rápidamente afectando una gran superficie de la piel y compromete uno o más órganos internos.³

El síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción en la motilidad del esófago, esclerodactilia y telangiectasias) es una forma clínica de ESI que se diferencia de la ESd por un engrosamiento cutáneo limitado a los dedos y la cara, por una evolución más lenta o progresiva, así como por la ausencia de compromiso visceral (renal, cardíaco y digestivo). En ambos casos de esclerosis sistémica (localizada y difusa) encontramos la presencia de AAC, los cuales están particularmente asociados al síndrome de CREST.^{3, 4}

Los pacientes con ES que además presentan la evidencia de lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), polimiositis

(PM) o el síndrome de Sjögren (SS), se consideran que tienen un síndrome de superposición. Algunos pacientes demuestran las características serológicas y vasculares típicas de ES, junto con complicaciones viscerales, como fibrosis pulmonar, crisis renal hipertensiva o afectación intestinal severa, pero sin ninguna evidencia de fibrosis de la piel. Este cuadro clínico es denominado “esclerodermia sine esclerodermia” y probablemente representa menos 1% de los casos, aunque también puede ser infradiagnosticada. Esta clasificación puede ser útil, pero ninguna de las clasificaciones propuestas refleja suficientemente la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de ES (**ver tabla 1**).

3, 5

Tabla 1: Clasificación de esclerosis sistémica y síndromes esclerodermiformes

Esclerodermia sistémica
Forma cutánea difusa
Forma cutánea localizada o limitada (Síndrome de CREST)
Sin afección cutánea (sine escleroderma)
Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo
Síndromes de superposición
Esclerodermia circunscrita
Morfea
Esclerodermia lineal
Trastornos esclerodermiformes
Enfermedad inducida por tóxicos (bleomicina, pentazocina, cloruro de vinilo, epoxihidrocarburos, aceite tóxico, síndrome de eosinofilia-mialgia)
Síndromes de origen metabólico (escleromixedema, escleredema de Bushke)
Síndromes de origen inmunológico (enfermedad injerto contra huésped, fascitis eosinofílica)

2. Historia

Hipócrates (460-370 a.C.) podría ser quien por primera vez habría reconocido esta entidad en un hombre de Atenas con piel indurada. Por otro lado, Oribasius (325-403 d.C.), Aetius de Amida (sexta centuria d.C.), Paulus Aegineta (625-690 d.C.) y Avicena (980-1036 d.C.) también describieron pacientes con enfermedades cutáneas compatible con esclerodermia. ⁶

En el año 1753, en Nápoles, el italiano Carlo Curzio describió en su monografía a una paciente con una dermatosis que podría haber sido el primer caso de esclerodermia.^{6, 7, 8} En 1836, otro investigador italiano, fue el primero en usar el término skleroderma, al comunicar un paciente con induración de la piel en quien el diagnóstico de esclerodermia era dudoso. A partir de entonces múltiples casos de afectación cutánea fueron reportados a través del tiempo.⁶

En Berlín, en 1876, C.F. Westphal (1833-1890) describió una mujer joven con esclerodermia de 22 años de duración que murió repentinamente y en cuya anatomía patológica se halló agrandamiento del corazón y “miocarditis fibrosa trabecular”.^{6, 9} En 1895, Lewin y Heller hallaron de 28 necropsias de pacientes con esclerodermia 16 con alteraciones miocárdicas y pericárdicas (una es el caso reportado por Westphal).^{6, 10} Pocos años después, en 1898, se agregaron otros reportes detectando un “infiltrado celular prominente, observado solo microscópicamente, describiéndolo como esclerosis dentro del músculo”. Luego de haber analizado los datos clínicos, radiográficos y electrocardiográficos de los pacientes estudiados posmortem, concluyeron que las lesiones miocárdicas eran “una parte integral de la esclerodermia” y que esta forma de enfermedad cardíaca era una entidad clínica específica.⁶

Es probable que el primero en reconocer la naturaleza sistémica de la enfermedad fuera Matsui, quien en 1924 describió en detalle la fibrosis pulmonar y el compromiso gastrointestinal y renal en cinco pacientes.^{6, 11} En 1942, se ubicó a la esclerosis sistémica dentro de las “enfermedades del colágeno”, junto a la fiebre reumática, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la dermatomiositis.⁶

Con la llegada de estudios serológicos, se halló la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en la esclerodermia. El avance de los métodos de diagnóstico y la identificación de marcadores serológicos permitieron una mejor clasificación de los pacientes, así

como realizar un mejor pronóstico y establecer estrategias de tratamiento.^{6, 12}

3. Epidemiología

Los datos disponibles indican una prevalencia que oscila de 50 a 300 casos por cada 1 millón de personas y una incidencia entre un 2.3 a la 22.8 casos por 1 millón de personas por año. La prevalencia de ES es menor en Asia (China 10 por 100.000) y más alto en los EE.UU. y Australia (27.6 y 23.3 por 100.000, respectivamente). En Europa parece seguir un gradiente norte-sur, con la menor prevalencia en los países del norte de Europa (Noruega 9.9 vs Italia 34.1 por 100.000). La ES muestra predominio del sexo femenino con una relación mujer: hombre de alrededor de 4.6: 1. Por lo general, la edad de inicio de esta enfermedad es alrededor de los 45 y 65 años. Los afroamericanos pueden tener un inicio más temprano y la enfermedad más grave. Por otra parte, algunos estudios señalan la alta prevalencia en asociación con la exposición a diferentes factores ambientales como el polvo de sílice y disolventes. Estos estudios epidemiológicos indican una mezcla compleja de la genética y el medio ambiente que predisponen a la enfermedad fenotípica.^{3, 13}

La supervivencia de la enfermedad parece estar mejorando con los años, la cual se puede atribuir a una detección temprana y mejoría del tratamiento. Los factores de mal pronóstico asociados son la edad de inicio tardío, el subtipo difuso, anticuerpos anti-Scl-70 positivos y el involucro cardiopulmonar. Recientemente la fibrosis pulmonar, HAP, y causas cardíacas representan la mayor parte de la mortalidad relacionada con la enfermedad.^{13, 14}

4. Patogenia

Como en otras enfermedades autoinmunes, existe interacción de múltiples factores tanto individuales como las relacionadas con el ambiente circundante para desencadenar la enfermedad. Las

características importantes de las lesiones de los tejidos en diversas etapas de la ES son daño microvascular temprano, infiltrados de células mononucleares, y lentamente el desarrollo de fibrosis. En etapas posteriores los principales resultados son acúmulos densos de colágeno en la dermis, pérdida celular y atrofia.^{3, 15}

4.1 Alteraciones inflamatorias y vasculares tempranas

La participación de los pequeños vasos sanguíneos contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad de la ES. La disfunción de la microvasculatura periférica se refleja en los ataques de FeR. La vasoconstricción intermitente progresará a un estrechamiento de los vasos sanguíneos, obliteración y suministro insuficiente de sangre. La isquemia y reperfusión atenúan el estrés oxidativo con la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno que agravan aún más el daño de células endoteliales. A su vez, las células endoteliales se activan y secretan mediadores vasoactivos, como el óxido nítrico, prostaciclina, la endotelina-1 (ET-1), factor activador de plaquetas y moléculas solubles adhesivas (moléculas adhesivas celulares vasculares (sVCAM-1) y la sE-selectin). La interacción entre células endoteliales y linfocitos T se realiza por medio de linfocitos asociados a la función de antígeno-1, más tarde al antígeno-4 y a la L-selectina expresada en los linfocitos, mientras que sus contra-receptores, la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), VCAM-1 y CD34/endoglicano, son expresados en las células endoteliales.^{15, 16}

La inflamación local es inducida por las células epiteliales, la activación con TNF- α , TGF- β , IL-1 α , interferón- γ (IFN- γ) y liberación de quimiocinas. Se ha reportado producción de anticuerpos contra las células endoteliales en ES, y niveles más altos de los mismos se encuentran correlacionados con microangiopatía: capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), HAP, úlceras digitales y anomalías capilaroscópicas. La reducción de la densidad capilar se demostró en pacientes con ES, siendo más prominente en

pacientes con HAP. Las anomalías en la piel, pulmón y microvasculatura renal en pacientes con úlceras digitales, HAP y crisis renal esclerodérmica son similares y reflejan la angiogénesis defectuosa en la ES. La proliferación intimal concéntrica y la obstrucción luminal progresiva en vasos pulmonares de pequeño y mediano calibre y en tejido miocárdico se demostraron en la autopsia de un paciente con ES que murió de HAP. La microangiopatía en la ES es un fenómeno que se propaga involucrando órganos vitales causando HAP, crisis renal esclerodérmica, cardiomiopatía, ectasia vascular y atrofia en el tracto gastrointestinal.^{15, 17, 18}

4.2 Fibrosis

La fibrosis es una etapa que reemplaza gradualmente la fase vascular inflamatoria de la ES y a su vez dificulta la arquitectura del tejido afectado. Es la causa de los síntomas principales de la enfermedad. La fibrosis en la piel comienza en la dermis inferior y la capa subcutánea superior y se produce junto con la pérdida de la microvasculatura, la reducción de la estructura reticular y de las crestas epiteliales. La composición de la matriz acumulada varía con la etapa de la enfermedad. Una mezcla de diferentes tipos de colágeno, proteoglicanos, y fibras elásticas, incluyendo la fibrilina es típico de las primeras etapas, mientras que en etapas posteriores se acumula principalmente colágeno tipo I. La fibrosis es impulsada por varios mediadores, como TGF β 1, PDGF, VEGF, ET-1, IL-13, IL-21, MCP-1, la proteína inflamatoria de macrófagos, receptores activados de proliferación de peroxisomas, proteínas séricas de fase aguda, caspasas y sistema renina-angiotensina-aldosterona. El equilibrio anormal entre metaloproteinasas de la matriz y el inhibidor tisular de las metaloproteinasas, resultan en la excesiva síntesis de la matriz extracelular, deterioro en el catabolismo de la matriz extracelular y acumulación abundante de colágeno. TGF- β es una de las citoquinas pro-fibróticas centrales. Las células mononucleares de la sangre

periférica y macrófagos tisulares producen y responden a TGF- β , sobre todo a la isoforma TGF- β 1. En los macrófagos la activación latente de TGF- β 1 depende de las catepsinas, plasmina, calpaína, trombospondina-1, integrina α v β 6 y metaloproteinasas de la matriz. Las quimiocinas (incluidos CCL3 (MIP-1 α) y CCL2 (MCP-1)) contribuyen a la fibrosis mediante el reclutamiento de miofibroblastos, macrófagos y células mononucleares de la sangre periférica a sitios de lesión de los tejidos.^{15, 19}

Los macrófagos y las células epiteliales se cree que son las principales fuentes de CCL3. Los anticuerpos anti-CCL3 redujo el desarrollo de la fibrosis en el modelo de bleomicina de la fibrosis pulmonar. Citocinas Th2 incluyendo IL-4, IL-5, IL-13 y IL-21 cooperan con TGF- β para inducir fibrosis. IL-13 juega un importante papel en la producción de TGF- β 1 latente en los macrófagos y estimula la activación de TGF- β 1 a través de metaloproteinasas de la matriz y vías proteolíticas de la catepsina.^{15, 20}

5. Manifestaciones clínicas

5.1 Esclerosis sistémica limitada (ESI):

La afectación de la piel se limita a zonas distales de las rodillas y los codos, y con frecuencia sólo para las muñecas y los tobillos. Los cambios adicionales en la cara y el cuello suelen estar presentes. Normalmente hay antecedente de FeR, a menudo grave y asociado con ulceración digital recurrente y de infarto de miocardio. Otras manifestaciones incluyen alteración de la motilidad esofágica y reflujo gastroesofágico, y las características distintivas de la telangiectasia cutánea, generalmente presente en las palmas de manos y alrededor de la boca, y calcinosis subcutánea. Se prefiere el término ESI a síndrome CREST, ya que no pasa por alto las importantes manifestaciones de órganos internos de la enfermedad de intestino medio (intestino delgado sobre crecimiento bacteriano), la fibrosis

pulmonar y HAP. Los AAC son los anticuerpos distintivos de esta condición, aunque otros anticuerpos también pueden estar presentes.

3, 21

5.2 Esclerosis sistémica difusa (ESd):

La clasificación formal de ESd se determina por la presencia de esclerosis proximal de la piel a las rodillas y los codos, y por lo general con afectación del tronco; en la práctica, tiene una serie de características que lo distinguen de la ESI. La presentación clásica es una forma de inicio súbito de los cambios inflamatorios en la piel y otras estructuras. El dolor y el edema de las extremidades se producen a menudo y la expansión de los tejidos alrededor de la muñeca es bilateral resultando en síndrome del túnel carpiano. La piel afectada es a menudo intensamente pruriginosa y no hay pérdida de estructuras especializadas, lo que lleva a crecimiento del cabello. El FeR se desarrolla de forma simultánea con otras características o una vez que se ha establecido la enfermedad. El compromiso oroesofágico es casi universal y la participación en otros órganos internos tiende a ocurrir más temprano en el curso de la enfermedad en comparación con ESI. La fibrosis pulmonar o crisis hipertensivas de origen renal son relativamente frecuentes, y algunos anticuerpos específicos pueden ser predictivos de estos. La HAP, la participación de miocardio y el tracto gastrointestinal inferior pueden contribuir de una manera significativa a la morbi-mortalidad. Los marcadores serológicos distintivos son: Scl-70, antifibrilarina, y anti-ARN polimerasas I y III; las anti-ARN polimerasas están asociadas con el desarrollo de crisis hipertensiva renal esclerodérmica. Anti-PM-Scl y anti-nRNP se pueden ver, en particular en superposición con otras enfermedades del tejido conectivo. La historia natural de esta condición es heterogénea y la esclerosis de la piel puede remitir después de varios años, a pesar de la progresión de la enfermedad hacia los órganos internos.^{3, 21}

6. Diagnóstico

En 1980, el Colegio Americano de Reumatología (ACR), propuso unos criterios de clasificación para la ES que se utilizan para definir uniformemente series de pacientes en estudio. Debido a la insuficiente sensibilidad en los criterios de clasificación de 1980 y a los avances en el conocimiento de la enfermedad, en el año 2013 la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) y el ACR establecieron conjuntamente nuevos criterios para la clasificación de ES, los cuales evidenciaron una sensibilidad y especificidad mayor al 90% (**ver tabla 2**).^{21, 22}

Tabla 2: Criterios de clasificación de ES por ACR/EULAR

Categorías	Subitems	Puntaje
Piel	Engrosamiento cutáneo de los dedos de ambas manos que se extiende proximalmente hasta las articulaciones metacarpofalángicas	9
	Dedos “en salchicha”	2
	Dedo entero con extensión distal a las articulaciones metacarpofalángicas	4
Lesiones en la yema de los dedos	Úlceras digitales	2
	Cicatrices digitales	3
Telangiectasia		2
Capilaridad anormal en pliegues de uñas		2
HAP y/o enfermedad pulmonar intersticial		2
Fenómeno de Raynaud		3
Anticuerpos relacionados con ES (cualquier anticentrómero, anti-topoisomerasa-I [anti-Scl-70], anti-RNA polimerasa-3)		3

Total de puntos:

Estos criterios son aplicables a cualquier paciente considerado para un estudio de ES. Criterios de exclusión: pacientes que tienen un trastorno parecido a ES que explica mejor sus manifestaciones: fibrosis nefrogénica esclerosante, escleredema diabética, escleromixedema, eritromialgia, porfiria, esclerosis del liquen, enfermedad de injerto contra huésped y quiroartropatía diabética; pacientes con engrosamiento de la piel que nunca ha ocurrido en los dedos. Un puntaje de 9 o más indica que paciente es portador de ES.

Estos criterios de clasificación no son criterios diagnósticos y fueron desarrollados para estudios clínicos, pero la mayoría de los pacientes diagnosticados con ES deben cumplir con los criterios de clasificación. No existe un estándar de oro para el diagnóstico de ES y los criterios sólo deben aplicarse si existe sospecha diagnóstica de esta enfermedad.^{21, 22, 23}

Los autoanticuerpos se encuentran positivos en más del 95% de los pacientes con ES y se pueden asociar a diversos subtipos de la enfermedad, diferentes formas de gravedad, pero principalmente poseen valor pronóstico. La frecuencia de los anticuerpos antinucleares (ANA) oscila de un 85% al 99% de los casos y los principales autoanticuerpos asociados a éstos son el anti-centrómero (AAC), anti-Th/A, anti-topoisomerasa I (ATA)/ Scl-70, antifibrilarina y anti-ARN polimerasa III (anti-RNAP III), los cuales son útiles como marcadores de diagnóstico específico. Los ATA están altamente asociados con el subtipo de ESd, así como a un pobre pronóstico de la enfermedad, incremento en la mortalidad, fibrosis pulmonar, afectación cardíaca, músculo esquelética y proteinuria. Los ACC son positivos en la mayoría de los pacientes con ESI, síndrome de CREST y en el 20% de los casos asociados a HAP.^{21, 23}

Una vez hecho el diagnóstico, debería ser definido el patrón de subconjunto de órganos involucrados. Es importante identificar síndromes de superposición, ya que pueden tener un impacto en los métodos de tratamiento. Estudios recientes han demostrado que la supervisión periódica y la detección e intervención temprana han mejorado significativamente la supervivencia, en particular en la enfermedad difusa.²¹

7. Tratamiento

En la ESI, la atención se centra en el tratamiento de complicaciones vasculares junto con el tamizaje atento para la enfermedad visceral. La ESd implica un enfoque más integral y una mayor atención centrada en la inmunosupresión en la primera etapa de actividad.²¹

7.1 Terapia no farmacológica:

El apropiado asesoramiento y educación, derivación a fisioterapia, podología y terapia ocupacional forman una parte importante de la gestión de los pacientes con ES.^{21, 24}

7.2 Terapia farmacológica:

En la ES depende del subconjunto de la enfermedad, las complicaciones orgánicas y las características de solapamiento tales como la artritis inflamatoria o miositis. En general, los tratamientos se pueden dividir en estrategias inmunomoduladoras, vasculares y antifibróticas.²¹

Las terapias inmunosupresoras están reservadas para uso en la enfermedad difusa temprana y en la fibrosis pulmonar, o cuando hay superposición con enfermedades inflamatorias o vasculitis. La toxicidad por ciclofosfamida debe ser planteada en la toma de decisiones, principalmente si hay presencia de fibrosis pulmonar o esclerodermia difusa temprana, y considerar la utilización de otros agentes terapéuticos, tales como micofenolato de mofetilo y rituximab, que pueden ser menos tóxicos. La azatioprina es una terapia alternativa o de mantenimiento todavía en uso en ES con fibrosis pulmonar. El metotrexato es beneficioso cuando hay solapamiento con miositis o artritis, y los corticosteroides en dosis bajas se utilizan en combinación con otros inmunosupresores, en algunos contextos. La hidroxiclороquina puede ser una terapia útil para los síntomas de la piel y las articulaciones que no justifican una inmunosupresión más fuerte. Investigaciones preclínicas sugieren que el tocilizumab en ESI promete buenos resultados.^{21, 25, 26}

Terapias vasculares se utilizan en todos los contextos de enfermedades como FeR. Los bloqueadores de angiotensina II son fármacos de primera línea de terapia, junto a otros vasodilatadores tales como los bloqueantes de canales de calcio, agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en algunos pacientes. La terapia con prostaciclina intravenosa, tales como iloprost, se reserva para la enfermedad severa, incluyendo ulceración digital y afectación de miocardio. Bosentan, un receptor antagonista de endotelina, puede prevenir el desarrollo de nuevas úlceras isquémicas digitales en ES. El sildenafil y otros inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) pueden ser útiles para las úlceras digitales refractarias. La simpatectomía digital se considera preferible a otras intervenciones quirúrgicas, tales como simpatectomía lumbar o cervical. Otra área de avance importante es en el manejo de HAP. En las nuevas terapias se incluyen análogos de la prostaciclina, antagonistas del receptor de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5). Actualmente se encuentra bien establecido que un tratamiento agresivo de la crisis renal hipertensiva esclerodérmica puede reducir sustancialmente la mortalidad precoz. El diagnóstico y tratamiento precoz sigue siendo esencial ya que no hay evidencia firme de que los fármacos son una herramienta efectiva en el manejo de la crisis renal hipertensiva esclerodérmica.^{21, 27, 28, 29}

La terapia anti-fibrótica es actualmente insuficiente. Un agente ideal sería un antagonista no peptídico de los activadores de los fibroblastos en ES. Tales enfoques en alguna manera se encuentran a punto de realizarse en la actualidad; se han reportado ensayos utilizando anticuerpos frente a las principales citoquinas transformadoras del factor profibrótico de crecimiento- β . Inhibidores de la bomba de protones generalmente alivian los síntomas de esofagitis por reflujo en la ES. El retraso del vaciado gástrico se puede tratar con el uso de los antagonistas de receptores de dopamina, tales como la metoclopramida o domperidona. Antibióticos de amplio

espectro a menudo pueden reducir los síntomas de sobrecrecimiento bacteriano intestinal, como diarrea, distensión post-prandial y mala absorción.^{21, 30}

8. Esclerosis sistémica y el corazón

La afectación cardíaca en pacientes con ES puede ser primaria o secundaria a otras complicaciones de la propia enfermedad. La afección cardíaca primaria cuando es clínicamente evidente es considerada un factor de mal pronóstico causando alrededor del 20% de la mortalidad en estos pacientes. La ES puede involucrar a todas las estructuras cardíacas (endocardio, miocardio y pericardio), e incluso provocar un derrame pericárdico, arritmias ventriculares, defectos en el sistema de conducción, isquemia de miocardio y falla cardíaca. El deterioro vascular funcional y estructural que afecta a la microcirculación parece ser la causa de fibrosis miocárdica irreversible resultante de la isquemia focal continua. La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI) es un signo de participación de la ES en el miocardio. Cuando existen parámetros hemodinámicos alterados en la función del ventrículo derecho (VD), éstos son considerados predictores de mal pronóstico en pacientes con ES. La participación del VD en la ES generalmente se relaciona con el inicio de HAP. Se ha demostrado que existe una correlación entre el aumento de la presión sistólica de la arteria pulmonar y la disfunción diastólica del VD, la cual puede evidenciarse de forma temprana. Sin embargo, la disfunción sistólica del VD se manifiesta a través del tiempo como consecuencia del deterioro miocárdico progresivo causado por HAP, trastornos de microcirculación (infartos) y fibrosis miocárdica.^{31, 32, 33}

8.1 Hipertensión arterial pulmonar

La HAP es una de las manifestaciones viscerales más graves de la ES. Entre las enfermedades del tejido conjuntivo (ETC) que pueden

presentar HAP, la ES se sitúa en primer lugar y con una considerable diferencia respecto al resto de las colagenopatías. La HAP se puede presentar tanto en la forma limitada como en la difusa, siendo mucho más frecuente en la primera y causando afectación del corazón derecho. En los registros de pacientes con ETC y HAP, la ES ocupa cerca de un 65% de los casos. Y a su vez, la prevalencia de HAP en los enfermos con ES se cifra en alrededor del 10-12%, con solo un discreto predominio de la forma limitada sobre la difusa. ^{34, 35, 36}

El aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) es causado por la elevación lenta y gradual de las resistencias vasculares pulmonares. Los mecanismos patogénicos principales son la desregulación de células endoteliales, vasoconstricción, remodelación de la pared vascular y trombosis in situ. La disfunción endotelial es causada por cambios bioquímicos (hipoxia, acidosis, mediadores inflamatorios) y anomalías mecánicas (aumento de la tensión en las paredes de los vasos), lo que conlleva de manera secundaria a un aumento de la presión telediastólica del VD, remodelación cardíaca, insuficiencia ventricular (falla cardíaca) y daño miocárdico irreversible con el correr del tiempo. ^{34, 37}

La HAP en la ES forma parte del grupo 1 de la clasificación de HAP, pero puede también tener su expresión en forma de enfermedad pulmonar venooclusiva, secundaria a cardiopatía del corazón izquierdo, en relación con la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) y, más raramente, como HAP por enfermedad tromboembólica crónica (**ver tabla 3**). ^{34, 38}

Tabla 3: Clasificación de hipertensión arterial pulmonar

- 1. Hipertensión arterial pulmonar**
 - 1.1 Hipertensión arterial pulmonar idiopática
 - 1.2 Hipertensión arterial pulmonar hereditable
 - 1.3 Inducida por drogas o toxinas
 - 1.4 Asociada a: enfermedad del tejido conectivo, VIH, hipertensión portal, enfermedades congénitas, esquistosomiasis.
-

2. Hipertensión arterial pulmonar secundaria a enfermedades del corazón izquierdo
2.1 Disfunción diastólica ventricular izquierda
2.2 Disfunción sistólica ventricular izquierda
2.3 Enfermedad valvular
2.4 Cardiomiopatías congénitas
3. Hipertensión arterial pulmonar debida a enfermedades pulmonares e hipoxia
3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.2 Enfermedad pulmonar intersticial
3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón obstructivo-restrictivo mixto
3.4 Síndrome de apnea del sueño
3.5 Trastornos de hipoventilación alveolar
3.6 Exposición crónica a altitudes por encima del nivel del mar
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)
5. Hipertensión arterial pulmonar por mecanismos multifactoriales desconocidos
5.1 Enfermedades hematológicas: anemia hemolítica crónica, síndrome mieloproliferativo, esplenectomía
5.2 Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis
5.3 Trastornos metabólicos: enfermedad por almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos de la tiroides
5.4 Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, HAP segmentaria

Las manifestaciones clínicas de los enfermos con ES-HAP, en etapas iniciales, son de escasa expresión sintomática. La disnea de esfuerzo es, en muchas ocasiones, el síntoma predominante y adquiere una justificada relevancia con respecto a la sospecha diagnóstica cuando no tiene un origen explicable. Pueden completar el resto de cortejo sintomático: tos, síncope, palpitaciones y dolor torácico.^{34, 39, 40, 41}

El diagnóstico se confirma mediante cateterismo del corazón derecho al demostrar una presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo y una presión capilar pulmonar (PCP) ≤ 15 mmHg. Cuando la PCP es ≥ 15 mmHg, el origen de la HAP deberá buscarse en una cardiopatía del corazón izquierdo, no infrecuente, en los enfermos con ES. La HAP puede ser también, secundaria a una EPID, pero en ocasiones se suma a la presencia de ésta, una HAP debida a lesión vascular primaria con una PAPm, entonces desproporcionada, en

relación con el grado de patrón restrictivo registrado, lo que ensombrece considerablemente el pronóstico del enfermo.³⁴

Algunos estudios han puesto importancia en la coexistencia de afectación cardíaca primaria y secundaria en la ES. Informes recientes sugieren que no es poco común que los pacientes con ES-HAP tengan defectos de perfusión del ventrículo izquierdo concomitantemente, sin que exista algún tipo de lesión anatómica en las arterias coronarias. La coexistencia de HAP y afección cardíaca directa del VI pueden explicar el aumento de morbilidad y mortalidad en la ES-HAP en comparación con otros tipos de HAP.³¹

8.2 Enfermedad miocárdica intrínseca: fibrosis miocárdica, isquemia microvascular, y disfunción ventricular izquierda

Los vasoespasmos recurrentes, la mala reserva vasodilatadora, la isquemia focal, las lesiones de isquemia-reperfusión recurrente, y la inflamación (cuando está presente), pueden contribuir al desarrollo de fibrosis miocárdica y a las variadas manifestaciones clínicas de la enfermedad miocárdica en ES, que incluyen disfunción sistólica/diastólica del VI asintomática o falla cardíaca evidente.³¹

La fibrosis miocárdica en parches, distribuida en ambos ventrículos, es la afección típica de la ES. 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-reperfusión. El Raynaud miocárdico es diferente del Raynaud periférico asociado con ES, que con frecuencia se acompaña de estenosis de las arterias digitales pequeñas, 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.⁴²

Se ha encontrado hipertrofia ventricular izquierda en ausencia de hipertensión arterial sistémica (HAS), por medio de ecocardiografía, en pacientes con ES. 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. 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 avanzada. La disfunción sistólica es asintomática en la mayoría de los casos.^{42, 43, 44}

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 Czirjak 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 ventricular.^{42, 45} Valentini et al. 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.^{42, 46} Armstrong et al. 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.^{42, 47} En contraste, el estudio de Aguglia et al. 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 arterial sistémica y/o pulmonar, hipertrofia ventricular, enfermedad pericárdica, disfunción sistólica, enfermedad valvular cardíaca o enfermedad coronaria).^{42, 48} Sin embargo, otros estudios han mostrado que la DDVI refleja la afección del miocardio por la ES. Maione et al. 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.^{42, 49}

Los infartos de miocardio (IM) son raros en la ES; sin embargo, se han informado en pacientes con arterias coronarias normales. Bulkley et al. 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 talio.^{42, 50} Follansbee et al. 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.^{42, 51} La presencia de un posible espasmo coronario

inducido por el frío ha sido investigado por diversos autores en la ES. Se han encontrado defectos en la perfusión inducidos por el frío en el 40-57% de los pacientes estudiados. 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.⁴² Sin embargo, Colfer et al. 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 respalda 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.^{42, 52} Kahan et al. encontraron, por medio de cateterismo, flujo sanguíneo normal del seno coronario, pero reserva vasodilatadora coronaria muy disminuida en pacientes con ES, obtenida con la máxima vasodilatación farmacológica, lo cual se debió probablemente a fibrosis del miocardio y de los vasos pequeños.^{42, 53}

Puede presentarse también miocarditis aguda o miopericarditis con una rápida disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida; o insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección conservada, cada una con diferentes opciones de tratamiento.^{31, 42}

Los efectos beneficiosos de los vasodilatadores, tales como bloqueadores de los canales de calcio principalmente del tipo dihidropiridínicos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), y los antagonistas de los receptores de endotelina se han demostrado beneficiosos en los pacientes con ES.

31

8.3 Disfunción ventricular derecha

La función normal del VD es muy compleja y depende de múltiples factores. El VD se encuentra compuesto por una cámara de entrada,

un ápice muscular trabeculado y un cono de pared lisa o tracto de salida. Adopta una forma de “media luna” que se forma debido a sus presiones más bajas, paredes más delgadas y mayor capacidad de distensibilidad en comparación al VI.⁵⁴

La función sistólica del VD depende de una contractilidad adecuada. Sin embargo, tanto la contractilidad y la función sistólica global también varían con la precarga, la poscarga y la frecuencia cardíaca. La estructura anatómica del VD, incluida la configuración del tabique en cada punto durante la sístole, el grado de hipertrofia, el cambio en la forma de la pared libre del ventrículo mientras el mismo se dilata, el grado de regurgitación tricuspídea y el tiempo de contracción debido a la asincronía eléctrica, también influyen en el rendimiento del VD como una unidad.⁵⁴

La función diastólica es igualmente compleja. La rigidez del VD depende de la presión hidráulica en la arteria coronaria derecha (por lo tanto de la presión arterial sistémica), del volumen sistólico final y grado de fibrosis en el miocardio. La función diastólica dependerá además de la función atrial derecha y su capacidad de respuesta ante una presión telediastólica aumentada del VD en presencia de HAP. El volumen diastólico del ventrículo izquierdo y la presión intrapericárdica también pueden afectar la estructura y la función del VD mediante la limitación de volumen (y por tanto el porcentaje de estiramiento del sarcómero). Del mismo modo, un VD marcadamente dilatado puede reducir el llenado ventricular izquierdo.^{54, 55}

Un VD sano es capaz de tolerar el mismo volumen sistólico que el VI a pesar de tener paredes más delgadas y menos masa muscular. Esto se logra en circunstancias normales, ya que la poscarga del VD se mantiene baja. Cuando la poscarga aumenta súbitamente, como por ejemplo en una embolia pulmonar aguda, el VD comienza a claudicar ya que no se encuentra capacitado para manejar resistencias excesivamente elevadas, pudiéndose argumentar que el grado de

disfunción del VD es más o menos proporcional al grado de obstrucción vascular pulmonar. En contraste, la respuesta del VD a un aumento progresivo en la poscarga a largo plazo, es más variable y puede diferir por el tipo, la rapidez de inicio y gravedad de la HAP. Como resultado de esta variabilidad en la adaptación del VD, algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, y muchos pacientes con HAP asociada a una cardiopatía congénita, pueden mantener la función normal del VD, durante años, a pesar de que las presiones en el sistema derecho se igualen a las presiones arteriales sistémicas. La HAP conduce a un aumento de la tensión de la pared del VD, posteriormente esto lleva a una dilatación e hipertrofia de sus paredes. Estos cambios hacen que el VD se convierta cada vez más esférico, con aplanamiento del tabique interventricular, llevándolo a una disfunción progresiva. Además de la reducción de la función sistólica del VD, los problemas que puedan ocurrir con la HAP, en algunos casos, incluyen problemas de llenado del VI por desviación del tabique interventricular y asincronía ventricular causada por el tiempo de contracción prolongado del VD y potencialmente, un desequilibrio en el suministro de oxígeno al miocardio.^{54, 56, 57}

Varios estudios han demostrado que las alteraciones primarias de la función del VD en la ES, pueden presentarse independientemente a la hipertensión pulmonar. Un estudio realizado por Meune et al., se centró en la función cardíaca en 42 pacientes con ES y presión arterial pulmonar normal, con menos de 5 años de duración de la enfermedad, en comparación con los controles. Se utilizaron radionúclidos (medicina nuclear) para valorar la función ventricular. Como resultado se obtuvo que la fracción de eyección del VD estaba reducida (presente en más de un tercio de los pacientes) correlacionada tanto con la fracción de eyección del VI, mientras que no se encontró correlación con un deterioro de la función pulmonar o de la presión arterial pulmonar, lo que sugiere la participación de miocardio intrínseco en estos pacientes. El estudio de la función diastólica del

VD también ha arrojado anormalidades.^{42, 58} Giunta et al. 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 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.^{42, 59} Lindquist et al. 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.^{42, 60} Pigatto et al. comprobaron que el ecocardiograma tridimensional (3D) y la ecocardiografía bidimensional (2D) permitieron detectar alteraciones morfológicas y funcionales del VD en un grupo de pacientes con ES sin signos clínicos de enfermedad cardíaca y sin HAP.⁶¹ Matias et al. realizaron ecocardiografía con técnica 2D del VD a los pacientes con ES; encontrando paradójicamente un aumento del strain miocárdico longitudinal de la porción basal de la pared libre del VD.⁶²

Se puede concluir que existen alteraciones del VD en pacientes con ES, y la detección y el tratamiento oportuno de estas alteraciones son muy importantes. Los objetivos fisiológicos del tratamiento de la disfunción ventricular derecha incluyen la optimización de la precarga, la poscarga y la contractilidad. La restricción de sodio y líquidos, así como un uso juicioso de diuréticos, ayuda a optimizar la precarga del VD. El tratamiento farmacológico puede estar indicado según la

etiología de la disfunción ventricular, en el caso de ser secundario a HAP, se valora el uso de anticoagulación, digital, diuréticos, prostanoïdes, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) y bloqueadores de los receptores de endotelina.⁵⁴

8.4 Enfermedad pericárdica

Los pacientes con ES pueden desarrollar una serie de complicaciones debido a la enfermedad pericárdica, incluyendo pericarditis aguda, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco y pericarditis constrictiva.^{31, 63}

El derrame pericárdico es común en la ES y, a menudo asintomático. En autopsias, la prevalencia de participación pericárdica se ha reportado en un 78% de los casos; sin embargo, clínicamente la enfermedad pericárdica sintomática sólo está presente en 5-16%. Cuando la enfermedad pericárdica está presente, puede causar una considerable morbilidad en este grupo de pacientes.^{31, 64}

Algunos investigadores encontraron que el taponamiento cardíaco es una complicación poco frecuente de la ES, que la HAP es un importante factor de riesgo y que cuando un derrame pericárdico significativo presenta alteración hemodinámica en el paciente con ES-HAP, el pronóstico es malo. En esta situación, se opta por la estabilización de la función ventricular derecha con vasodilatadores pulmonares, seguido de la pericardiocentesis cautelosa sólo cuando sea absolutamente necesario.³¹

El diagnóstico de pericarditis constrictiva, y su diferenciación de la miocardiopatía restrictiva, puede ser un reto, especialmente en el paciente con ES en donde los procesos fisiopatológicos pueden coexistir.^{31, 65}

8.5 Trastornos en el sistema de conducción

La fibrosis del sistema de conducción puede ocurrir en la ES, y su relación con la fibrosis miocárdica es variable. Cuando la fibrosis del sistema de conducción se produce, lo más comúnmente que involucra es el nodo sinusal, si bien las anomalías del sistema de conducción en la ES raramente producen síntomas, estos pacientes pueden desarrollar palpitaciones, síncope, e incluso muerte súbita. Las alteraciones electrocardiográficas son predictivas de la supervivencia, aunque no está claro si estos cambios reflejan la carga global de enfermedad o podrían contribuir directamente a la morbilidad y la mortalidad.^{31, 66}

A diferencia de la relativa baja incidencia de la enfermedad del sistema de conducción y bradiarritmias sintomáticas, las arritmias ventriculares y supraventriculares son comunes. La edad avanzada, el subtipo de enfermedad, y posiblemente el grado de compromiso pulmonar, se han asociado con la carga arrítmica. Hasta la fecha los reportes sobre el uso de vasodilatadores, antiarrítmicos, o dispositivos como marcapasos o desfibriladores en pacientes con ES son limitados. Recientemente en una serie de casos de 10 pacientes con ES, todos los cuales tenían evidencia de arritmia ventricular en un estudio Holter de 24 horas, fueron sometidos a colocación de desfibrilador automático implantable (DAI). Después de 3 años de seguimiento, el 30% de los pacientes tuvieron taquiarritmias ventriculares, las cuales fueron debidamente abortadas evidenciando el potencial beneficio de la implantación de dicho dispositivo para salvar vidas.^{31, 67}

9. Métodos auxiliares de diagnóstico en afección cardiovascular

Dado el mal pronóstico del compromiso cardíaco en la ES, la detección de la enfermedad cardíaca subclínica y evaluación exhaustiva de síntomas cardíacos son esenciales. Se debe investigar

de forma intencionada la presencia de HAP y simultáneamente detectar el involucro cardiaco directo si es posible ³¹

Los métodos auxiliares convencionales utilizados para detectar participación cardiaca hacen que sea posible la identificación de anomalías del miocardio solamente en una etapa avanzada. Sin embargo en la actualidad, para la detección óptima de afección cardiaca directa y precoz en ES, algunos métodos auxiliares de diagnóstico con herramientas no convencionales posibilitan un diagnóstico temprano de daño miocárdico (técnicas ecocardiográficas con speckle-tracking, ecocardiografía 3D, resonancia magnética cardiaca). ^{31, 32}

9.1 Ecocardiografía

Muchos pacientes con ES se someten a pruebas anuales de ecocardiografía para estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar con la evaluación simultánea de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y la búsqueda de derrame pericárdico. Aunque estas evaluaciones de rutina son importantes, varias técnicas ecocardiográficas más recientes, como el Doppler tisular y el strain bidimensional del VD, pueden ser utilizadas en todos los pacientes con ES, ya que la mayoría de estas medidas predicen la supervivencia en HAP y se relacionan directamente con la función del VD. ^{31, 68}

El VD juega un rol importante en la morbilidad y mortalidad de los pacientes que se presentan con signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar. Sin embargo, la evaluación sistemática de la función cardíaca derecha no es uniformemente llevada a cabo. Esto es en parte debido a la enorme atención dada a la evaluación de las cámaras izquierdas, a la falta de familiaridad con las técnicas ultrasonográficas que pueden ser usadas en la obtención de imágenes del corazón derecho, y a la escasez de estudios en

ultrasonido que brinden valores normales de referencia sobre la función y el tamaño del corazón derecho.^{54, 68}

En todos los estudios, el médico ecocardiografista tiene que examinar el corazón derecho usando múltiples ventanas acústicas, y el reporte deber ser la representación de una evaluación basada en parámetros cualitativos y cuantitativos. Los parámetros determinados y reportados deberían de incluir la medición del tamaño del VD, de la aurícula derecha (AD), la función sistólica del VD (al menos por uno de los siguientes métodos: cambio de área fraccional [CAF], onda S', y la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo [TAPSE]; con o sin el índice de rendimiento miocárdico del VD [IRMVD]), y la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) con estimación de la presión de la AD en base al tamaño y colapso de la vena cava inferior (VCI). En muchas condiciones, están indicadas mediciones adicionales tales como la presión diastólica de la arteria pulmonar (PDAP) y la evaluación de la función diastólica del VD (**ver tabla 4**).^{31, 69}

Tabla 4: Límites de referencia recomendados para las mediciones de la estructura y función de las cámaras derechas

Variable	Unidad	Parámetro anormal
Dimensiones de Cámaras		
Diámetro basal del VD	cm	Mayor a 4.2
Grosor de la pared subcostal del VD	cm	Mayor a 0.5
Diámetro distal del TSVD en ECPE	cm	Mayor a 2.7
Diámetro proximal del TSVD en ELPE	cm	Mayor a 3.3
Dimensión mayor de la AD	cm	Mayor a 5.3
Dimensión menor de la AD	cm	Mayor a 4.4
Área telesistólica de la AD	cm ²	Mayor a 18
Función sistólica		
TAPSE	cm	Menor a 1.6

Pico de velocidad del Doppler pulsado a nivel anular	cm/s	Menor a 10
IRM por Doppler pulsado	-	Mayor a 0.40
IRM por Doppler tisular	-	Mayor a 0.55
CAF (%)	%	Menor de 35
Función diastólica		
Relación E/A	-	Menor a 0.8 o mayor a 2.1
Relación E/E'	-	Mayor a 6
Tiempo de desaceleración	ms	Menor a 120
CAF, cambio de área fraccional; IRM, índice de rendimiento miocárdico; ECPE, eje corto paraesternal; ELPE, eje largo paraesternal; AD, aurícula derecha; VD, ventrículo derecho; TSVD, tracto de salida del ventrículo derecho; TAPSE, excursión sistólica del anillo tricuspídeo		

9.1.1 Dimensiones ecocardiográficas del Corazón Derecho

Un diámetro a nivel de la base mayor a 42 mm y mayor de 35 mm a nivel medio indican dilatación del VD. En forma similar, si la dimensión longitudinal es mayor a 86 mm indica que el VD se encuentra dilatado.

⁶⁹

9.1.2 Dimensión de la AD

Si el área de la AD es mayor a 18 cm² la longitud de la AD (conocida como la dimensión mayor) es mayor a 53 mm, y el diámetro de la AD (previamente descrita como la dimensión menor) es mayor a 44 mm, es indicativo de dilatación de la AD, al final de la diástole. ^{69, 70}

9.1.3 Dimensión del tracto de salida del VD (TSVD)

Un diámetro mayor a 27 mm al final de la diástole, a nivel de la inserción de la válvula pulmonar (“diámetro distal”) indica dilatación del TSVD. ⁶⁹

9.1.4 Grosor de la pared del VD

Más de 5 mm de grosor indica hipertrofia del VD y puede sugerir sobrecarga de presión del VD en ausencia de otras patologías. ⁶⁹

9.1.5 Dimensión de la VCI

Para mayor simpleza y uniformidad en los reportes, valores específicos de presión de la AD, más que rangos, deberían de ser usados en la determinación de la PSAP. Un diámetro de la VCI menor o igual a 2.1 cm que colapsa más de 50% con la inspiración, sugiere una presión de la AD normal de 3mm Hg (rango, 0-5 mm Hg), mientras que un diámetro de la VCI mayor a 2.1 cm que colapsa menos de 50% con la inspiración sugiere presión alta en la AD, de 15 mm Hg (rango, 10-20 mm Hg). En escenarios en los cuales el diámetro de la VCI y su colapso no cumple estos intervalos cuantitativos, un valor intermedio de 8 mmHg (rango, 5-10 mm Hg) puede ser usado. ⁶⁹

9.1.6 Función sistólica del VD

La determinación de la función sistólica del VD es similar a la del VI, aunque con un poco más de dificultad. El VD tiene fibras musculares circunferenciales responsables del movimiento hacia adentro, así como fibras longitudinales internas que se encargan de la contracción de la base hacia el ápex. Comparado con el VI, el acortamiento base a ápex asume un rol de mayor importancia en el vaciamiento del VD. ^{54, 69}

La función sistólica del VD ha sido evaluada usando múltiples métodos, como el IRMVD, el TAPSE, el CAF VD 2D, la fracción de eyección (FE) 2D del VD, la FE tridimensional (3D) del VD, la velocidad tisular sistólica lateral del anillo tricuspídeo derivada del Doppler (S'), y la deformación longitudinal (strain), y la velocidad a la cual se produce dicha deformación (strain rate). ^{68, 69}

9.1.7 Disfunción diastólica del VD

La evaluación de la función diastólica del VD se obtiene por Doppler pulsado del flujo de entrada tricuspídeo, Doppler tisular del anillo tricuspídeo lateral, Doppler pulsado de las venas hepáticas, y mediciones del tamaño y colapsabilidad de la VCI. Se puede clasificar de la disfunción diastólica del VD en: una relación E/A tricuspídea menor a 0.8 sugiere relajación alterada; una relación E/A de 0.8 a 2.1 con una relación E/e' mayor a 6 o flujo diastólico predominante en las venas hepáticas sugiere llenado pseudonormalizado; y una relación E/A mayor a 2.1 con un tiempo de deceleración menor a 120 ms sugiere llenado restrictivo. ⁶⁹

9.1.8 Presión sistólica pulmonar/Presión sistólica del VD (PSVD)

La velocidad de la regurgitación tricuspídea (RT) es una estimación confiable de la PSAP al añadir la presión de la AD, asumiendo que no existe obstrucción significativa del TSVD. Se recomienda el uso de la presión de la AD derivada de la VCI y su colapsabilidad, más que la asignación arbitraria de una presión auricular derecha fija. En general, una velocidad de RT mayor a 2.8 a 2.9 m/s, corresponde a una PSAP de aproximadamente 36 mm Hg, asumiendo una presión de la AD de 3 a 5 mm Hg, lo cual indica elevación de la presión sistólica del VD y de la AP. ⁶⁹

9.2 Péptidos natriuréticos

Los biomarcadores cardíacos mejor estudiados en la ES han sido los péptidos natriuréticos. Hasta el momento, el BNP y NT-proBNP se han estudiado principalmente como biomarcadores para la identificación de HAP en la mayoría de los estudios de pacientes con ES. Sin embargo, es bien sabido que el BNP y NT-proBNP pueden aumentar no sólo en el contexto de la disfunción del VD (por ejemplo, en respuesta a hipertensión pulmonar), sino también en la disfunción sistólica del VI, disfunción diastólica del VI y en isquemia miocárdica. Por lo tanto, los péptidos natriuréticos pueden ser utilizados para la

afectación cardíaca en general y no simplemente para la detección de HAP. También es evidente que a comparación de la población general, umbrales más bajos para el BNP y NT-proBNP se pueden utilizar para indicar una posible implicación cardiovascular en el paciente con ES. Los niveles de BNP mayor de 60 pg / ml o NT-proBNP mayor que 125 pg / ml, pueden ser un signo de afección cardíaca en pacientes con ES. Sin embargo, hay que señalar que tanto las condiciones cardíacas y no cardíacas pueden influir en los niveles de péptidos natriuréticos, y debe ser tenido en cuenta en la interpretación de resultados.^{31, 71}

9.3 Imagen nuclear, tomografía computarizada y resonancia magnética

Las técnicas de imagen nuclear como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) son actualmente el método más comúnmente utilizado para la detección de perfusión anormal (infarto) en la ES. La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética cardíaca (RMC) pueden proporcionar información valiosa en la afección cardíaca, y ambas proporcionan una resolución espacial más alta que el SPECT. La TAC de tórax (que a menudo se solicita para la evaluación de fibrosis pulmonar) puede proporcionar datos sobre el espesor pericárdico y el calcio coronario. Se ha demostrado en estudios recientes que los pacientes con ES son más propensos a tener una puntuación elevada de calcio en las arterias coronarias en comparación a los controles. La duración de la ES también se asoció con una mayor puntuación de calcio en las arterias coronarias.^{31, 72, 73}

10. Nuevas herramientas de diagnóstico

Nuevas herramientas de imagen pueden ser útiles para el diagnóstico de la enfermedad cardíaca por ES incluyendo la técnica de speckle-tracking por ecocardiografía para la evaluación del strain miocárdico,

observación de imágenes difusas de fibrosis utilizando RMC para evaluar el grado de involucro cardíaco y la perfusión absoluta por RMC para detectar una isquemia coronaria microvascular.³¹

10.1 Strain y strain rate regional del VD para la medición de la deformación miocárdica

El strain está definido como el porcentaje de deformación miocárdica, mientras que su derivada, el strain rate, representa la tasa de deformación del miocardio en el tiempo. El strain rate se ha correlacionado cercanamente con la contractilidad miocárdica en experimentos tanto in vitro como in vivo.^{69, 74}

10.1.1 El strain unidimensional

Es adquirido utilizando Doppler tisular, y es, consecuentemente, ángulo-dependiente. Es más reproducible en la vista apical de 4 cámaras interrogando los segmentos basales y medios, y en menor grado, los segmentos apicales de la pared libre del VD. La evaluación, por lo tanto, se limita mayoritariamente al strain longitudinal. Se han estudiado varios algoritmos con el fin de disminuir la relación señal/ruido, lo que ha derivado en la utilización de varios protocolos para la utilización del strain y strain rate. Como resultado, los valores obtenidos a través de distintas plataformas de ultrasonido pueden no ser los mismos, lo que incrementa las dificultades en la reproducibilidad.⁶⁹

Para calcular el strain, se requiere una alta velocidad de cuadros, idealmente más de 150 cuadros por segundo. Para hacerlo, es necesario estrechar la imagen del sector, enfocándose en la pared libre del VD. Se debe de tener cuidado en alinear el segmento en el centro del sector para evitar errores debido a la dependencia de ángulo del Doppler. Se recomienda una tolerancia máxima de 10-15° fuera del eje de contracción. La imagen se adquiere en modalidad de Doppler tisular codificado en color, y se adquieren 3 o más latidos en

apnea espiratoria. Posteriormente, los valores de strain y strain rate son obtenidos post-proceso en el equipo o en la estación de trabajo usando algoritmos específicos, mediante la colocación de muestras de volumen o regiones de interés de diferentes tamaños en la porción media del (los) segmento (s). Las técnicas de strain y strain rate han sido aplicadas en un gran número de condiciones que afectan al corazón derecho, incluyendo la displasia arritmogénica del VD, el embolismo pulmonar, la hipertensión pulmonar, el ventrículo derecho sistémico y la amiloidosis.^{69, 75, 76, 77, 78, 79, 80}

10.1.2 El strain bidimensional (técnica de speckle-tracking)

La medición del strain ha sido posible usando imágenes 2D, lo que ha resultado en la estimación del strain 2D. Esta nueva medida de la contractilidad regional y global utiliza el seguimiento cuadro por cuadro de partículas ultrasónicas en el miocardio, con un algoritmo que permite rastrear la localización de la partícula en imágenes secuenciales usando criterios de correlación y suma de diferencias absolutas. En una de las plataformas de ultrasonido, este proceso es realizado mediante el rastreo de la velocidad de vectores. Adicionalmente a la generación de curvas de strain en segmentos individuales, también existen algoritmos para obtener el promedio de strain de la cámara entera. Una significativa ventaja de los métodos de seguimiento 2D es que no son ángulo-dependientes dentro del plano de imagen adquirido, a pesar de que un adecuado alineamiento de la imagen sigue siendo importante. El strain bidimensional ha sido aplicado y validado en el VI, y recientemente ha sido estudiado para evaluar la función del VD y en pacientes con HAP.^{69, 81, 82, 83, 84}

Sobre la base de la asociación entre la fibrosis cardiaca, marcadores de la fibrosis circulantes y la reducción de la deformidad cardiaca, el speckle-tracking puede ser una herramienta valiosa para la evaluación de la participación miocárdica preclínica en la ES. Durmus et al. comprobaron que la función sistólica/ diastólica ventricular

izquierda, la presión arterial pulmonar sistólica y las mediciones de la AD fueron similares en ambos grupos, mientras que el TAPSE y la velocidad miocárdica sistólica máxima (S') se redujeron en pacientes con ES, además del strain longitudinal global de la pared libre del VD.

31, 85

10.2 La resonancia magnética cardiaca para imágenes de fibrosis difusa

La imagen contrastada con gadolinio se ha convertido en el estándar de oro para la detección y cuantificación de la fibrosis miocárdica focal. Sin embargo, en los pacientes con ES, la fibrosis es relativamente difusa y por lo tanto no puede ser detectada fácilmente utilizando imágenes contrastadas con gadolinio de manera tradicional, que se basa en la diferenciación del tejido con gadolinio (cicatriz-fibrosis) y los tejidos adyacentes (no fibrosos). Afortunadamente, los recientes avances en la RMC permiten la medición de fibrosis miocárdica difusa utilizando una técnica de mapeo y cálculo de la fracción de volumen extracelular. Debido a que la fibrosis miocárdica tiene una fracción de volumen extracelular más grande que miocardio normal, se correlaciona con el grado de fibrosis difusa. Aunque esta técnica todavía no ha sido reportada en pacientes con ES, es probable que sea una herramienta de evaluación futura tanto para la detección de la enfermedad subclínica y respuesta a nuevas terapias.^{31, 86}

10.3 La resonancia magnética cardiaca de perfusión absoluta

Como la técnica de detección de la cicatriz miocárdica, los métodos tradicionales para la detección de anomalías en perfusión miocárdica (es decir, isquemia) también se basan en las diferencias relativas entre territorios miocárdicos adyacentes. Por lo tanto, las técnicas de perfusión disponibles en la actualidad son más útiles para enfermedad coronaria epicárdica focal y menos útil para la isquemia microvascular difusa tal como que se observa en la ES. El uso de modelos similares

a los utilizados para la estimación de termodilución de gasto cardiaco, el flujo sanguíneo miocárdico absoluto se puede calcular por RMC de perfusión de primer paso. La cuantificación de perfusión puede mejorar la detección de las limitaciones difusas en la reserva vasodilatadora coronaria de la ES y puede proporcionar una nueva manera de cuantificar su respuesta al tratamiento. ^{31, 87}

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios histológicos detectaron una afectación del miocardio en hasta el 80% de los pacientes con ES, pero la evidencia clínica de la disfunción cardíaca solamente se reconoce en 15-25% de los casos, por lo que la manifestación a nivel cardiovascular tiende a ser infradiagnosticada. Incluso el compromiso ventricular clínicamente evidente puede a menudo ser subestimado debido a síntomas no específicos de causa no miocárdica como la fibrosis pulmonar o HAP. Esto podría ser fatal, porque la tasa de mortalidad de la afectación cardiovascular es una de las principales causas de las muertes relacionadas con la enfermedad (20-26%), debido principalmente a la insuficiencia cardíaca y arritmias. ⁸²

V. JUSTIFICACION

La ES es una enfermedad crónica, multisistémica caracterizada por una fibrosis tisular extensa y daño vascular, que con el tiempo puede conllevar a disfunción de múltiples órganos. El involucro cardiopulmonar es frecuentemente observado y se ha asociado a un peor pronóstico. En consecuencia, la identificación temprana de daño miocárdico en los pacientes con ES es prioritaria y se necesita de un enfoque diagnóstico no invasivo, sensible y específico para identificar a los pacientes que se beneficiarían de la intervención médica temprana.

La ecocardiografía es un método auxiliar ampliamente disponible, seguro y rápido que ya ha demostrado capacidad para diagnosticar compromiso cardiovascular temprano. El speckle-tracking de dos dimensiones (2D) es una técnica ecocardiográfica relativamente nueva que evalúa el grado de deformación de la pared miocárdica, que traduce las alteraciones en la contractibilidad de los diferentes segmentos del miocardio.⁷² Esta modalidad tiene una gran relevancia clínica y ventajas en muchas enfermedades clínicas y subclínicas como la hipertensión arterial, diabetes y la cardiopatía isquémica. También esta técnica puede utilizarse para valorar la función ventricular derecha.⁶⁸ La participación del VD en la ES generalmente se relaciona con el inicio de HAP, lo que conlleva a remodelación cardíaca y daño miocárdico irreversible con el correr del tiempo. Sin embargo, existe un porcentaje de falla cardíaca derecha intrínseca, que en la mayoría de los casos no se diagnostica oportunamente. El speckle-tracking por ecocardiografía sería una herramienta útil en la detección de afectación subclínica cardíaca del ventrículo derecho en pacientes con ES.⁸¹

VI. OBJETIVOS

1. Objetivo general

1.1 Detectar alteraciones sistólicas segmentarias precoces en el ventrículo derecho por técnica strain bidimensional en pacientes con esclerosis sistémica sin hipertensión arterial pulmonar.

2. Objetivos específicos

2.1 Medir variables de función sistólica ventricular derecha entre pacientes con esclerosis sistémica y pacientes sanos.

2.2 Identificar la presión sistólica de arteria pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica.

2.3 Determinar el strain sistólico longitudinal segmentario (basal, medio y apical) a partir de la deformación miocárdica de la pared libre del ventrículo derecho en pacientes con esclerosis sistémica.

2.4 Definir la función de expulsión ventricular izquierda en pacientes con esclerosis sistémica sin hipertensión arterial pulmonar.

2.5 Especificar la presencia de disfunción diastólica en pacientes con esclerosis sistémica sin hipertensión arterial pulmonar.

VII. HIPOTESIS

El ecocardiograma con técnica de strain bidimensional es una herramienta útil para la detección temprana de disfunción sistólica ventricular derecha en pacientes con esclerosis sistémica sin hipertensión arterial pulmonar.

VIII. METODOLOGIA

1. Tipo de estudio

Estudio transversal, analítico, prospectivo.

2. Universo de estudio

Pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica atendidos en la consulta de Reumatología, y pacientes sanos que requirieron estudio de ecocardiografía en el mismo periodo, en el Hospital Juárez de México.

3. Período

Del 1 de Octubre de 2015 al 30 de Junio de 2016.

4. Criterios de selección de la muestra

4.1 Criterios de inclusión:

- 4.1.1 Edad entre 30 y 60 años.
- 4.1.2 Pacientes de género femenino.
- 4.1.3 Pacientes atendidos en la consulta del Servicio de Reumatología por diagnóstico de esclerosis sistémica, de variedad difusa o limitada, y pacientes sanos atendidos en el Servicio de Ecocardiografía, de 1 de octubre de 2015 a 30 de junio de 2016.

4.2 Criterios de exclusión:

- 4.2.1 Pacientes con hipertensión arterial pulmonar.
- 4.2.2 Pacientes con alguna enfermedad crónico-degenerativa.
- 4.2.3 Pacientes con evidencia de falla ventricular izquierda.
- 4.2.4 Pacientes con enfermedad coronaria conocida.
- 4.2.5 Pacientes con coexistencia de otra enfermedad autoinmune.
- 4.2.6 Pacientes con mala ventana miocárdica.

5. Análisis estadístico

Los datos se recabaron en formato Excel (Microsoft Office 2010), y posteriormente se exportó al paquete estadístico STATA (versión 12.1) para su análisis. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y proporciones.

Por otro lado, se comprobó la distribución normal de las variables cuantitativas a través de la prueba Shapiro-Wilk, y posteriormente se reportó medias como medida de tendencia central y desviaciones estándar como medida de dispersión. Se realizó t de student para detectar diferencias de medias entre pacientes con ES y pacientes sanos. Se consideró como diferencia estadísticamente significativa una p-valor menor a 0.05.

6. Consideraciones éticas

Investigación de riesgo mínimo.

7. Variables de estudio

7.1 Definición de variables

Nombre de variable	Tipo de variable	Definición
Esclerosis sistémica	Independiente	Pacientes diagnosticados de esclerosis sistémica por criterios de EULAR/ACR
Alteración de la función sistólica del VD	Dependiente	Detrimiento en los parámetros estandarizados para evaluación de función sistólica del ventrículo derecho (TAPSE, Onda S', Strain sistólico longitudinal segmentario de la pared libre del VD)

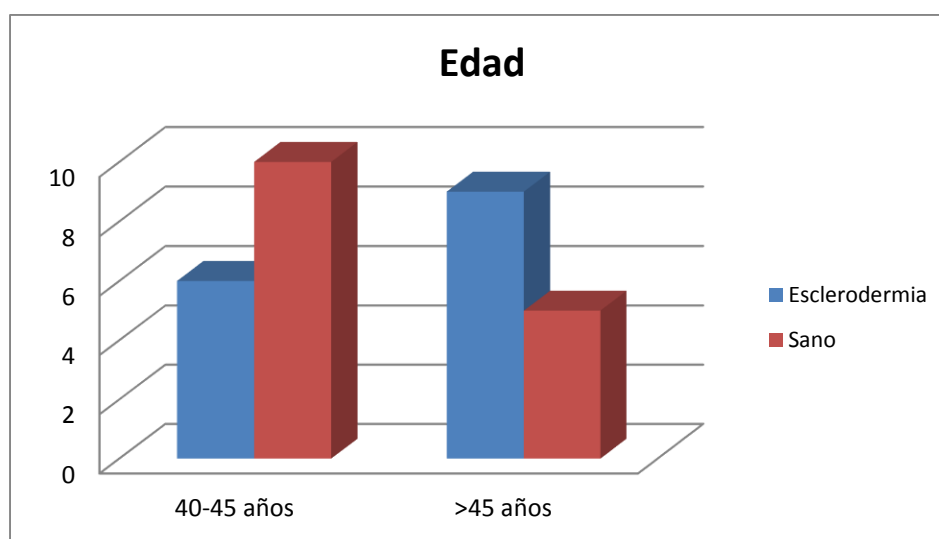
7.2 Operacionalización de variables

Nombre de variable	Tipo de variable	Medición	Parámetro normal	Codificación
Edad	Cuantitativa	En años		
Esclerosis sistémica	Nominal			0-Sin ES 1- Con ES
TAPSE	Cuantitativa	En milímetros	>18 mm	
Onda S'	Cuantitativa	En centímetro por segundo	>10 cm/s	
Strain sistólico longitudinal de la porción basal de la pared libre del VD	Cuantitativa	En porcentaje	<-20%	
Strain sistólico longitudinal de la porción media de la pared libre del VD	Cuantitativa	En porcentaje	<-20%	
Strain sistólico longitudinal de la porción apical de la pared libre del VD	Cuantitativa	En porcentaje	<-20%	
Fracción de expulsión sistólica del VI	Cuantitativa	En porcentaje	>50%	
Alteración de la función diastólica del VI	Nominal			0-Sin DD del VI 1- Con DD del VI
Presión sistólica de la arteria pulmonar	Cuantitativa	En milímetros de mercurio	>35mmHg en reposo: HAP (Cálculo por velocidad de Insuficiencia Tricuspídea)	

IX. RESULTADOS

La edad media de la población fue de 46.5 ± 4.6 años, con una mínima de 40 años y una máxima de 58 años. La mayoría de los pacientes con ES tuvieron más de 45 años, mientras que la mayoría de los pacientes sanos fueron de 40 y 45 años (**ver gráfica 1**).

Gráfica 1: Edad en años.

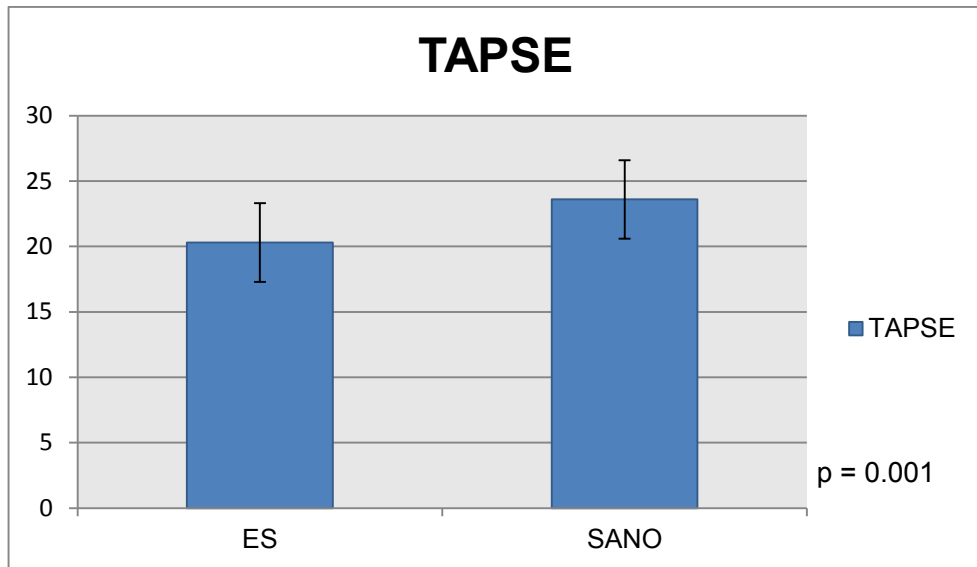


Se encontraron diferencias de medias estadísticamente significativas en las dos variables relacionadas a la función sistólica del ventrículo derecho, TAPSE y onda S'. Ambas medias fueron menores en los pacientes con diagnóstico de ES (**ver tabla 5, gráfica 2 y gráfica 3**).

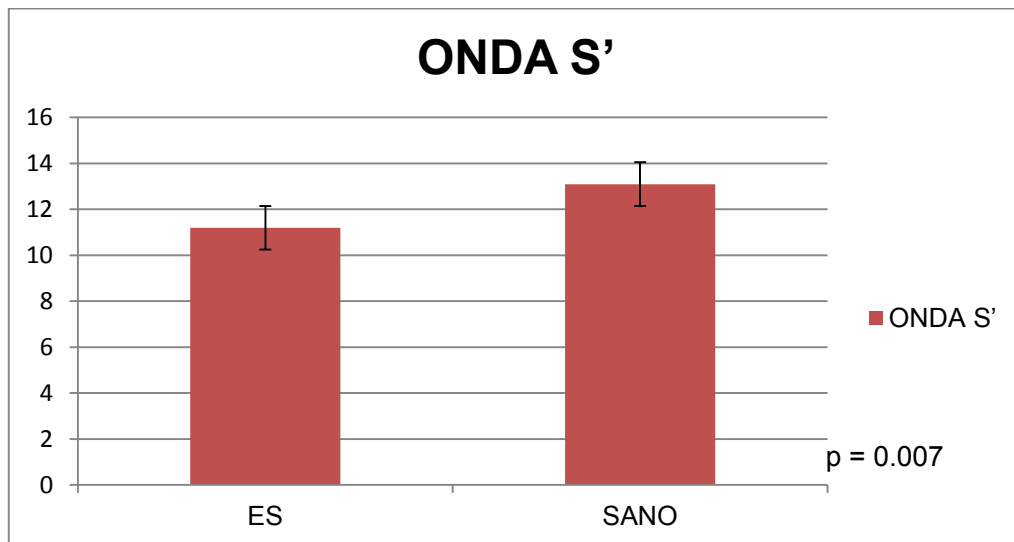
Tabla 5: Parámetros ecocardiográficos de función sistólica del ventrículo derecho.

Variables	ES (N=15)	Sano (N=15)	P-Valor
TAPSE	20.3 ± 1.6	23.6 ± 3	0.001
Onda S	11.2 ± 1.8	13.1 ± 1.6	0.007

Gráfica 2: Excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE).



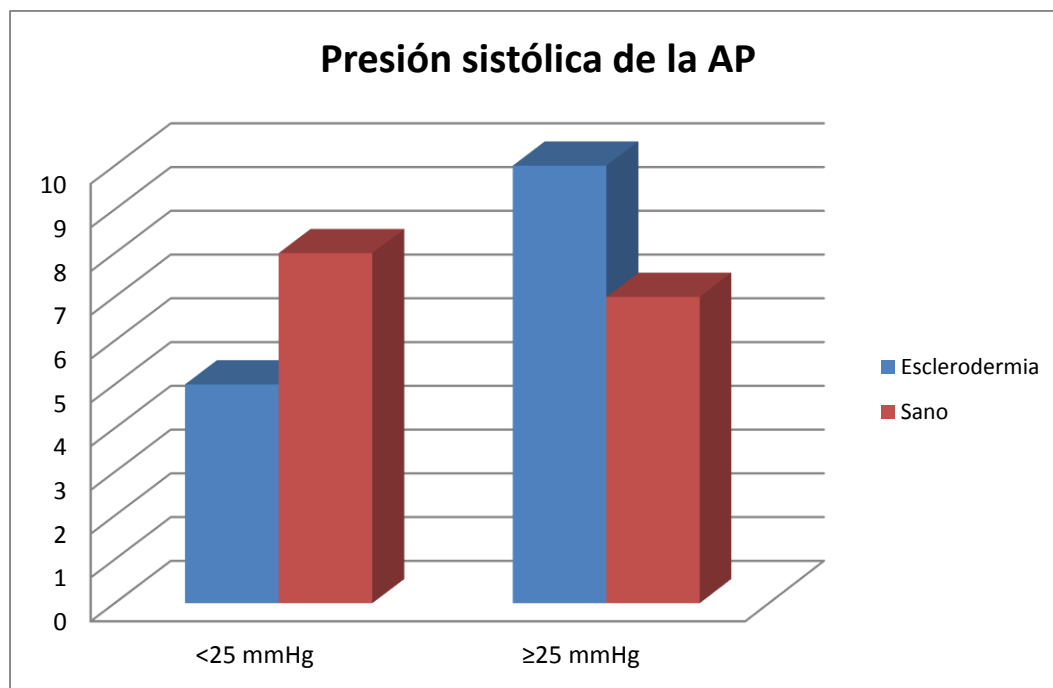
Gráfica 3: Velocidad tisular sistólica lateral del anillo tricuspídeo derivada del Doppler (Onda S').



La media de la presión sistólica de la arteria pulmonar fue de 25 mmHg, tanto en los pacientes con ES como en los pacientes sanos ($p=0.974$). Aunque no se ha evidenciado una diferencia entre las medias de la PSAP, se puede apreciar que los pacientes con ES

presentaron con más frecuencia PSAP mayores a 25 mmHg (ver gráfica 4).

Gráfica 4: Presión sistólica de la arteria pulmonar.



No se detectaron diferencias de medias estadísticamente significativas de strain sistólico longitudinal segmentario (basal, medio y apical) de la pared libre del ventrículo derecho. No obstante, se obtuvieron medias de strain sistólico de la porción basal de la pared libre del VD menores en pacientes con ES (ver tabla 6).

Tabla 6: Strain sistólico longitudinal segmentario de la pared libre del ventrículo derecho por método bidimensional (speckle-tracking).

Variables	ES (N=15)	Sano (N=15)	P-Valor
Strain basal	-28.4±7.6	-30.8±4.9	0.306
Strain medio	-27±7.7	-26.8±3.2	0.926
Strain apical	-23.2±5.8	-21.8±2	0.372

Dentro de los objetivos secundarios de esta investigación, se citaron la valoración de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, y para esto se midió la FEVI y la variable disfunción diastólica del VI. En el primer caso, se demostró que los pacientes con ES presentaron una FEVI menor (62.3 ± 2.8) a comparación de los pacientes sanos (64 ± 8), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.437$). Por otro lado, el 53% (8) de los pacientes con ES fueron diagnosticados de disfunción diastólica del VI durante el estudio, mientras que el grupo control mostró una función diastólica conservada.

X. DISCUSION

La determinación de involucro miocárdico derecho mediante ecocardiografía se ha realizado en varios estudios^{32, 62, 85}, pero debido a la anatomía en forma de media luna y a las extensas trabeculaciones del VD, no existe una técnica ecocardiográfica “estándar de oro” que realice el diagnóstico certero de falla ventricular derecha. Sin embargo, múltiples métodos y parámetros ecocardiográficos de función miocárdica tomados en conjunto, pueden indicar si existe o no afectación subclínica del VD.^{31, 69}

El compromiso cardiopulmonar en pacientes con ES es frecuentemente observado y se ha asociado a un peor pronóstico. Las manifestaciones cardíacas incluyen la disfunción diastólica y sistólica, la HAP y la insuficiencia del VD secundaria a HAP. Aunque el deterioro del VD se refiere en general a una mayor PSAP en pacientes con ES, también se ha descrito daño miocárdico intrínseco derecho (fibrosis miocárdica secundaria a anomalías de isquemia-reperfusión repetida) en pacientes sin HAP.⁸⁵

Se reclutaron 15 casos de pacientes con diagnóstico de ES sin HAP y 15 controles, todos de sexo femenino, en quienes la edad media fue de 46.5 ± 4.6 años, con una mínima de 40 años y una máxima de 58 años. La mayoría de los pacientes con ES tuvieron más de 45 años, lo que concuerda con la literatura, siendo más frecuente esta patología en mujeres de edad adulta.^{3, 13}

Los parámetros ecocardiográficos convencionales más comúnmente utilizados para valorar la función sistólica del VD son: la velocidad tisular sistólica lateral del anillo tricuspídeo derivada del Doppler (onda S') y la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE). Se encontraron diferencias de medias estadísticamente significativas de éstas dos variables. Ambas medias fueron menores en los pacientes

con diagnóstico de ES. Durmus et al. comprobaron que el TAPSE y la onda S' se redujeron significativamente en pacientes con ES.⁸⁵ Schattke et al. también demostraron una diferencia significativa entre ambos grupos, obteniendo valores menores en el grupo con ES.³² Sin embargo Matias et al. no lograron comprobar una diferencia significativa entre ambos grupos.⁶² Estos datos no concuerdan con hallazgos de otros estudios en pacientes con ES. Sin embargo, una posible explicación podría deberse a que estos pacientes tuvieron una mínima participación intrínseca de miocardio, mayores niveles de PSAP y una respuesta hiperdinámica o compensatoria a estos niveles más altos de PSAP, precediendo al desarrollo de una disfunción sistólica ventricular derecha.

Se puede apreciar que los pacientes con ES presentaron con más frecuencia PSAP mayores a 25 mmHg. El aumento de la presión arterial pulmonar es causado por la elevación lenta y gradual de las resistencias vasculares pulmonares. Entre las enfermedades del tejido conjuntivo que pueden presentar aumento de la presión arterial pulmonar, conllevando a HAP, la ES se sitúa en primer lugar y con una considerable diferencia respecto al resto de las colagenopatías.

34, 35, 36

En lo que respecta a la técnica ecocardiográfica con speckle-tracking, no se detectaron diferencias significativas entre las medias de strain sistólico longitudinal segmentario (basal, medio y apical) de la pared libre del ventrículo derecho. No obstante, se han obtenido medias de strain sistólico de la porción basal de la pared libre del VD menores en pacientes con ES, lo que concuerda con el reporte publicado por Schattke et al., en el cual se describe valores de strain de la porción basal y media de la pared libre del VD con una menor capacidad de deformación miocárdica que los controles.³² Durmus et al. comprobaron una diferencia significativa en lo que compete al strain sistólico global del VD, pero no segmentario.⁸⁵ Matias et al. no

evidenciaron una diferencia significativa en el strain de la porción basal de la pared libre del VD de pacientes con ES y los controles.⁶² Estas diferencias en el strain miocárdico son probablemente demasiado pequeñas para ser detectadas por el programa ecocardiográfico, ya que se necesita un buen alineamiento de puntos y una buena ventana ecocardiográfica.

Para la determinación de la fracción de expulsión del VI, se utilizó el cálculo por Simpson o biplano, reportándose normal en ambos grupos.

La disfunción diastólica del VI podría ser una de las razones para desencadenar falla ventricular derecha. En este estudio se reportó 8 pacientes con ES que presentaron disfunción diastólica del VI, mientras que en el grupo control no se ha evidenciado un patrón de disfunción diastólica. Como se ha descrito previamente, la disfunción diastólica ocurre en fases más tempranas que la disfunción sistólica y es una anomalía muy tenue de la función ventricular.^{42, 45} Durmus et al, no encontraron alteraciones significativas en el funcionamiento del VD de los pacientes con ES independientemente si los mismos tenían o no disfunción diastólica del VI.⁸⁵

Sobre las limitaciones del estudio, fueron seleccionadas pacientes asintomáticas desde el punto de vista cardiovascular con ES, pero no se especificó la duración de la enfermedad, el tratamiento o el subtipo de ES. A pesar de esto, estudios previos no han reportado diferencias significativas en lo que respecta al subtipo de ES o el tiempo de evolución de diagnóstico frente a la posibilidad de generar insuficiencia cardíaca derecha.^{32, 85}

Se necesitan aún más estudios prospectivos a gran escala para aclarar el funcionamiento cardíaco derecho en pacientes con ES.

XI. CONCLUSIONES

La participación del VD en la ES generalmente se relaciona con el inicio de HAP. Sin embargo, existe un porcentaje de falla cardiaca derecha intrínseca, que en la mayoría de los casos no se diagnostica oportunamente.

El ecocardiograma ha logrado detectar que en pacientes con diagnóstico de ES, asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular, y con PSAP normal, la función ventricular sistólica derecha se encuentra comprometida. Aunque la técnica ecocardiográfica con speckle-tracking no mostró diferencias de medias estadísticamente significativas de strain sistólico longitudinal segmentario (basal, medio y apical) de la pared libre del ventrículo derecho, los pacientes con ES presentaron valores menores de deformación miocárdica en la porción basal de la pared libre del VD a comparación del grupo control.

Los parámetros ecocardiográficos convencionales, la velocidad tisular sistólica lateral del anillo tricuspídeo derivada del Doppler (onda S') y la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE) han mostrado diferencias de medias estadísticamente significativas, siendo éstas menores en pacientes con ES.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. DCandell-Riera J, Armadans-Gil L, Simeón CP, Castell-Conesa J, Fonollosa-Pla V, García-del-Castillo H. et al. Comprehensive noninvasive assessment of cardiac involvement in limited systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996, 39 (7):1138–1145.
2. Agoston G, Gargani L, Haertel Miglioranza M, Caputo M, Badano L, Moreo A. et al. Left atrial dysfunction detected by speckle tracking in patients with systemic sclerosis. *Cardiovascular Ultrasound* 2014; 12: 30.
3. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl. J. Med.* 2009; 360: 19.
4. Medsger TA. Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects. In: Koopman WJ, ed. Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. Philadelphia: Williams & Wilkins 1997:1433–65.
5. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202–5.
6. Laborde H, Young P. Historia de la esclerosis sistémica. *Gaceta Médica de México*. 2012; 148: 201–8.
7. Curzio C. Discussioni Anatomico-Pratiche di un raro e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl' Incurabili. Napoli: Giovanni di Simone 1753.
8. Curzio C. Disertation Anatomique et Practique sur une Maladie de la Peau, d'une espece fort rare e fort singuliere. Paris 1755.
9. Whesphal C. Zwei Falle von Sklerodermie. *Charite- Annalen*. Berlín 1876; 3: 341–52.
10. Lewin G, Heller J. Die Sklerodermie A Hirschwald. Berlin 1895.

11. Matsui S. Über die Pathologic und Pathogenese von Sklerodermie universalis. Mitt Med Fakult Kaiserl Univer. Tokio 1924; 31: 55–67.
12. Rothfield NF, Rodnan GP. Serum antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum. 1968; 11: 607–17.
13. Borazan N, Furst D. Systemic Sclerosis, Scleroderma. The Autoimmune Diseases (Fifth Edition) 2014; 463–480
14. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. Ann. Rheum 2007; Dis. 66: 940–944.
15. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma – New aspects in pathogenesis and treatment. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2012; 26: 13–24.
16. Szekanecz Z, Koch AE. Endothelial cells in inflammation and angiogenesis. Current Drug Targets 2005; 4:319–23.
17. Pignone A, Scaletti C, Matucci-Cerinic M, Vázquez-Abad D, Meroni PL, Del Papa N. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis: significant association with vascular involvement and alveolo-capillary impairment. Clinical and Experimental Rheumatology 1998; 16: 527–32.
18. Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Postmus PE, Smulders YM. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases 2009; 68:191–5.
19. Roberts AB, Russo A, Felici A, Flanders KC. Smad3: a key player in pathogenetic mechanisms dependent on TGFb. Annals of the New York Academy of Sciences 2003; 995:1–10.
20. Ma B, Zhu Z, Homer RJ, Gerard C, Strieter R, Elias JA. The C10/CCL6 chemokine and CCR1 play critical roles in the pathogenesis of IL-13-induced inflammation and remodelling. Journal of Immunology 2004; 172:1872–81.

21. Derrett-Smith E, Denton CP. Systemic sclerosis: clinical features and management. *Medicine* 2013; 42: 3.
22. Pope JE, Johnson SR. New Classification Criteria for Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Rheum Dis Clin N Am* 2015; 41: 383–398.
23. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A. et al. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65 (11): 2737–2747.
24. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch. Dermatol* 2002; 138:99–105.
25. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J. A multicenter, prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3962–70.
26. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655–66.
27. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985–93.
28. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 46: 896–903.
29. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM* 2007; 100: 485–94.
30. Denton CP, Merkel PA, Furst DE. On behalf of The Cat-192 Study Group, the Scleroderma Clinical Trials Consortium. Recombinant human anti-transforming growth factor b1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum* 2006; 56: 323–33.

31. Desai C, Lee D, Shah S. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. Curr Opin Rheumatol. 2011; 23 (6): 545–554.
32. Schattke S, Knebel F, Grohmann A, Dreger H, Kmezik F, Riemekasten G. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study. Cardiovascular Ultrasound 2010; 8: 3.
33. D’Andrea A, Bellissimo S, Scotto di Uccio F, Vigorito F, Moscato F, Tozzi N. et al. Associations of right ventricular myocardial function with skin and pulmonary involvement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. Ital Heart J 2004; 5(11):831–839.
34. Fonollosa-Pla V, Simeón-Aznar CP. Hipertensión pulmonar en la esclerodermia. Med Clin. 2016; 146(1):21–23.
35. Chung L, Farber HW, Benza R, Miller DP, Parsons L, Hassoun PM. et al. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry. Chest. 2014; 146: 1494–504.
36. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P. et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. J Rheumatol. 2010; 37:2290–8.
37. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A. et al. Update clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013; 62 25 Suppl: D34–41.
38. Gashouta MA, Humbert M, Hassoun PM. Update in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. Presse Med. 2014; 43: e293–304.
39. Highland KB. Recent advances in scleroderma associated pulmonary hypertension. Curr Opin Rheumatol. 2014; 26:637–45.

40. Koh ET, Lee P, Gladman D, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: An analysis of 17 patients. Br J Rheumatol. 1996; 35:989–93.
41. Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension. Chest. 2013; 144:1346–56.
42. Silveira-Torre L. Afección cardíaca en la esclerosis sistémica. Reumatol. Clin. 2006; 2 Supl 3: S 31–6.
43. 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.
44. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. Circulation. 1976; 53: 483–90.
45. Hegedus I, Czirjak L. Left ventricular wall motion abnormalities in 80 patients with systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 1995; 14:161–4.
46. 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.
47. Armstrong GP, Whalley GA, Doughty RN, Gamble GD, Flett SM, Tan PL. et al. Left ventricular function in scleroderma. Br J Rheumatol. 1996; 35:983–8.
48. 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.
49. 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.

50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Chin K, Coghlan G. Characterizing the Right Ventricle: Advancing Our Knowledge. The American Journal of Cardiology 2012; (15): 4–8.
55. Zeng WJ, Sun YJ, Xiong CM, Gu Q, He JG. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Chin Med J (Engl) 2011; 124:1672–1677.
56. Kjaergaard J, Schaadt BK, Lund JO, Hassager C. Quantification of right ventricular function in acute pulmonary embolism: relation to extent of pulmonary perfusion defects. Eur J Echocardiogr 2008; 9: 641–645.
57. Rich S, Pogoriler J, Husain AN, Toth PT, Gomberg-Maitland M, Archer SL. Long-term effects of epoprostenol on the pulmonary vasculature in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Chest 2010; 138:1234–1239.
58. 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.

59. 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.
60. 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.
61. Pigatto E, Peluso D, Zanatta E, Polito P, Miatton P, Bourji K. et al. Evaluation of right ventricular function performed by 3d-echocardiography in scleroderma patients. Reumatismo 2014; 66 (4): 259–263.
62. Matias C, Pérez de Isla L, Vasconcelos M, Almería C, Rodrigo J, Serra V. Speckle-tracking-derived strain and strain-rate analysis: a technique for the evaluation of early alterations in right ventricle systolic function in patients with systemic sclerosis and normal pulmonary artery pressure. Journal of Cardiovascular Medicine 2009; 10:129–134.
63. Champion HC. The heart in scleroderma. Rheum Dis Clin North Am. 2008; 34:181–190.
64. Byers RJ, Marshall DA, Freemont AJ. Pericardial involvement in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 1997; 56:393–394.
65. Dal-Bianco JP, Sengupta PP, Mookadam F. Role of echocardiography in the diagnosis of constrictive pericarditis. J Am Soc Echocardiogr. 2009; 22:24–33.
66. 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; 61:361–366.
67. Bernardo P, Conforti ML, Bellando-Randone S. Implantable cardioverter defibrillator prevents sudden cardiac death in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2011; 38:1617–1621.

68. Karas M, Kizer J. Echocardiographic assessment of the right ventricle and associated hemodynamics. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2012; 55: 144–160.
69. Rudski LG, Lai W, Afilalo J, Hua L, Handschumacher M, Chandrasekaran K. et al. Guías para la Evaluación Ecocardiográfica de las Cámaras Derechas en el Adulto: Un Reporte de la Asociación Americana de Ecocardiografía. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713.
70. D’Andrea A, D’Alto M, Di Maio M, Vettori S, Benjamin N, Cocchia R. et al. Right atrial morphology and function in patients with systemic sclerosis compared to healthy controls: a two-dimensional strain study. *Clin. Reum.* 2016; 1–10.
71. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10:824–839.
72. Mok MY, Lau CS, Chiu SS. Systemic sclerosis is an independent risk factor for increased coronary artery calcium deposition. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:1387–1395.
73. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1878–1884.
74. Jamal F, Bergerot C, Argaud L, Loufouat J, Ovize M. Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285:H2842–7.
75. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D’hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:788–802.
76. Kjaergaard J, Sogaard P, Hassager C. Right ventricular strain in pulmonary embolism by Doppler tissue echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:1210–2.

77. Kittipovanonth M, Bellavia D, Chandrasekaran K, Villarraga HR, Abraham TP, Pellikka PA. Doppler myocardial imaging for early detection of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension. J Am Soc Echocardiogr 2008; 21:1035–41.
78. Chow PC, Liang XC, Cheung EW, Lam WW, Cheung YF. New twodimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for assessment of systemic right ventricular function. Heart 2008; 94:855–9.
79. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. Circulation 2003; 107:2446–52.
80. Lindqvist P, Olofsson BO, Backman C, Suhr O, Waldenstrom A. Pulsed tissue Doppler and strain imaging discloses early signs of infiltrative cardiac disease: a study on patients with familial amyloidotic polyneuropathy. Eur J Echocardiogr 2006; 7:22–30.
81. Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, Ryo K, Emoto N, Kawai H. et al. Efficacy of Right Ventricular Free-Wall Longitudinal Speckle-Tracking Strain for Predicting Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Hypertension. Circulation Journal 2013; Vol.77.
82. Spethmann S, Dreger H, Schattke S, Riemekasten G, Borges A, Baumann G. et al. Two-dimensional speckle tracking of the left ventricle in patients with systemic sclerosis for an early detection of myocardial involvement. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging 2012; 13: 863–870.
83. Spethmann S, Rieper K, Riemekasten G, Borges A, Schattke S, Burmester G. et al. Echocardiographic follow-up of patients with systemic sclerosis by 2D speckle tracking echocardiography of the left ventricle. Cardiovascular Ultrasound 2014; 12: 13.
84. Kocabay G, Murarua D, Pelusoa D, Cucchinia U, Mihailab S, Padayattil-Josea S. et al. Mecánica ventricular izquierda normal mediante ecocardiografía speckle tracking bidimensional. Valores

de referencia para adultos sanos. Rev Esp Cardiol. 2014; 67 (8): 651–658.

85. Durmus E, Sunbul M, Tigen K, Kivrak T, Ozen G, Sari I. et al. Right ventricular and atrial functions in systemic sclerosis patients without pulmonary hypertension. Speckle-tracking echocardiographic study. Herz 2015; 40: 709–715.
86. Vohringer M, Mahrholdt H, Yilmaz A. Significance of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR). Herz. 2007; 32:129–137.
87. Lee DC, Johnson NP. Quantification of absolute myocardial blood flow by magnetic resonance perfusion imaging. JACC Cardiovasc Imaging. 2009; 2:761–770.