



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

TÍTULO:

ASOCIACIÓN ENTRE HALLAZGOS EN CAPILAROSCOPIA DEL PLIEGUE
UNGUEAL Y DESENLACES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS SISTÉMICA.

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

MITZI NAYELY PEÑA OJEDA

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:

DRA. TATIANA SOFÍA RODRÍGUEZ REYNA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2023



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.

**ASOCIACIÓN ENTRE HALLAZGOS EN CAPILAROSCOPIA DEL PLIEGUE
UNGUEAL Y DESENLACES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS SISTÉMICA.**

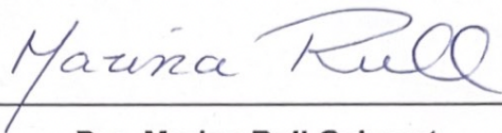


INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA


Dr. José Alberto Ávila Funes

Dirección de enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Dra. Marina Rull Gabayet

Profesor titular del curso de especialización en reumatología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Dra. Tatiana Sofía Rodríguez Reyna

Tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Mitzi Nayely Peña Ojeda

Tesista

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

ÍNDICE

	Página
Resumen	4
Introducción	5
Antecedentes	8
Justificación	10
Planteamiento del problema	11
Objetivos	11
Hipótesis	12
Material y métodos	12
Análisis estadístico	18
Aspectos éticos	19
Resultados	19
Discusión	21
Conclusiones	25
Tablas y figuras de resultados	26
Bibliografía	43

RESUMEN

Asociación entre hallazgos en capilaroscopia del pliegue ungueal y desenlaces cardiovasculares en pacientes con esclerosis sistémica.

Peña Ojeda Mitzi Nayely¹, Rodríguez Reyna Tatiana Sofía². ¹⁾ Médico Residente de reumatología-INCMNSZ, ²⁾ Médico adscrito del departamento de inmunología y reumatología-INCMNSZ.

Introducción: Los indicadores más importantes de supervivencia en ESc son la presencia y gravedad de la afectación de órganos internos, siendo las manifestaciones cardiovasculares la principal causa de mortalidad en estos pacientes, por lo que identificar factores asociados con la aparición o progresión de afectación cardíaca y/o HAP es de gran interés. Las anomalías estructurales de la microvasculatura son una de las características clave de la ESc y pueden ser visualizadas de manera no invasiva mediante capilaroscopia; existe evidencia en la literatura que indica que los hallazgos en capilaroscopia podrían ser predictores de desarrollo de daño orgánico; sin embargo, son pocos los estudios que asocian estos hallazgos con manifestaciones órgano-específicas.

Material y métodos: Estudio de cohorte que se llevó a cabo en el Departamento de Reumatología e Inmunología del INCMNSZ. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que cumplieran con los criterios de clasificación ACR/EULAR 2013 para ESc a los que se les realizó capilaroscopia del pliegue ungueal. Se consideraron como desenlaces cardiovasculares, la presencia de afectación cardíaca en general, falla cardíaca, arritmia, afectación del pericardio, alteraciones de la conducción y HAP. La gravedad de la enfermedad se evaluó utilizando la escala de Medsger en la visita inicial y en la última visita. Se excluyeron pacientes con otras enfermedades autoinmunes, excepto síndrome de anticuerpos antifosfolípidos o enfermedad de Sjogren y aquellos con antecedentes de enfermedad cardíaca congénita, isquémica o valvular previa al diagnóstico de ESc. Las características y patrones encontrados en la capilaroscopia se asociaron con variables clínicas como sexo, edad, subtipo de la enfermedad, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, desenlaces cardiovasculares y con la aparición o progresión de las afectaciones orgánicas de acuerdo a la escala de Medsger. El análisis estadístico incluyó análisis descriptivo, prueba exacta de Fisher, U de Mann-Whitney, Wilcoxon, McNemar y prueba de correlación de Spearman.

Resultados: Se incluyeron un total de 99 pacientes con un promedio de edad de 41.8 años al inicio de los síntomas de ESc, de los cuales el 93% son mujeres y el 74% presentan ESc. El patrón de capilaroscopia que se encontró con mayor frecuencia fue el tardío (38%). Al final del seguimiento hubo un porcentaje significativamente mayor de afectación vascular-periférica [17 (50) vs 24 (70); $p=0.03$] y pulmonar [8 (23) vs 18 (52); $p=0.002$] en los pacientes con patrón temprano y un mayor porcentaje de afectación cardíaca [2 (5) vs 10 (26); $p=0.008$] en los pacientes con patrón tardío, en comparación con la evaluación inicial. El 32% y 31% presentaron afectación cardíaca y HAP, respectivamente. El 27% de los pacientes con patrón tardío presentaron falla cardíaca, a diferencia del 4.8% de los pacientes con otros patrones (OR 5.5, IC 95% 1.6-19; $p=0.004$). La presencia de áreas avasculares [12 (18) vs 1 (3); $p=0.042$], un porcentaje de arbustos >33% [0%: 5 (9), <33%: 5 (16), 33-66%: 1 (10), >66%: 1 (10); $p=0.002$] y un número de capilares/mm menor [4.3 (3.7-5.5) vs 6.5 (4.7-7.8); $p=0.009$], también se asociaron con falla cardíaca.

Conclusiones: El patrón de capilaroscopia tardío, la presencia de áreas avasculares, un porcentaje >33% de arbustos y una densidad capilar disminuida, se asocian a falla cardíaca y los patrones temprano y tardío a progresión de las afectaciones pulmonar y cardíaca evaluadas por escala de gravedad de Medsger.

Palabras clave: afectación cardíaca, falla cardíaca, HAP, capilaroscopia, estudio de cohorte, densidad capilar, áreas avasculares.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ESc) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la tríada patogénica distintiva de daño microvascular, alteración de la inmunidad innata y adaptativa y fibrosis generalizada en múltiples órganos¹.

Clínicamente se divide en esclerosis sistémica variedad difusa (ESdc) que se define por el engrosamiento de la piel proximal a los codos y rodillas y variedad limitada (ESlc) definida por el engrosamiento de la piel en extremidades distales y la cara². Sin embargo, el indicador más importante de supervivencia es la gravedad de la afectación de órganos internos. Las manifestaciones cardiopulmonares son la principal causa de mortalidad en los pacientes con escleroderma, quienes las presentan tiene una tasa de mortalidad a 5 años de hasta el 75%³, representando el 25-30% del total de las muertes de pacientes con escleroderma⁴.

La afectación cardíaca se puede desarrollar como consecuencia directa de la SSc o puede desarrollarse como un fenómeno secundario a hipertensión arterial pulmonar (HAP). Es difícil estimar la prevalencia de afectación cardíaca en SSc por las numerosas manifestaciones clínicas y los diferentes métodos utilizados para su identificación. En la cohorte de Medsger et al en la que evaluó daño orgánico en 953 pacientes se encontró una prevalencia de enfermedad cardíaca del 15%, que se identificó mediante hallazgos clínicos, electrocardiografía, ecocardiografía y holter⁵.

Hasta la actualidad no existe un consenso para clasificar la afectación cardíaca en escleroderma y su definición es muy variable en la literatura y es por eso que su prevalencia varía ampliamente; en estudios que incluyeron necropsias se demostró afectación cardíaca hasta en el 80%-100%, en donde definieron esta como fibrosis miocárdica, inflamación miocárdica o bandas de contracción miocárdica por necrosis⁶. Por el contrario, en otras cohortes en las que definieron dicha afectación como la presencia clínica de disfunción del ventrículo izquierdo o falla cardíaca congestiva, la prevalencia fue tan baja de hasta el 5%^{7,8}.

Por otro lado, la prevalencia de HAP que va del 10-12% está mucho mejor establecida, debido al uso de métodos más estandarizados para su detección como es la estimación

de probabilidad de la misma mediante ecocardiografía y la realización de cateterismo derecho⁹.

Los mecanismos patogénicos centrales de la afectación cardiaca primaria son las alteraciones microvasculares que se caracterizan por episodios vasoespásticos iniciales y posterior daño morfológico vascular y la acumulación de colágeno por actividad de fibroblastos y células endoteliales que se transdiferencian en miofibroblastos. La isquemia, la fibrosis y las lesiones inflamatorias que resultan de los procesos ya comentados, desencadenan daño en el sistema de conducción, endocardio, sistema valvular y pericardio^{9,10}.

Por su parte, la HAP puede encontrarse asociada a enfermedad pulmonar o resultar únicamente del estrechamiento u oclusión de las arterias pulmonares pequeñas, causadas por hipertrofia del músculo liso, hiperplasia de la íntima, inflamación vascular y trombosis in situ⁹.

Una de las mayores limitaciones en la identificación de la afectación cardiovascular, es la necesidad de diferenciación con otras etiologías como es la enfermedad cardiaca aterosclerótica. Las manifestaciones de la afectación cardiaca primaria se deben a los mecanismo patogénicos ya comentados y están determinadas por la estructura o área afectada¹⁰:

- Falla cardiaca: sistólica, diastólica o raramente, cardiomiopatía restrictiva izquierda, derecha o ambas.
- Arritmias: bloqueos atrio-ventriculares, taquiarritmias supraventriculares o ventriculares.
- Pericarditis: aguda, fibrosante o derrame pericárdico.
- Afectación valvular: endocarditis, engrosamiento de las válvulas y prolapso de las mismas¹¹.

Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo y fatiga. El dolor torácico cuando está presente suele deberse a pericarditis, pero puede presentarse también en contexto de isquemia miocárdica por enfermedad micro o macrovascular. La afectación cardiaca se puede manifestar también como palpitaciones, mareo, síncope o muerte cardiaca súbita¹².

Como se mencionó anteriormente el diagnóstico de afectación cardiaca relacionada con

escleroderma no es sencillo, al ser necesario diferenciarlo con otras etiologías sobre todo si hay factores de riesgo cardiovascular concurrentes; sin embargo, un abordaje diagnóstico multimodal de alteraciones miocárdicas no explicadas por otras patologías suele llevar al diagnóstico¹⁰. Entre las investigaciones que son necesarias se encuentran los biomarcadores cardíacos (BNP y troponinas)^{13,14}, electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico (ECOTT), gammagrama de perfusión con talio 201 + SPECT y resonancia magnética (RM)¹⁵⁻¹⁶.

En cuanto a la identificación de HAP, las manifestaciones clínicas de esta son prácticamente indiferenciables de la afectación miocárdica primaria; sin embargo, si son clasificables con los métodos que se encuentran disponibles en la actualidad. En todos los pacientes con escleroderma se encuentra recomendada la realización de ecocardiograma al momento del diagnóstico y anualmente, en el cual se puede estimar la probabilidad de HAP mediante velocidad de regurgitación tricuspídea y datos indirectos, así como el cálculo de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) y en todo paciente que se haya detectado la probabilidad de la misma mediante métodos no invasivos, deberá realizarse cateterismo derecho^{9,17}.

Un análisis de regresión múltiple de la cohorte EUSTAR mostró que los siguientes son factores de riesgo para afectación miocárdica en ESc: edad avanzada, sexo masculino, rápida progresión del engrosamiento de la piel, ESdc, duración de la enfermedad, úlceras digitales, afectación renal y muscular simultáneas, fibrosis pulmonar e hipertensión arterial pulmonar¹⁰.

Los anticuerpos específicos de la enfermedad también ofrecen valor pronóstico. La presencia de anticuerpos anti-Scl70, anti-Ku, anti-U3RNP, anti-RNA polimerasa I, II y III, se encuentra también asociada a un mayor riesgo de afectación cardíaca primaria¹⁸.

Así mismo, se ha demostrado que los hallazgos más graves en capilaroscopia de pliegue ungueal se asocian con afectación cardiovascular en SSc y que una densidad capilar disminuida se asocia con una clase funcional menor en pacientes con HAP¹⁹.

Las anomalías estructurales de la microvasculatura son una de las características clave de la ESc, están relacionadas con el proceso fisiopatológico y pueden ser

visualizadas de manera no invasiva mediante capilaroscopia²⁰. Los capilares del pliegue ungueal anormales son parte de los criterios de clasificación ACR/EULAR 2013 para ESc, puntuándose con 2 de los 9 puntos requeridos²¹.

Fue en 1973 cuando Maricq, et al publicaron por primera vez patrones de capilaroscopia específicos en escleroderma (lento y activo), así como las modificaciones microvasculares con el frío en pacientes con fenómeno de Raynaud primario y secundario; para el año 2000 Cutolo et al, definieron 3 patrones mayores, útiles en la evaluación de la aparición y progresión de microangiopatía en escleroderma: temprano, activo y tardío²².

No obstante, fue hasta el 2019 que se publicó un consenso de los métodos de visualización y análisis de los capilares de lecho ungueal por el grupo de estudio de microcirculación en enfermedades reumatológicas de EULAR, en dónde se describió un algoritmo para identificar patrones esclerodérmicos y no esclerodérmicos de manera estandarizada, acorde a número de capilares, dimensión, morfología y presencia de hemorragias²³.

El reconocimiento de los patrones capilaroscópicos que caracterizan a los pacientes con escleroderma podría tener valor pronóstico para la detección temprana de fenómeno de Raynaud visceral, que incluye la enfermedad coronaria y de arterias pulmonares pequeñas, relacionadas con esta enfermedad²².

ANTECEDENTES

A inicios del siglo XXI se incrementaron los esfuerzos por caracterizar de una mejor manera los patrones capilaroscópicos en pacientes con SSc y determinar su asociación con actividad, progresión de la enfermedad y daño orgánico. Fue en 2004 que el grupo de trabajo de Cutolo, et al determinó en una cohorte de 241 pacientes con SSc que la duración de la enfermedad y del fenómeno de Raynaud es significativamente mayor en los pacientes con patrón capilaroscópico tardío ($p < 0.0001$ y $p < 0.001$, respectivamente)²⁴.

En el 2013 Smith V, et al evaluaron el rol de la capilaroscopia de pliegue ungueal en la predicción de daño orgánico después de una evaluación clínica de nueve sistemas acorde a la escala de gravedad de la enfermedad de Medsger; este estudio se realizó en dos cohortes diferentes con un total de 148 pacientes y ajustado a la duración de la

enfermedad, subtipo de enfermedad y medicación vasoactiva, se encontró un OR para futuro daño orgánico en ambas cohortes de 2.99/1.88 para el patrón temprano, 8.93/3.54 para el patrón activo y 26.69/6.66 para el patrón tardío, comparados con patrones capilaroscópicos normales²⁵.

En mayo 2022 se publicó el primer estudio multicéntrico/multinacional que estudió las asociaciones entre capilaroscopia de pliegue ungueal y la aparición o progresión de daño orgánico grave. Los datos se obtuvieron de un total de 334 pacientes, de los cuales 267 (76.9%) lo presentaron; en el análisis de regresión multivariado se encontró que la densidad capilar normal se asoció con menor frecuencia al desenlace principal (OR 0.77; $p < 0.001$) y a la aparición de enfermedad vascular periférica (OR 0.79; $p = 0.043$). Los patrones graves de capilaroscopia (activo/tardío) se asociaron de manera significativa con el desenlace principal (OR 2.14; $p = 0.002$) y con progresión de afectación en la piel (OR 1.70; $p = 0.049$). No se encontraron correlaciones con daños orgánicos específicos²⁶.

En el estudio realizado por Caramaschi P, et al en 103 pacientes italianos se encontró que la progresión en los patrones capilaroscópicos de activo a tardío es similar a la progresión de la gravedad de la afectación cardíaca con χ^2 para tendencia lineal = 10.53 ($p = 0.002$) y que los pacientes con patrón tardío tienen un riesgo incrementado de afectación cardíaca moderada-grave, determinada por escala de Medsger (OR 5.75, IC 95%: 2.04-16.21)²⁷.

En 2017 fueron tomados 287 pacientes de la cohorte de esclerosis sistémica de Leiden para evaluar asociaciones entre anti-ENA/capilaroscopia con parámetros cardiopulmonares, encontrando que los pacientes con anticuerpos anti-RNP positivos tenían mayor riesgo de elevación de NT-proBNP; sin embargo, cuando además presentaban patrones capilaroscópicos más graves tenían mayor riesgo de presentar NT-proBNP (OR 1.70, IC 95% 1.09-2.64) y sPAP (OR 2.33 IC 95% 1.01-5.39) elevados. Sin embargo, por el tipo de parámetros de afectación cardíaca utilizados, esta elevación podría ser secundaria a afectación pulmonar²⁸.

Por su parte, Zanatta E, et al en 2019 evaluaron en 39 pacientes con una mediana de duración de la enfermedad de 11 años, la asociación entre una escala de avascularidad de pliegue ungueal y disfunción coronaria microvascular, reportando que la escala de avascularidad en capilaroscopia se relaciona inversamente con la reserva de flujo coronario medido por ecocardiografía ($\rho = -0.750$, $p < 0.0001$). En el análisis multivariado

la escala de avascularidad se asoció de manera independiente a disfunción microvascular cardiaca²⁹.

Asimismo, se han realizado intentos de correlacionar los hallazgos de capilaroscopia con HAP. Ricciari V, et al evaluaron 12 pacientes a quienes se les realizó el diagnóstico de HAP en SSc de manera consecutiva, comparándolas con 12 pacientes con SSc sin HAP que tenían características similares. En la evaluación semicuantitativa se encontró que un score de capilaroscopia >1 se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con HAP: 92% vs 42% (p=0.03); de igual manera se encontró en mayor proporción en pacientes con HAP, un grado >1 de áreas avasculares (83% vs 17%, p=0.003) y patrones capilaroscópicos más graves (92% vs 42%, p=0.03)³⁰.

Hofstee h, et al evaluaron la densidad capilar y la dimensión de capilares en 21 controles sanos, 20 pacientes con HAP idiopática y 40 pacientes con ESc, de los cuales 19 no tenían HAP y 21 tenían HAP. La densidad capilar fue menor en pacientes con ESc-HAP que en pacientes ESc-no HAP (4.33/mm vs 6.56/mm, p=0.001), las dimensiones capilares fueron iguales y la a densidad capilar correlacionó de manera inversa con la mPAP en reposo en los pacientes con ESc-HAP (r=-0.58, p=0.039)³⁷.

Por lo anterior, es evidente que no hay reportes recientes que analicen la asociación entre la capilaroscopia de pliegue ungueal con los fenotipos de afectación cardiaca en pacientes con esclerosis sistémica, por lo cual sería conveniente estudiar esta asociación en pacientes pertenecientes a una cohorte de esclerosis sistémica de un hospital de tercer nivel.

JUSTIFICACIÓN

Las manifestaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en pacientes con escleroderma, causan importante deterioro de la clase funcional y calidad de vida y no suelen responder a inmunosupresión de la misma manera que otras manifestaciones o suelen ser detectadas de manera tardía. En ello radica la importancia de contar con predictores de aparición de la misma en sus diferentes fenotipos clínicos y grados de gravedad. Es probable que al contar con esta información se pueda identificar de manera temprana a los pacientes en riesgo de desarrollar esta afectación orgánica en sus distintas presentaciones y así otorgar atención oportuna, evitando el daño crónico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las anomalías capilares del pliegue ungueal no solo reflejan la gravedad, pronóstico y actividad de la enfermedad a nivel de daño microvascular periférico; existe evidencia en la literatura que indica que los hallazgos en capilaroscopia podrían ser predictores de desarrollo de daño orgánico; sin embargo, son pocos los estudios que correlacionan estos hallazgos con manifestaciones órgano-específicas. En nuestro conocimiento, no se ha evaluado con anterioridad la asociación entre patrones capilaroscópicos y los diferentes desenlaces de afectación cardiovascular; es de especial importancia la correlación de estos patrones con daño orgánico específico y su categorización, debido a la gran variabilidad en pacientes con escleroderma en términos clínicos y de progresión de la enfermedad.

Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre patrones capilaroscópicos del pliegue ungueal y los desenlaces cardiovasculares en pacientes con ESc?

OBJETIVOS

General

1.- Analizar la asociación entre patrones capilaroscópicos y desenlaces cardiovasculares en pacientes con ESc.

Específicos

1.- Describir las manifestaciones clínicas, de laboratorio y de imagen en pacientes con ESc.

2.- Documentar los hallazgos capilaroscópicos de los pacientes con ESc.

3.- Reportar las características de daño cardiovascular en pacientes con ESc.

4.- Determinar la asociación entre patrones capilaroscópicos y la aparición o progresión de afectación cardíaca e hipertensión pulmonar, de acuerdo a la escala de gravedad de Medsger.

5.- Determinar la asociación entre patrones capilaroscópicos y la aparición o progresión de otras afectaciones orgánicas, de acuerdo a la escala de gravedad de Medsger.

HIPÓTESIS

General

1.- Existe una asociación entre los patrones de capilaroscopia y los desenlaces cardiovasculares en pacientes con ESc.

Específicas

1.-El patrón de capilaroscopia "tardío" se asocia con mayor frecuencia a la aparición o progresión de afectación cardíaca e hipertensión pulmonar, medido por la escala de gravedad de Medsger.

2.-El patrón de capilaroscopia "tardío" se asocia con mayor frecuencia a la aparición o progresión de otras afectaciones orgánicas, medidas por la escala de gravedad de Medsger.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Cohorte, prospectivo.

Muestra: se incluyeron todos los pacientes pertenecientes a la cohorte de ESc del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, que cumplieron los criterios de selección.

Criterios de selección:

- *Criterios de inclusión:*

1.- Mayores de 18 años.

2.-Cualquier sexo.

- 3.-Diagnóstico de ESc de acuerdo a criterios de clasificación ACR/EULAR 2013.
- 4.- Participación en la cohorte de ESc del instituto .
- 5.- Capilaroscopia del pliegue ungueal.
- 6.- Evaluación de escala de gravedad de Medsger en tiempo 0 (fecha de capilaroscopia) y en la última visita.

- *Criterios de exclusión:*

- 1.- Padecimiento de otras enfermedades autoinmunes diferentes a síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y síndrome de Sjögren.
- 2.- Información incompleta en base de datos de la cohorte, expediente físico y electrónico.
- 3.- Presencia de cardiopatía congénita o isquémica, previo al diagnóstico de ESc.

Instrumentos utilizados:

-Videocapilaroscopia Optilia 200x: se realizó capilaroscopia del pliegue ungueal completo, obteniéndose 4 imágenes de 8 dedos, exceptuando el primer dedo de ambas manos.

-Instrumento de escala de gravedad de Medsger: se realizó la evaluación en el tiempo 0 (fecha de realización de capilaroscopia) y en la última visita médica.

Definición de variables:

Variables dependientes:

-Desenlaces cardiovasculares:

1.- Afectación cardíaca: presencia de una o más de las siguientes enfermedades cardíacas: falla cardíaca, arritmias, alteraciones de la conducción y/o afectación del pericardio.

2.- Falla cardíaca: falla cardíaca estadio B, C o D, acorde a la clasificación ACC/AHA/HFSA 2022³².

-Estadio B: paciente sin síntomas ni signos de falla cardíaca con evidencia de uno de los

siguientes: enfermedad cardiaca estructural, función cardiaca anormal o elevación de BNP o troponinas.

-Estadio C: paciente con síntomas o signos de falla cardiaca y/o enfermedad cardiaca estructural o función cardiaca anormal.

-Estadio D: paciente con síntomas y/o signos graves de falla cardiaca en reposo, hospitalizaciones recurrentes a pesar de tratamiento óptimo, refractariedad al tratamiento y requerimiento de terapias avanzadas como trasplante, soporte circulatorio mecánico y cuidados paliativos.

2.- Arritmias: bradiarritmias o taquiarritmias acorde a definiciones ACC/AHA/HRS 2018 y ESC 2019/ESC 2022, respectivamente^{33,34}.

3.- Alteraciones de la conducción: acorde a definiciones ACC/AHA/HRS 2018³³.

4.- Afectación de pericardio: síntomas o signos clínicos de pericarditis, hallazgos en estudios de imagen de engrosamiento, realce o acumulación de líquido en pericardio.

5.- Hipertensión arterial pulmonar: identificación de moderada-alta probabilidad de HAP mediante ecocardiografía acorde a recomendaciones BSE 2018 o diagnóstico definitivo mediante cateterismo derecho acorde a ESC/ERS 2022³⁵.

-Probabilidad moderada para HAP: velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) >2.8 y menor a 3.4 m/s o VRT ≤ 2.8 y ≥ 2 signos ecocardiográficos sugerentes de HAP.

-Probabilidad alta para HAP: VRT >3.4 m/s o VRT >2.8 y menor a 3.4 m/s y ≥ 2 signos ecocardiográficos sugerentes de HAP.

-Diagnóstico definitivo de HAP: mPAP >20 mmHg, PAWP ≤ 15 y PVR mayor a 2 WU.

-Índice de gravedad de Medsger³⁶:

1.- Dominio cardiaco.

- 0 (normal): EKG normal, FEVI >50%.
- 1 (leve): defectos de conducción en EKG; FEVI 45-49%.
- 2 (moderado): arritmia; FEVI 40-44%.
- 3 (grave): arritmias que requieren tratamiento; FEVI 30-40%.
- 4 (terminal): falla cardiaca crónica y FEVI <30%.

2.- Dominio vascular-periférico.

- 0 (normal): No FR; FR sin requerimiento de vasodilatadores.
- 1 (leve): FR con requerimiento de vasodilatadores.
- 2 (moderado): Cicatrices puntiformes digitales.
- 3 (grave): Úlceras digitales.
- 4 (terminal): Gangrena digital.

3.- Dominio piel.

- 0 (normal): mRSS 0.
- 1 (leve): mRSS 1-14.
- 2 (moderado): mRSS 15-29.
- 3 (grave): mRSS 30-39.
- 4 (terminal): mRSS >40.

4.- Dominio articulación tendón (distancia dedo-palma).

- 0 (normal): Distancia dedo-palma 0-0.9 cm.
- 1 (leve): Distancia dedo-palma 1-1.9 cm.
- 2 (moderado): Distancia dedo-palma 2-3.9 cm.
- 3 (grave): Distancia dedo-palma 4-4.9 cm.
- 4 (terminal): Distancia dedo-palma > 5 cm.

5.- Dominio músculo.

- 0 (normal): Fuerza proximal normal.
- 1 (leve): Debilidad proximal leve.
- 2 (moderado): Debilidad proximal moderada.
- 3 (grave): Debilidad proximal grave.
- 4 (terminal): Ambulación con apoyo.

6.- Dominio tracto gastrointestinal.

- 0 (normal): Esofagograma y serie intestinal normal.
- 1 (leve): Hipoperistalsis esofágica distal.
- 2 (moderado): Antibiótico para sobre crecimiento bacteriano.
- 3 (grave): Síndrome de mal absorción, pseudo obstrucción.
- 4 (terminal): Hiperalimentación.

7.- Dominio pulmón.

- 0 (normal): DLCO >80%, FVC >80%, no fibrosis, PAP <35 mmHg.
- 1 (leve): DLCO 70-79%, FVC 70-79%, fibrosis, PAP 35-49 mmHg.
- 2 (moderado): DLCO 50-69%, FVC 50-69%, fibrosis, PAP 50-64 mmHg.
- 3 (grave): DLCO <50%, FVC <50%, PAP >65 mmHg.
- 4 (terminal): Requerimiento de O₂.

Dominio riñón:

- 0 (normal): Sin historia de crisis renal, CrSr <1.3.
- 1 (leve): Historia de crisis renal, CrSr <1.5.
- 2 (moderado): Historia de crisis renal, CrSr 1.5-2.4.
- 3 (grave): Historia de crisis renal, CrSr 2.5-5.
- 4 (terminal): Historia de crisis renal, CrSr >5.

Variables independientes:

- Patrones de capilaroscopia:

1.- Análisis cualitativo.

Acorde a estadificación de capilaroscopia de Cutolo 2000²²:

- Patrón normal: sin alteraciones.
- Patrón temprano: densidad ≥ 7 capilares/mm, < 4 dilatados/gigantes/mm, <4 hemorragias/mm, arquitectura normal.
- Patrón activo: densidad 4-6 capilares/mm (baja densidad), >6 dilatados/gigantes/mm, arquitectura anormal, avascular 20-30% y +/- hemorragias.
- Patrón tardío: < 3 capilares/mm, arquitectura anormal, avascular 50-70% y pocas hemorragias y capilares gigantes.

2.- Análisis semi cuantitativo.

Acorde al consenso para el reporte de capilaroscopias del grupo PANLAR 2019³⁷:

- Capilares gigantes (>50 μm): 1: capilares gigantes en <33% del total de capilares, 2: capilares gigantes entre el 33-66% del total de capilares, 3: capilares gigantes en >66% del total de capilares.
- Áreas avasculares: 0: ausencia de áreas avasculares, 1: 1 o 2 áreas avasculares discontinuas, 2: > 2 áreas avasculares discontinuas, 3: áreas avasculares confluentes extensas.
- Arbustos: 0: ausentes, 1: <33% del total de capilares, 2: del 33-66% del total de capilares, 3: >66% del total de capilares.

3.- Análisis cuantitativo.

Acorde al consenso para el reporte de capilaroscopias del grupo PANLAR 2019³⁷:

- Densidad capilar: número de capilares/mm.
- Capilares gigantes: número absoluto de capilares gigantes y número de capilares gigantes/mm.
- Capilares dilatados: número absoluto de capilares dilatados y capilares dilatados/mm.
- Microhemorragias: número absoluto de microhemorragias y número de microhemorragias/mm.

Otras variables:

- Variables demográficas:

- Edad.
- Sexo.
- Comorbilidades.
- Tabaquismo.

-Variables clínicas:

- Tiempo de evolución de la enfermedad.
- Subtipos de LeRoy.
- Puntuación de Rodnan modificada (mRSS).
- Esclerodactilia, edema de dedos, calcinosis.

- Afectación vascular periférica: fenómeno de raynaud, historia de úlceras digitales, cicatrices puntiformes, necrosis digital.

-Variables de laboratorio:

- Anticuerpos antinucleares (ANAs).
- Anticuerpos específicos: anti-centrómero, anti-Scl70, anti-RNA pol III.

-Variables ecocardiográficas:

- Hipertrofia y dilatación del ventrículo izquierdo (VI) y ventrículo derecho (VD)
- Disfunción diastólica.
- Derrame pericárdico.
- Engrosamiento pericárdico.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).
- Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva reportando frecuencias y porcentajes para las variables nominales, así como medianas y rangos intercuartiles (RI) o medias y desviación estándar (DE) para las variables numéricas, de acuerdo a su distribución, determinada mediante la prueba de Kolmogrov-Smirnov.

Para encontrar la asociación entre los patrones y características de la capilaroscopia y las variables desenlace se realizó la prueba de Chi² o exacta de Fisher.

Se utilizó test de McNemar para evaluar la diferencia entre el porcentaje de pacientes que presentaban los diferentes tipos de afectación orgánica de acuerdo a la escala de Medsger, en la evaluación inicial (tiempo 0) y final, en cada uno de los patrones de capilaroscopia. Así mismo, se evaluó por patrón, el cambio numérico de los puntajes de Medsger por dominio mediante la prueba de Wilcoxon.

Finalmente, se llevó a cabo la correlación entre el análisis cuantitativo de la capilaroscopia y las variables desenlace numéricas, mediante prueba de Spearman.

Se consideró estadísticamente significativa una p menor a 0.05 y un intervalo de confianza al 95%.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio cumplió con las normas éticas de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008, así como por la NOM-012-SSA3-2012, la cual establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos^{38,39}.

Nuestro trabajo de investigación se consideró sin riesgo, ya que fue consultada la base de datos de la cohorte de ESc del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, así como los expedientes clínicos y los resultados de laboratorio y de gabinete, previa autorización de las autoridades del hospital, así como con la revisión tanto de los comités de ética e investigación. Asimismo, se otorgó la seguridad al paciente de que no se identificarán sus datos personales ni ningún otro dato que afecte su privacidad (artículo no.21 FVIII de la Ley general de salud), ya que los datos de identificación están concentrados en una base de datos que no será compartida y que será resguardada, así como la garantía de que no se contactó a familiar alguno o al paciente para la obtención de información. En ningún momento se violó el derecho de los pacientes de la protección de datos personales, si bien se obtuvo el nombre y el número de registro, esto sólo fue para la búsqueda de los datos clínicos, los pacientes ya habían sido atendidos como corresponde a todo paciente perteneciente al instituto.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 99 pacientes con un promedio de edad de 41.8 años al inicio de los síntomas de ESc, de los cuales el 93% son mujeres y el 74% presentan ESc con un promedio de mRSS de 7.18 al momento de la inclusión en la cohorte. Las comorbilidades que se presentaron con mayor frecuencia fueron y tabaquismo (39%), dislipidemia (18%) e hipertensión arterial sistémica (15%).

El 88% tenían una capilaroscopia anormal y el patrón que se encontró con mayor frecuencia fue el tardío (38%), seguido de los patrones temprano (34%), activo (16%) y normal (11%). Al analizar las características basales se observó que los pacientes con patrón tardío tienen una mediana de mRSS mayor [7 (4-11); $p=0.03$], en comparación con los otros patrones. Así mismo, presentan en mayor porcentaje cicatrices puntiformes [30 (78); $p=0.004$] y necrosis digital [9 (23); $p=0.031$]. (Tabla 1)

Al comparar el porcentaje de pacientes que presentaron los diferentes tipos de afectación orgánica en la evaluación inicial y final, de acuerdo a la escala de gravedad de Medsger, se encontró que al final del seguimiento hubo un mayor porcentaje de afectación vascular-periférica [17 (50) vs 24 (70); $p=0.03$] y pulmonar [8 (23) vs 18 (52); $p=0.002$] en los pacientes con patrón temprano y un mayor porcentaje de afectación cardíaca [2 (5) vs 10 (26); $p=0.008$] en los pacientes con patrón tardío. (Tabla 2, Figura 1.1 y 1.2)

Así mismo, se evaluó el cambio numérico de los puntajes de Medsger, mostrándose una progresión significativa en los dominios vascular periférico [1.12 (DE 1.25) a 1.38 (DE 1.15); $p=0.03$], articulación/tendón [1 (DE 1.07) a 1.29 (DE 1.08); $p=0.038$], pulmón [0.35 (DE 0.73) a 0.85 (DE 1.04); $p=0.003$] y corazón [0 (DE 0) a 0.5 (DE 1.13); $p=0.01$], en el patrón temprano; en los dominios articulación/tendón [0.75 (DE 0.93) a 1.38 (DE 1.3); $p=0.03$], tracto gastrointestinal [0 (DE 0) a 0.5 (DE 0.63); $p=0.01$] y pulmón [0.31 (DE 0.47) a 0.88 (DE 0.95); $p=0.03$], en el patrón activo y en los dominios pulmón [0.63 (DE 0.75) a 1.08 (DE 0.99); $p=0.001$] y corazón [0.13 (DE 0.66) a 0.61 (DE 1.2); $p=0.01$], en el patrón tardío. Ninguno de los dominios presentó un cambio numérico significativo en los pacientes con capilaroscopia normal. (Figura 2)

El 32% y 31% del total de pacientes presentaron afectación cardíaca e hipertensión arterial pulmonar, respectivamente. El 27% ($n=10$) de los pacientes con patrón tardío presentaron falla cardíaca, en comparación con el 4.8% ($n=3$) de los pacientes que no presentaron dicho patrón (OR 5.5, IC 95% 1.6-19; $p=0.004$). Además de ello, estos pacientes mostraron una tendencia a tener mayor porcentaje de afectación pericárdica y HAP. Por otro lado, ningún paciente con capilaroscopia normal desarrolló HAP, en comparación con el 35.2% ($n=31$) de los pacientes con patrones de capilaroscopia anormales ($p=0.01$). (Tabla 3.1)

De manera concordante, se encontró que la presencia de áreas avasculares [12 (18) vs 1 (3); $p=0.042$], un porcentaje de arbustos $>33\%$ [0%: 5 (9), $<33\%$: 5 (16), 33-66%: 1 (100),

>66%: 1 (100); $p=0.002$] y un número de capilares/mm menor [4.3 (3.7-5.5) vs 6.5 (4.7-7.8); $p=0.009$], se asociaron con falla cardiaca. (Tabla 3.2, 4.2, 5.2 y 5.3).

Por otro lado, los pacientes con áreas avasculares presentaron una PSAP significativamente mayor que los pacientes sin áreas avasculares [37 (20-42) vs 29 (22-37); $p=0.04$]. (Tabla 3.2) Este hallazgo es respaldado por la correlación negativa encontrada entre la densidad capilar y la PSAP ($\rho = -0.253$; $p=0.02$). (Tabla 6, Figura 4)

Asimismo, otros hallazgos de interés en cuanto a las variables ecocardiográficas, fue la presencia de disfunción diastólica en el 25% de los pacientes en el tiempo 0 y en el 34% en el último ECOTT realizado, así como la asociación entre la presencia de áreas avasculares y la presencia de disfunción diastólica [29 (63) vs 5 (31); $p=0.04$] y la observación de que ningún paciente con patrón de capilaroscopia normal presentó dicho hallazgo ecocardiográfico en comparación con los pacientes con patrones anormales (0% vs 33%; $p=0.037$). (Tabla 3.2)

Finalmente, se encontró que 7 pacientes fallecieron durante el seguimiento y que en 3 de ellos se documentó una etiología cardiaca.

DISCUSIÓN

En cuanto a las características demográficas, se encontró una proporción mayor de mujeres, característica basal común en otras poblaciones de estudio²⁵⁻²⁹. La mediana de edad al primer síntoma no Raynaud fue de 41.8 años (RI 34-51), siendo mayor a lo observado con anterioridad, ya que en la mayoría de los estudios no superan los 40 años; un ejemplo de ello, es la cohorte EUSTAR, en la que se reportó un promedio de edad de 39 ± 12.5 años al comienzo de la enfermedad y de 42.8 ± 12.1 al momento del diagnóstico⁴⁰.

El porcentaje de pacientes con hipertensión arterial sistémica (15%) es menor al observado en estudios previos; en 2018 Panopoulos P, et al describieron la presencia de dicha comorbilidad en el 32% de su grupo de estudio⁴¹, similar a lo reportado en 2019 por Thabet C, et al, quienes observaron que el 38% de sus pacientes presentaban dicha comorbilidad⁴². Por otro lado, la cantidad de pacientes que presentan diabetes (6%) y dislipidemia (18%), es similar a lo reportado previamente⁴¹.

Así mismo, encontramos que el 39% de los pacientes fuman o han fumado; ya con anterioridad se habían reportado proporciones altas de tabaquismo en pacientes con ESc. En el 2011 y en el 2018, se publicó que el 43% y el 34% de la cohorte GENISOS y EUSTAR tenían historia de tabaquismo^{43,44}. A pesar de que este hábito tiene efectos vasoconstrictores, se asocia a una mayor exposición a radicales libres y que junto con otros efectos inflamatorios puede exacerbar los síntomas de ESc, no ha mostrado ser un factor de riesgo contundente para el desarrollo de la enfermedad ni para la aparición o progresión de afectación orgánica, siendo aún contradictorio^{45,46}. Sin embargo, sí puede contribuir en la modificación de las características vasculares del pliegue ungueal⁴⁷.

Las características clínicas y de laboratorio observadas no difieren de lo ya mostrado en la literatura, habiéndose encontrado una mayor afectación vascular periférica y de la piel en los pacientes con patrón de capilaroscopia tardío²⁶. En el estudio publicado por Erdem D, et al en el 2022 en el que evalúan la relación de la capilaroscopia y las características clínicas en pacientes con ESc, se observó que los pacientes con patrón tardío, presentan un porcentaje mayor de historia de úlceras digitales y de ESdc⁴⁸.

En nuestro estudio, el patrón que se presentó con mayor frecuencia fue el tardío, a diferencia de lo reportado por Vanhaecke A, et al, Caramaschi P, et al y Erdem D, et al, quienes encontraron una cantidad mayor de pacientes con patrón activo^{26,27,48}. Este resultado probablemente se deba al largo tiempo de evolución de la enfermedad al momento de la inclusión en la cohorte y la realización de capilaroscopia.

En lo que respecta a las variables principales, los porcentajes de pacientes con afectación cardíaca (32%) y HAP (31%) son notablemente mayores a los reportados por Medsger (15%) y Lambova (12%), respectivamente^{5,9}. Llama la atención que resultados parecidos a los nuestros ya se habían descrito en poblaciones latino americanas. Ferreira J, et al, encontraron en un grupo de pacientes colombianos con el diagnóstico de ESc, que el 25% de ellos presentaban HAP⁴⁹. Asimismo, Rivas D, et al caracterizaron a pacientes venezolanos, observando que el 38% presentaban dicha afectación orgánica⁵⁰. En cuanto a la afectación cardíaca, no hay datos publicados en pacientes hispanos.

El patrón de capilaroscopia tardío, las áreas avasculares, un mayor porcentaje de arbustos y una menor densidad capilar se asociaron con falla cardíaca, hallazgo que no se había reportado con anterioridad. En 2022 Vanhaecke A, et al, publicaron un análisis de los datos de 336 pacientes de la cohorte EUSTAR, en dónde utilizaron únicamente la falla

cardiaca con FEVI reducida como determinante de afectación cardiaca, encontrándose solamente en el 0.6%, sin asociarse a ningún patrón de capilaroscopia.

De la misma manera, realizaron una evaluación cuantitativa de la capilaroscopia, encontrando que una densidad capilar disminuida se asoció con aparición de afectación orgánica y que las microhemorragias, características del patrón activo, se asociaron con menor aparición de HAP²⁶. En nuestro trabajo de investigación observamos que los pacientes con afectación cardiaca tienen una mediana significativamente menor de capilares gigantes y de microhemorragias y que los pacientes con falla cardiaca tienen un menor número de capilares dilatados/mm. Todo esto en contraste con lo descrito en la literatura, en donde las microhemorragias y en menor medida los capilares gigantes, se encuentran estrechamente relacionados con actividad de la enfermedad acorde al índice del Grupo de Estudio de Escleroderma Europeo (EScSG)^{51,52}. Sin embargo, nunca se ha determinado la asociación de estos ni de los capilares dilatados con afectación orgánica específica. Se necesitan futuros estudios para dilucidar el rol de estas características en la afectación cardiaca y HAP.

Los patrones temprano y tardío se asocian con un cambio numérico significativo de los dominios pulmonar y cardiaco en la escala de Medsger; sin embargo, únicamente los pacientes con patrón tardío, presentaron un porcentaje significativamente mayor de afectación del dominio cardiaco en la última visita; similar a la asociación de los patrones graves (activo y tardío) con la afectación cardiaca y pulmonar, encontrada por Caramaschi P y colaboradores. No obstante, en su trabajo de investigación no se dió seguimiento a través del tiempo²⁷.

Al igual que en los estudios de Hofstee H, et al y Riccieri V, et al, encontramos una correlación negativa entre densidad capilar e indicadores de HAP^{37,30}. Esto aunado a una mediana de PSAP significativamente mayor en pacientes con áreas avasculares, indica que los pacientes con HAP presentan hallazgos de capilaroscopia característicos del patrón tardío, a pesar de que esta no se haya encontrado en mayor proporción en los pacientes clasificados con dicho patrón.

Hasta la actualidad no se conoce con certeza la etiología de la disfunción diastólica del VI en los pacientes con ESc; esta podría deberse a la fibrosis cardiaca parcheada secundaria a isquemia intermitente y al daño por inflamación persistente, característico de la enfermedad⁵³; sin embargo, el estudio de Saito, et al, indicó que esta podría verse

afectada por disfunción del VD y alteraciones en la hemodinamia pulmonar, reflejando un fenómeno de interdependencia ventricular⁵⁴. En nuestro estudio observamos un porcentaje de disfunción diastólica de 33%, similar al 34% reportado por Ciurzynski, et al⁵⁵; no obstante, en otras cohortes se ha encontrado en un porcentaje sustancialmente menor (18-21%)⁵⁶⁻⁵⁷. Entre los factores de riesgo documentados con anterioridad, se encuentran la edad avanzada, obesidad, el largo tiempo de evolución, la presencia de telangiectasias y la historia de crisis renal⁵⁶⁻⁵⁷, por lo que resulta interesante la asociación encontrada por primera vez de avascularidad y patrones de capilaroscopia anormales con dicha manifestación cardiaca.

Entre las fortalezas de este estudio se encuentran su naturaleza prospectiva, la exclusión de pacientes con afectación cardiaca previa al tiempo 0 y la atribución de las manifestaciones cardiacas a la enfermedad reumatológica.

Empero, también presenta limitaciones importantes, tales como el largo tiempo de evolución de la enfermedad al momento de la inclusión a la cohorte y la realización de la capilaroscopia; así como la disparidad en el tiempo de seguimiento entre cada paciente. Así mismo, no se excluyeron comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes y tabaquismo, que pudieron condicionar alteraciones en la capilaroscopia no atribuibles a la enfermedad reumatológica.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio revela que el patrón de capilaroscopia tardío, la presencia de áreas avasculares, un porcentaje >33% de arbustos y una densidad capilar disminuida, se asocian a falla cardíaca y los patrones temprano y tardío a progresión de las afectaciones cardíaca y pulmonar, evaluadas por escala de gravedad de Medsger.

Este estudio proporciona evidencia que sugiere que la capilaroscopia del pliegue ungueal podría ser una herramienta útil para predecir diferentes desenlaces y su pronóstico.

TABLAS Y FIGURAS DE RESULTADOS

Tabla 1. Características basales de la población de estudio (n=99).

Variable	Normal n=11, (%)	Temprano n=34 (%)	Activo n=16 (%)	Tardío n=38 (%)	p
<u>Características demográficas</u>					
Edad al primer síntoma, años, mediana (RI)	39 (23-50)	43 (36-53)	44 (36-56)	38 (26-50)	0.3
Mujeres	11 (100)	32 (94)	15 (93)	35 (92)	0.8
<u>Comorbilidades</u>					
Diabetes	1 (9)	1 (2.9)	1 (6.2)	3 (7.8)	0.8
Hipertensión	1 (9)	5 (14.7)	1 (6.2)	8 (21)	0.5
Dislipidemia	2 (18)	7 (20)	2 (12)	7 (18)	0.9
Obesidad	0 (0)	5 (14)	0 (0)	2 (5.2)	0.15
Tabaquismo	7 (63)	9 (26)	7 (43)	16 (42)	0.14
<u>Características clínicas</u>					
Subtipo de LeRoy					
EScl	11 (100)	26 (76)	13 (81)	24 (63)	0.8
EScd	0 (0)	8 (23)	3 (18)	14 (36)	0.06
Rodnan, mediana (RI)	2 (2-6)	4 (2-9)	4 (2-7)	7 (4-11)	0.03
Esclerodactilia	7	27	12	36	0.055
Fenómeno de raynaud	10 (90)	32 (94)	14 (87)	36 (94)	0.79
Cicatrices puntiformes	3 (27)	17 (50)	7 (43)	30 (78)	0.004
Necrosis digital	0 (0)	3 (8)	0 (0)	9 (23)	0.031
Edema de dedos	5 (45)	17 (50)	10 (62)	24 (63)	0.56
Calcinosis	1 (9)	6 (17)	4 (25)	11 (28)	0.46
Anticuerpos específicos de ES					
ANAs +	11 (100)	34 (100)	16 (100)	38 (100)	1.0
ACA	5 (45)	23 (67)	8 (50)	17 (44)	0.09
Anti Scl-70	4 (36)	9 (26)	9 (56)	16 (42)	0.20
RNA pol III	0 (0)	1 (2.9)	2 (12.5)	0 (0)	0.012
<u>Hallazgos de laboratorio, mediana (RI)</u>					
VSG mm/h	3 (2-10)	8 (2-20)	10 (5-13)	8 (5-20)	0.19
PCR-US (mg/dL)	0.2 (0.08-1.4)	0.22 (0.1-0.7)	0.26 (0.1-0.5)	0.51 (0.17-1.1)	0.51
Troponina T-US (pg/mL)	2.3 (2.3-2.3)	2.3 (0.02-2.4)	1.1 (0.01-2.9)	3.5 (0.61-10.2)	0.27
BNP (pg/mL)	20 (18-49)	38 (22-88)	34 (24-74)	52 (16-153)	0.51

Los datos son expresados como número (porcentaje) o mediana (rango intercuartil). Análisis estadístico: se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar las variables nominales y la prueba U de Mann-Whitney para analizar las variables numéricas. ANAs: anticuerpos antinucleares, ACA: anticuerpos anti centrómero, PCR-US: proteína C reactiva ultra sensible, VSG: velocidad de sedimentación globular, BNP: Péptido natriurético tipo B.

Tabla 2. Pacientes con afectación orgánica en la evaluación inicial y final de acuerdo a la escala de Medsger dicotómica (n=99).

Variable	Normal, n=11, (%)			Temprano, n=34 (%)			Activo, n=16 (%)			Tardío, n=38 (%)		
	Inicial	Final	<i>p</i>	Inicial	Final	<i>p</i>	Inicial	Final	<i>p</i>	Inicial	Final	<i>p</i>
Vascular-Periférico	5 (45)	5 (45)	1.0	17 (50)	24 (70)	0.03	8 (50)	10 (62)	0.62	31 (81)	34 (89)	0.37
Piel	9 (81)	8 (72)	1.0	32 (94)	30 (88)	1.0	15 (93)	16 (100)	0.92	38 (100)	38 (100)	1.0
Dedo-Palma	4 (36)	5 (45)	0.91	18 (52)	23 (67)	0.06 3	8 (50)	11 (68)	0.25	35 (92)	35 (92)	1.0
Músculo	2 (18)	0 (0)	1.0	3 (9)	0 (0)	1.0	0 (0)	0 (0)	1.0	2 (5)	0 (0)	1.0
Gastro intestinal	3 (27)	3 (27)	1.0	2 (6)	2 (6)	1.0	0 (0)	7 (43)	0.12	6 (16)	10 (26)	0.21
Pulmón	3 (27)	4 (36)	0.86	8 (23)	18 (52)	0.00 2	5 (31)	10 (62)	0.063	20 (53)	25 (66)	0.063
Corazón	1 (9)	1 (9)	1.0	0 (0)	8 (23)	0.62	0 (0)	1 (6)	0.94	2 (5)	10 (26)	0.008
Riñón	0 (0)	0 (0)	1.0	0 (0)	0 (0)	1.0	0 (0)	1 (6)	0.96	0 (0)	2 (5)	0.88

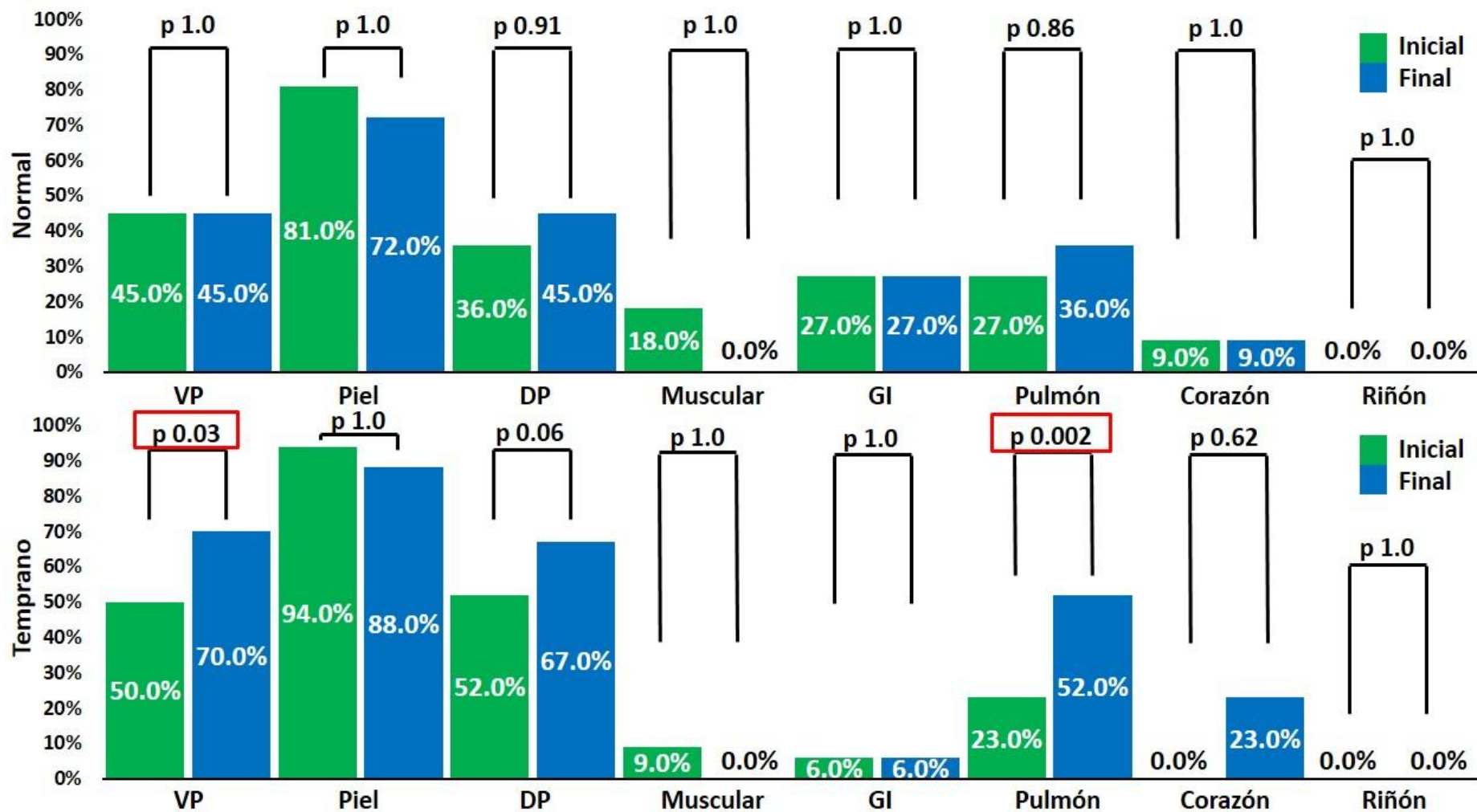


Figura 1.1. Histograma. Porcentaje de pacientes con afectación orgánica en la evaluación inicial y final de acuerdo a la escala de Medsger. Análisis estadístico: McNemar. VP: vascular-periférico, DP: dedo-palma, GI: gastrointestinal.

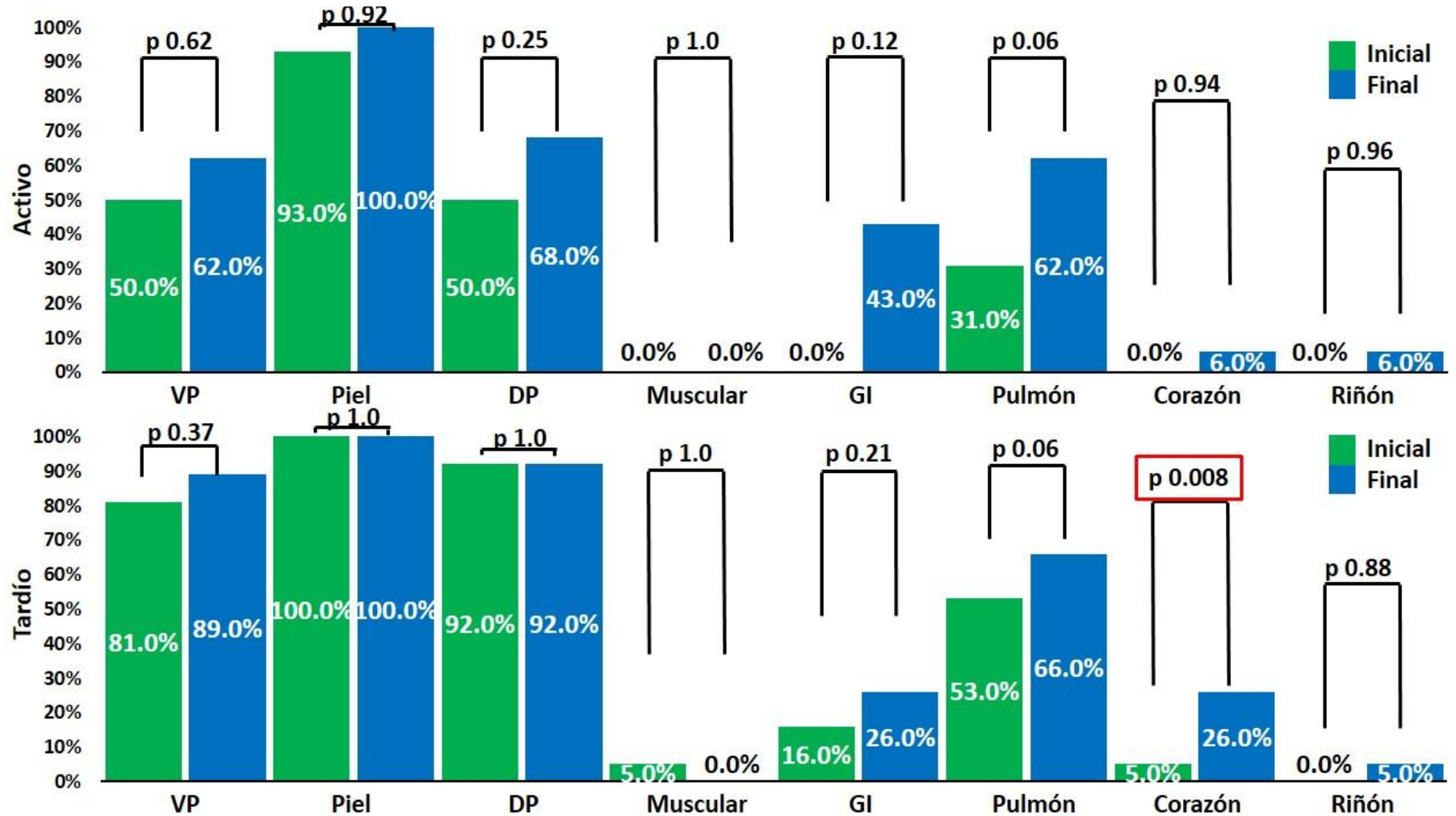


Figura 1.2. Histograma. Porcentaje de pacientes con afectación orgánica en la evaluación inicial y final de acuerdo a la escala de Medsger. Análisis estadístico: McNemar. VP: vascular-periférico, DP: dedo-palma, GI: gastrointestinal.

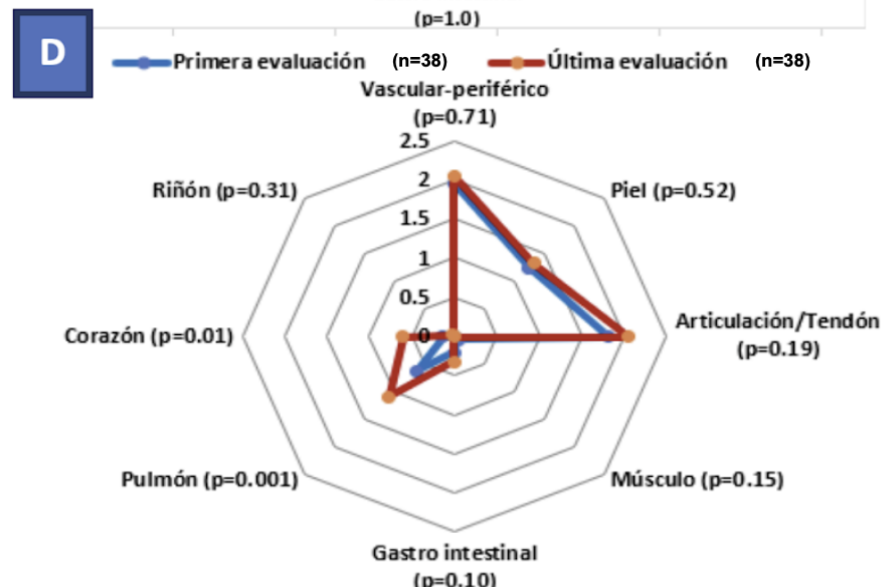
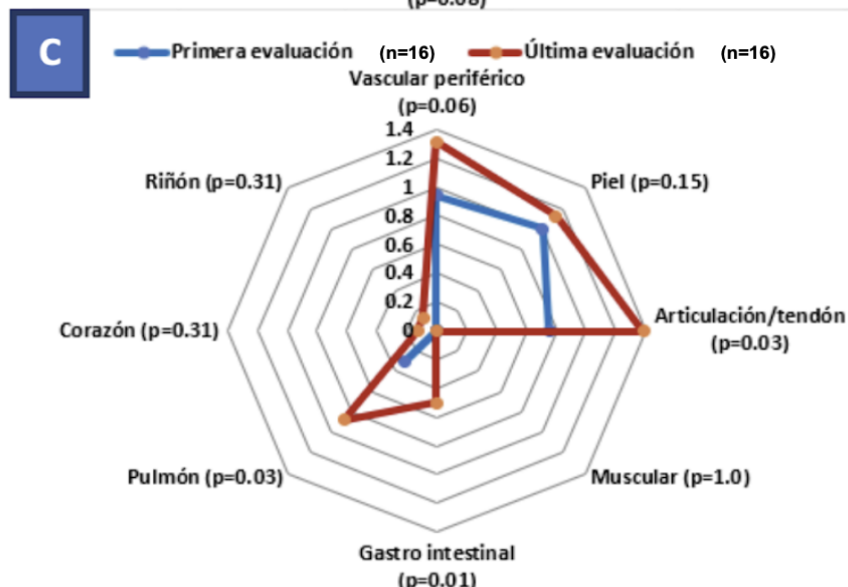
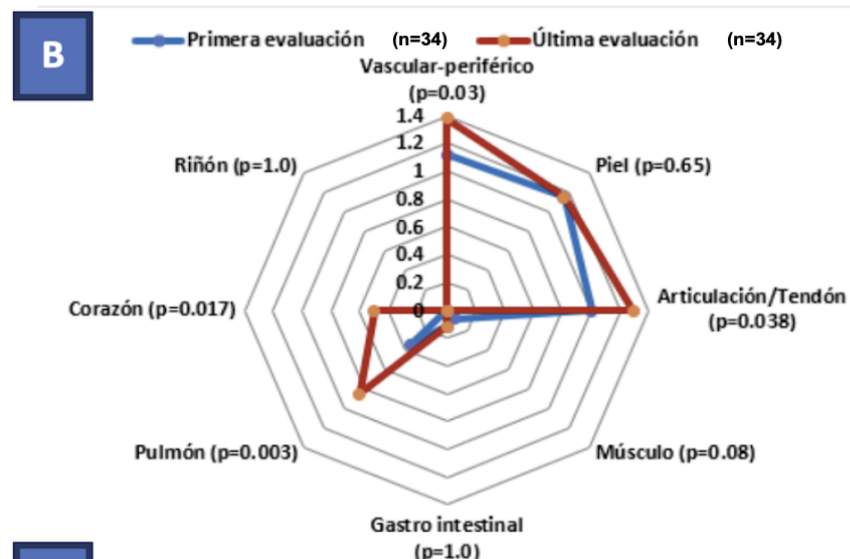
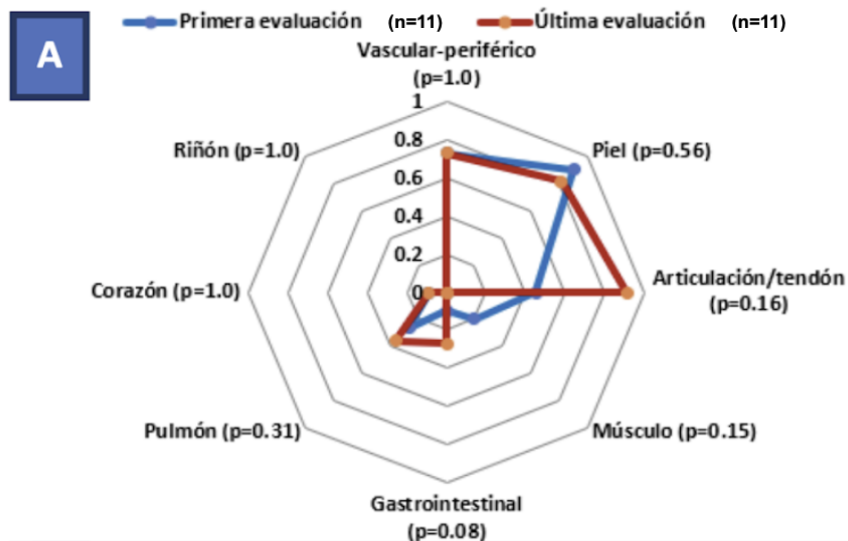


Figura 2. Gráfica radial. Cambio numérico de los dominios de afectación orgánica de la escala de Medsger. Análisis estadístico: Wilcoxon. A: patrón normal, B: patrón temprano, C: patrón activo, D: patrón tardío.

Tabla 3.1 Asociación entre análisis cualitativo de capilaroscopia y desenlaces cardiovasculares.

Variable	Normal n=11, (%)	p	Temprano n=34 (%)	p	Activo n=16 (%)	p	Tardío n=38 (%)	p
Afectación cardiaca	3 (27)	1.0	9 (26)	0.49	4 (25)	0.57	16 (42)	0.19
Falla cardiaca	0 (0)	0.35	2 (6)	0.20	1 (6)	0.68	10 (27)	0.004
Arritmia	0 (0)	1.0	2 (6)	1.0	1 (6)	1.0	4 (11)	0.41
Afectación pericárdica	0 (0)	1.0	0 (0)	0.54	0 (0)	1.0	3 (8)	0.050
Alteraciones de la conducción	1 (9)	0.57	3 (9)	0.68	0 (0)	0.59	3 (8)	1.0
HAP	0 (0)	0.01	10 (29)	0.82	5 (31)	1.0	16 (43)	0.07
<u>Hallazgos ecocardiográficos</u>	n=4		n=21		n=9		n=27	
Hipertrofia del VI	0 (0)	0.11	9 (43)	0.59	6 (67)	0.47	15 (56)	0.60
Dilatación del VI	0 (0)	1.0	0 (0)	1.0	0 (0)	1.0	0 (0)	1.0
Disfunción diastólica	0 (0)	0.037	11 (52)	0.79	4 (44)	0.71	18 (67)	0.12
Dilatación del VD	0 (0)	1.0	2 (9)	0.59	0 (0)	1.0	2 (7)	1.0
Hipertrofia del VD	0 (0)	1.0	3 (14)	0.68	0 (0)	0.58	4 (15)	0.68
Derrame pericárdico	0 (0)	1.0	1 (5)	0.65	0 (0)	1.0	4 (15)	0.15
Engrosamiento pericárdico	0 (0)	1.0	0 (0)	1.0	0 (0)	1.0	0 (0)	1.0
FEVI, mediana (RI)	65 (56-68)	0.48	62 (60-64)	0.51	69 (62-70)	0.008	61 (60-64)	0.07
PSAP, mediana (RI)	26 (19-29)	0.020	34 (29-40)	0.79	35 (25-48)	0.87	37 (28-44)	0.33

HAP: hipertensión arterial pulmonar, VI: ventrículo izquierdo, VD: ventrículo derecho, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar.

Tabla 3.2 Asociación entre análisis cualitativo de capilaroscopia y desenlaces cardiovasculares.

Variable	Densidad capilar		<i>p</i>	Áreas avasculares		<i>p</i>
	Normal n=37,%	Disminuida n=62,%		Presentes n=68	Ausentes n=31	
Afectación cardiaca	9 (24)	23 (37)	0.26	24 (35)	8 (26)	0.48
Falla cardiaca	2 (5)	11 (18)	0.12	12 (18)	1 (3)	0.042
Arritmia	2 (5)	5 (8)	0.70	5 (7)	2 (6)	1.0
Afectación pericárdica	0 (0)	3 (5)	0.29	3 (4)	0 (0)	0.55
Alteraciones de la conducción	3 (8)	4 (7)	1.0	3 (4)	4 (13)	0.20
HAP	9 (24)	22 (36)	0.27	25 (36)	6 (19)	0.10
<u>Hallazgos ecocardiográficos</u>	n=20	n=42		n=45	n=16	
Hipertrofia del VI	7 (35)	24 (57)	0.17	26 (57)	5 (31)	0.14
Dilatación del VI	0 (0)	0 (0)	1.0	0 (0)	0 (0)	1.0
Disfunción diastólica	9 (45)	25 (60)	0.41	29 (63)	5 (31)	0.04
Dilatación del VD	2 (10)	2 (5)	0.48	4 (9)	0 (0)	0.56
Hipertrofia del VD	2 (10)	5 (12)	1.0	5 (11)	2 (12)	1.0
Derrame pericárdico	1 (5)	4 (10)	1.0	4 (9)	1 (6)	1.0
Engrosamiento pericárdico	0 (0)	0 (0)	1.0	0 (0)	0 (0)	1.0
FEVI, mediana (RI)	62 (60-65)	62 (60-66)	0.74	62 (60-66)	62 (60-65)	0.94
PSAP, mediana (RI)	32 (28-39)	36 (27-42)	0.47	37 (28-42)	29 (22-37)	0.04

HAP: Hipertensión arterial pulmonar, VI: ventrículo izquierdo, VD: ventrículo derecho, FEVI: fracción de eyección del VI, PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar

Tabla 4.1 Asociación entre análisis semi cuantitativo de capilaroscopia y desenlaces cardiovasculares.

Variable	Capilares gigantes			p
	<33%, n=96 (%)	33-66%, n=2 (%)	>66%, n=1 (%)	
Afectación cardiaca	32 (33)	0 (0)	0 (0)	0.47
Falla cardiaca	12 (12)	0 (0)	1 (100)	0.031
Arritmia	7 (7)	0 (0)	0 (0)	0.88
Afectación pericárdica	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0.95
Alteraciones de la conducción	7 (7)	0 (0)	0 (0)	0.88
HAP	29 (30)	1 (50)	1 (100)	0.27
<u>Hallazgos ecocardiográficos</u>	n=60	n=1	n=1	
Hipertrofia del VI	29 (48)	1 (100)	1 (100)	0.35
Dilatación del VI	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0
Disfunción diastólica	32 (53)	1 (100)	1 (100)	0.47
Dilatación del VD	4 (7)	0 (0)	0 (0)	0.93
Hipertrofia del VD	7 (12)	0 (0)	0 (0)	0.87
Derrame pericárdico	5 (8)	0 (0)	0 (0)	0.91
Engrosamiento pericárdico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0
FEVI, mediana (RI)	62 (60-66)	66	57	0.29
PSAP, mediana (RI)	33 (28-40)	52	40	0.32

HAP: Hipertensión arterial pulmonar, VI: ventrículo izquierdo, VD: ventrículo derecho, FEVI: fracción de eyección del VI, PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar

Tabla 4.2 Asociación entre análisis semi cuantitativo de capilaroscopia y desenlaces cardiovasculares.

Variable	Áreas avasculares					Arbustos				
	0 n=32	1-2 n=21	>2 n=18	Extensas n=28	<i>p</i>	0 n=65	<33% n=31	33-66% n=1	>66% n=2	<i>p</i>
Afectación cardiaca	8 (25)	5 (24)	7 (39)	12 (43)	0.35	24 (36)	7 (23)	0 (0)	1 (100)	0.22
Falla cardiaca	1 (3)	3 (14)	3 (17)	6 (21)	0.19	5 (9)	5 (16)	1 (100)	2 (100)	0.002
Arritmia	2 (6)	1 (5)	0 (0)	4 (14)	0.28	4 (6)	3 (10)	0 (0)	0 (0)	0.90
Afectación pericárdica	0 (0)	0 (0)	1 (6)	2 (7)	0.30	0 (0)	3 (10)	0 (0)	0 (0)	0.079
Alteraciones de la conducción	4 (13)	2 (10)	0 (0)	1 (4)	0.31	7 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.28
HAP	6 (19)	8 (38)	7 (39)	10 (36)	0.31	16 (24)	14 (45)	1 (100)	0 (0)	0.074
<u>Hallazgos ecocardiográficos</u>	n=16	n=13	n=13	n=20		n=41	n=20	n=1	n=0	
Hipertrofia del VI	5 (31)	5 (40)	9 (69)	12 (60)	0.12	22 (54)	9 (45)	0 (0)		0.49
Dilatación del VI	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Disfunción diastólica	5 (31)	7 (54)	10 (77)	12 (60)	0.09	23 (56)	11 (55)	0 (0)		0.53
Dilatación del VD	0 (0)	1 (8)	1 (7)	2 (10)	0.66	3 (7)	1 (5)	0 (0)		0.91
Hipertrofia del VD	2 (13)	2 (15)	0 (0)	3 (15)	0.53	4 (10)	2 (10)	1 (100)		0.018
Derrame pericárdico	1 (6)	1 (8)	2 (15)	1 (5)	0.73	1 (2)	3 (15)	1 (100)		0.001
Engrosamiento pericárdico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0	0 (0)	0 (0)	(0)		1.0
FEVI, mediana (RI)	62 (60-65)	62 (58-66)	62 (58-69)	62 (60-65)	0.99	62 (60-66)	62 (60-65)	60		0.57
PSAP, mediana (RI)	29 (22-37)	39 (30-42)	37 (28-62)	35 (28-41)	0.28	32 (25-39)	39 (39-50)	61		0.023

HAP: Hipertensión arterial pulmonar, VI: ventrículo izquierdo, VD: ventrículo derecho, FEVI: fracción de eyección del VI, PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar

Tabla 5.1 Asociación entre análisis cuantitativo de capilaroscopia y desenlaces cardiovasculares.

Variable	No. de capilares gigantes Mediana (RI)	p	No. de micro hemorragias Mediana (RI)	p
Afectación cardíaca				
Si	2 (0-5)	0.03	1 (0-4)	0.04
No	4 (0-13)		3 (0-14)	
Falla cardíaca				
Si	2 (0-5)	0.32	3 (0-4)	0.31
No	3 (0-13)		2 (0-10)	
Arritmia				
Si	0	0.64	2 (0-8)	0.81
No	2 (2-11)		3 (0-10)	
Afectación pericárdica				
Si	0	0.19	0	0.17
No	2 (0-12)		3 (0-10)	
Alteraciones de la conducción				
Si	1 (0-5)	0.50	4 (0-10)	0.87
No	3 (0-12)		2 (0-10)	
HAP				
Si	4 (1-13)	0.06	5 (0-9)	0.38
No	2 (0-8)		2 (0-11)	
Hallazgos ecocardiográficos				
n=62				
Hipertrofia del VI				
Si	4 (1-13)	0.23	3 (0-10)	0.37
No	2 (0-10)		2 (0-7)	
Dilatación del VD				
Si	0 (0)	0.84	0 (0)	0.92
No	3 (0-12)		2 (0-8)	
Disfunción diastólica				
Si	2 (0-10)	0.35	2 (0-7)	0.16
No	5.5 (0-15)		4 (0-10)	
Dilatación del VD				
Si	2 (1-4)	0.60	2 (0.2-15)	0.92
No	4 (0-13)		2 (0-8)	
Hipertrofia del VD				
Si	4 (0-10)	0.93	1 (0-9)	0.82
No	3 (0-13)		2 (0-8)	
Derrame pericárdico				
Si	2 (0-5)	0.29	0 (0-6)	0.31
No	4 (0-13)		2 (0-9)	
Engrosamiento pericárdico				
Si	0 (0)	0.92	0 (0)	0.97
No	3 (0-12)		2 (0-8)	

Tabla 5.2 Asociación entre análisis cuantitativo de capilaroscopia y desenlaces cardiovasculares.

Variable	No. de capilares/mm Mediana (RI)	p	No. de capilares dilatados/mm Mediana (RI)	p
Afectación cardiaca				
Si	5.1 (4.2-7.7)	0.25	0.27 (0.07-0.6)	0.02
No	6.5 (4.7-7.8)		0.5 (0.2-0.9)	
Falla cardiaca				
Si	4.3 (3.7-5.5)	0.009	0.2 (0.08-0.4)	0.03
No	6.5 (4.7-7.8)		0.47 (0.2-0.9)	
Arritmia				
Si	4.8 (3.5-7)	0.22	0	0.16
No	6.3 (4.7.7)		0.45 (0.2-0.9)	
Alteraciones de la conducción				
Si	6.6 (5.2-8.2)	0.45	0.4 (0.0-0.9)	0.81
No	6.0 (4.4-7.6)		0.4 (0.1-0.9)	
HAP				
Si	5.6 (3.9-7.0)	0.12	0.5 (0.2-0.9)	0.28
No	6.5 (4.7-7.8)		0.4 (0.1-0.9)	
Hallazgos ecocardiográficos				
	n=62		n=62	
Hipertrofia del VI				
Si	5 (3.8-6.)	0.086	0.5 (0.1-1.1)	0.38
No	6.5 (4.6-7.8)		0.3 (0.14-0.72)	
Dilatación del VI				
Si	0 (0)	0.93	0 (0)	0.97
No	5.8 (4.2-7.3)		0.4 (0.1-0.9)	
Disfunción diastólica				
Si	5.1 (3.8-7.0)	0.08	0.2 (0.18-0.74)	0.33
No	6.6 (4.7-7.6)		0.5 (0.14-1.0)	
Dilatación del VD				
Si	6.8 (3.5-8.4)	0.62	0.5 (0.16-2.6)	0.68
No	5.8 (4.2-7.2)		0.4 (0.18-0.96)	
Hipertrofia del VD				
Si	6.2 (2.9-7.0)	0.89	0.3 (0.2-1.3)	0.94
No	5.8 (4.2-7.3)		0.4 (0.16-0.96)	
Derrame pericárdico				
Si	5.3 (3.4-6.3)	0.32	0.2 (0.1-0.4)	0.26
No	5.9 (4.2-7.4)		0.4 (0.17-0.99)	
Engrosamiento pericárdico				
Si	0 (0)	0.87	0 (0)	0.78
No	5.8 (4.2-7.3)		0.4 (0.18-0.96)	

Tabla 5.3 Asociación entre análisis cuantitativo de capilaroscopia y desenlaces cardiovasculares.

Variable	No. de capilares gigantes/mm Mediana (RI)	<i>p</i>	No. de micro hemorragias/mm Mediana (RI)	<i>p</i>
Afectación cardíaca				
Si	0.06 (0.0-0.1)	0.03	0.03 (0.0-0.1)	0.11
No	0.12 (0.0-0.5)		0.1 (0.0-0.3)	
Falla cardíaca				
Si	0.06 (0.0-0.18)	0.31	0.01 (0.0-0.15)	0.43
No	0.1 (0.0-0.4)		0.06 (0.8-0.3)	
Arritmia				
Si	0	0.66	0.06 (0.0-0.32)	0.86
No	0.09 (0.0-0.38)		0.06 (0.0-0.31)	
Alteraciones de la conducción				
Si	0.08 (0.0-0.15)	0.59	0.15 (0.0-0.41)	0.96
No	0.09 (0.0-0.4)		0.06 (0.0-0.3)	
HAP				
Si	0.12 (0.04-0.4)	0.10	0.11 (0.0-0.3)	0.36
No	0.06 (0.0-0.3)		0.06 (0.0-0.3)	
Hallazgos ecocardiográficos				
	n=62		n=62	
Hipertrofia del VI				
Si	0.16 (0.06-0.4)	0.18	0.1 (0.0-0.3)	0.19
No	0.04 (0.0-0.4)		0.06 (0.0-0.2)	
Dilatación del VI				
Si	0 (0)	0.72	0 (0)	0.74
No	0.1 (0.0-0.4)		0.06 (0.0-0.2)	
Disfunción diastólica				
Si	0.06 (0.0-0.3)	0.31	0.04 (0.0-0.2)	0.21
No	0.18 (0.0-0.5)		0.09 (0.0-0.4)	
Dilatación del VD				
Si	0.06 (0.03-1.0)	0.49	0.06 (0.007-0.4)	0.94
No	0.12 (0.0-0.4)		0.06 (0.0-0.2)	
Hipertrofia del VD				
Si	0.12 (0.0-0.3)	0.98	0.03 (0.0-0.3)	0.82
No	0.1 (0.0-0.4)		0.07 (0.0-0.4)	
Derrame pericárdico				
Si	0.07 (0.0-0.19)	0.31	0 (0-0.23)	0.32
No	0.12 (0.0-0.4)		0.07 (0.0-0.29)	
Engrosamiento pericárdico				
Si	0 (0)	1.0	0 (0)	1.0
No	0.1 (0.0-0.4)		0.06 (0.0-0.29)	

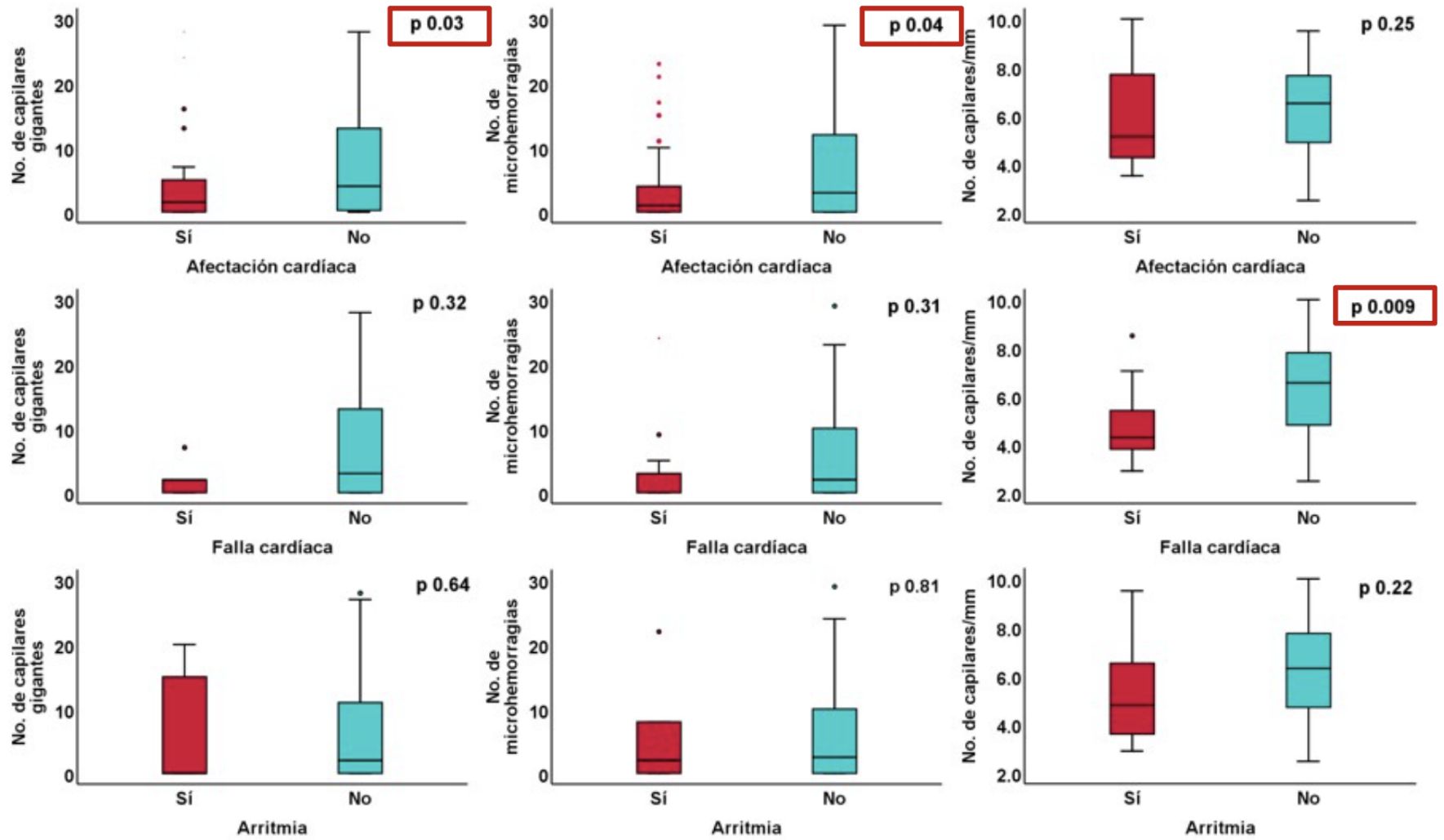


Figura 3.1. Cajas y bigotes. Asociación entre análisis cuantitativo de capilaroscopia y desenlaces cardiovasculares. Análisis estadístico: U de Mann Whitney.

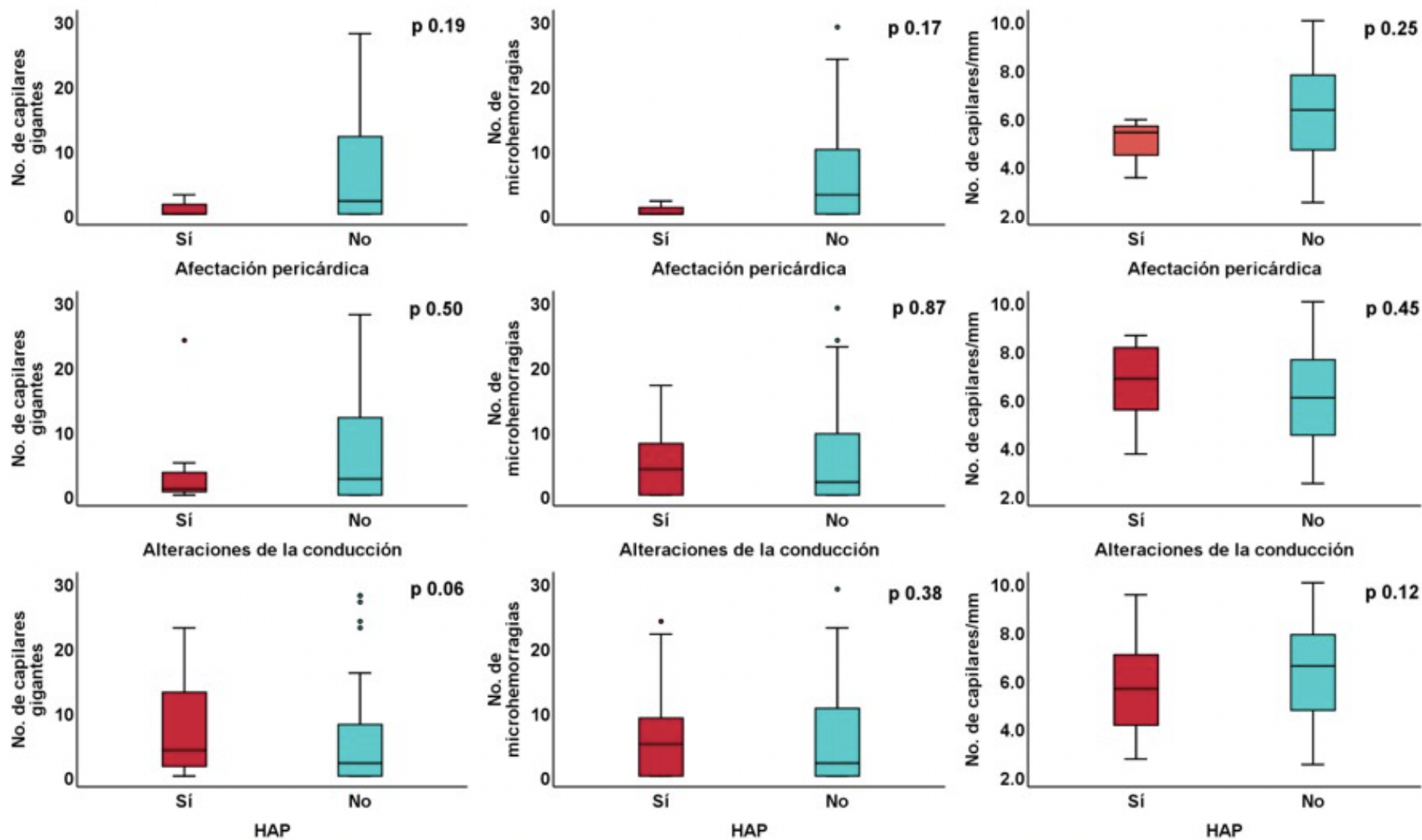


Figura 3.2. Cajas y bigotes. Asociación entre análisis cuantitativo de capilaroscopia y desenlaces cardiovasculares. Análisis estadístico: U de Mann Whitney. HAP: hipertensión arterial pulmonar.

Tabla 6. Correlación entre análisis cuantitativo de capilaroscopia y variables ecocardiográficas.

Variable	Densidad capilar (capilares/mm)		Micro hemorragias/mm		Capilares dilatados/mm		Capilares gigantes/mm	
	Rho	ρ	Rho	ρ	Rho	ρ	Rho	ρ
FEVI	-0.152	0.16	-0.106	0.33	-0.225	0.03	-0.84	0.44
TAPSE	0.032	0.77	0.183	0.094	0.248	0.02	0.341	0.001
PSAP	-0.253	0.02	-0.055	0.62	-0.53	0.63	0.063	0.56

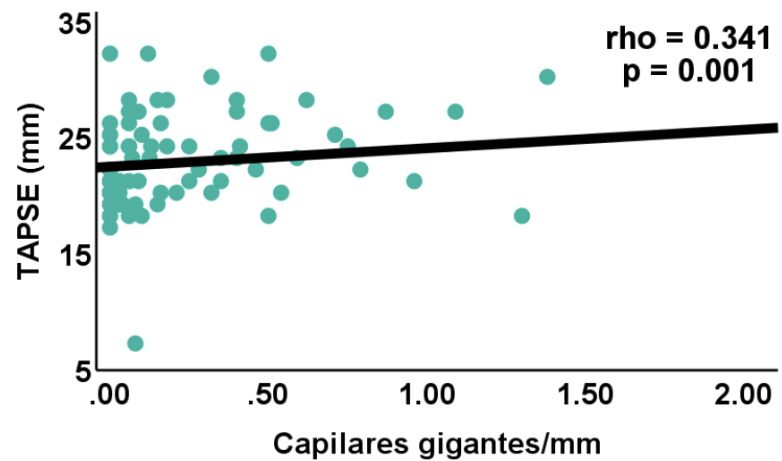
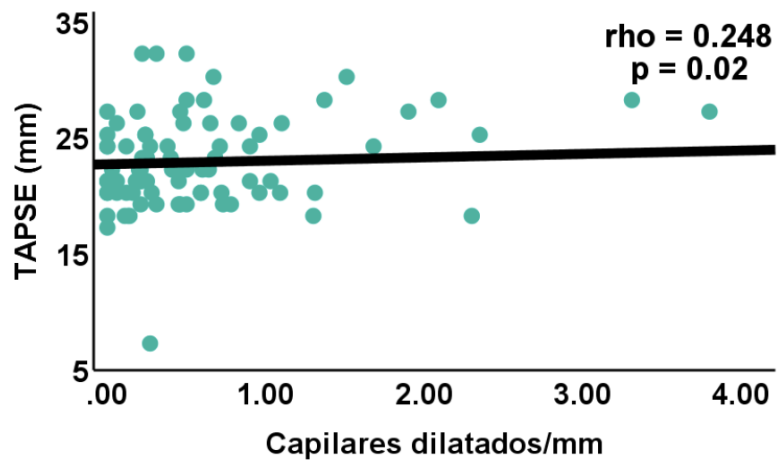
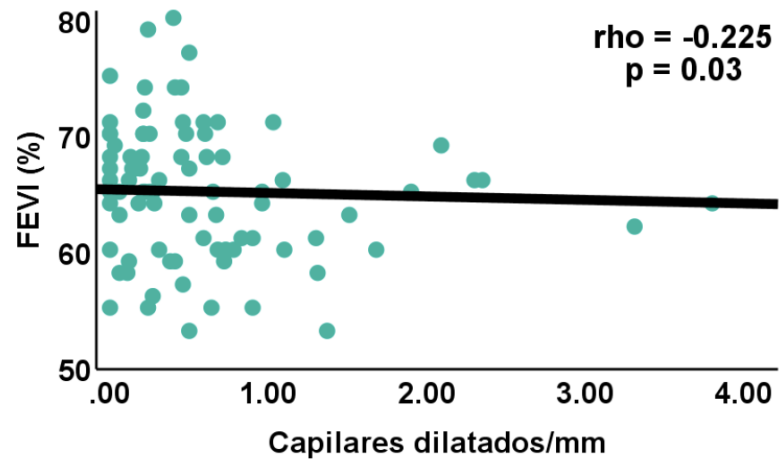
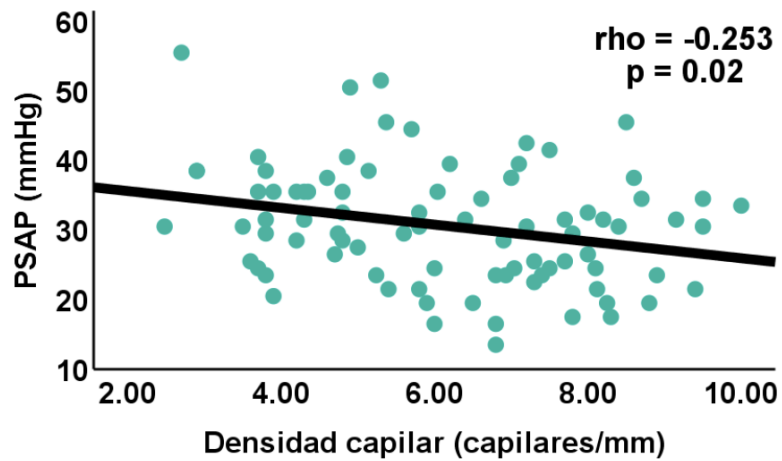


Figura 4. Gráficas de dispersión. Correlación entre análisis cuantitativo de capilaroscopia y variables ecocardiográficas numéricas. Análisis estadístico: prueba de Spearman.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Allanore Y, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15002.
- 2.- LeRoy E, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets & pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
- 3.- L. Ross et al. Defining primary systemic sclerosis heart involvement: A scoping literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48(5):874-887.
- 4.- Mani P, Gonzalez D, Chatterjee S, Faulx M. Cardiovascular complications of systemic sclerosis: What to look for. *Cleve. Clin. J. Med.* 2019, 86, 685–695.
- 5.- Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437–2444.
- 6.- Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation* 1976;53: 483–90.
- 7.- Jaeger VK, et al. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study. *PLoS One* 2016. <https://doi.org/10.1371/journal10.1371/journal.pone.0163894>.
- 8.- Allanore Y, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:218–21.
- 9.- Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol* 2014; 6(9): 993–1005.
- 10.- G Adrian, et al. Sclerodermic Cardiomyopathy—A State-of-the-Art Review. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(3): 669.
- 11.-Bissell L, et al. Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2017;56:912-921.
12. Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Emdin M. Heart involvement and systemic sclerosis. *Lupus* 2005, 14, 702–707.

- 13.- Schioppo T, Artusi C, Ciavarella T, Ingegnoli F, Murgo A, Zeni S, Chighizola C, Meroni P. N-TproBNP as biomarker in systemic sclerosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2012, 43, 292–301.
- 14.- Barsotti S, Stagnaro C, D’Ascanio A, Parma A, Emdin M, Conti U, Mosca M, Della Rossa A. High sensitivity troponin might be a marker of subclinical scleroderma heart involvement: A preliminary study. *J. Scleroderma Relat. Disord.* 2017, 2, 183–187.
- 15.- Vacca A, Meune C, Gordon J, Chung L, Proudman S, Assassi S, Nikpour M, Rodriguez-Reyna T, Khanna D, Lafyatis R, et al. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2014, 53, 1172–1177.
- 16.- Boueiz A, Mathai S, Hummers L, Hassoun P. Cardiac complications of systemic sclerosis: Recent progress in diagnosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010, 22, 696–703.
- 17.- Humbert M, et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* (2022) 43, 3618–3731.
- 18.- Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006; 45 (4): 14–17.
- 19.- Soulaïdopoulos S, Triantafyllidou E, Garyfallos A, Kitas G, Dimitroulas T. The role of nailfold capillaroscopy in the assessment of internal organ involvement in systemic sclerosis: A critical review. *Autoimmun. Rev.* 2017, 16, 787–795.
- 20.- Smith V, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2020 Mar;19(3):102458.
- 21.- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72(11):1747–55.
- 22.- Cutolo M, Sulli A, Secchi E, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement. *Rheumatology* 2006;45: iv43–iv46.

- 23.- Smith V, Vanhaecke A, Herrick AL, Distler O, Guerra MG, Denton CP, et al. Fast track algorithm: How to differentiate a “scleroderma pattern” from a “non-scleroderma pattern” Autoimmun Rev 2019;102394.
- 24.- Cutolo M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. Rheumatology 2004;43: 719-726.
- 25.- Smith V, et al. Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. J Rheumatol 2013 Dec;40(12):2023-8.
- 26.- Vanhaecke A, et al. Nailfold capillaroscopy in SSc: innocent bystander or promising biomarker for novel severe organ involvement/progression?. Rheumatology 2022;00:1–13.
- 27.- Caramaschi P, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. Rheumatology 2007; 46:1566–1569.
- 28.- Markusse I, et al. Predicting cardiopulmonary involvement in patients with systemic sclerosis: complementary value of nailfold videocapillaroscopy patterns and disease-specific autoantibodies. Rheumatology 2017;56:1081; 1088.
- 29.- Zanatta E, et al. Nailfold avascular score and coronary microvascular dysfunction in systemic T sclerosis: A newsworthy association. Autoimmunity reviews 2019; 18 (2): 177-183.
- 30.- Ricciari v, et al. Systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a nailfold capillaroscopy study. Rheumatology 2013;52:1525-1528.
- 31.- Hofstee H, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2009;68(2):191-5.
- 32.- Heidenreich P, et al. ACC/AHA/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022 May, 79 (17) 1757–1780.
- 33.- Kusumoto F, et al. ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay. Circulation. 2019;140:e382–e482.

- 34.- Zeppenfeld, et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal* (2022) 43, 3997–4126.
- 35.- Humbert M, et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* (2022) 43, 3618–3731.
- 36.- Medsger T, et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl. 29): S42-S46.
- 37.- Bertolazzi C, et al. Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) capillaroscopy study group consensus for the format and content of the report in capillaroscopy in rheumatology. *Clinical Rheumatology* (2019) 38:2327–2337.
- 38.- Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Wma.net. [citado el 11 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>.
- 39.- DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. Gob.mx. [citado el 11 de abril de 2021]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013.
- 40.- Hu, S., Hou, Y., Wang, Q. et al. Prognostic profile of systemic sclerosis: analysis of the clinical EUSTAR cohort in China. *Arthritis Res Ther* 20, 235 (2018).
- 41.- Panopoulus P, et al. Prevalence of comorbidities in systemic sclerosis versus rheumatoid arthritis: a comparative, multicenter, matched-cohort study. *Arthritis Res Ther* 2018; 20 (1): 267.
- 42.- Thabet C, et al. Systemic Scleroderma and comorbidity evaluation of the Charlson Comorbidity Index. *Journal of Hypertension* 2019; 37 (3): p e222.
- 43.- Chaudhary P, et al. Cigarette Smoking is not a Risk Factor for Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 3098–3102.
- 44.- Jaeger V, et al. Brief Report: Smoking in Systemic Sclerosis: A Longitudinal European Scleroderma Trials and Research Group Study. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(11):1829-1834.

- 45.- Zhang Y-J, Zhang L, Huang X-L, Duan Y, Yang L-J, Wang J. Association between cigarette smoking and impaired clinical symptoms in systemic sclerosis: A review. *Cell Immunol* 2017;318:1–7.
- 46.- Hudson M, Lo E, Lu Y, Hercz D, Baron M, Steele R. Cigarette smoking in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011;63:230–8.
- 47.- Pancar E, Yuksel S, Soylu K, Aydin F. Microvascular abnormalities in asymptomatic chronic smokers: A videocapillaroscopic study. *Microvasc Res* 2019; 124: 51-53.
- 48.- Erdem D, et al. The relationship of nailfold capillaroscopy patterns with clinical features, functional status, pain and fatigue in patients with systemic sclerosis. *J Health Sci Med* 2022; 5(5): 1468-1472.
- 49.- Ferreira J, et al. Characterization of adult patients with systemic sclerosis in a reference center from northwestern Colombia: A descriptive survey. *Rev Colomb Reumatol* 2021; 27 (1).
- 50.- Rivas D, Al Snih S, Rodríguez M. Characterization of Venezuelan patients with systemic sclerosis: a study in a tertiary hospital in Caracas. *Reumatol Clin* 2021; 17 (10): 601-606.
- 51.- Pignataro F, et al. NEMO score in nailfold videocapillaroscopy is a good tool to assess both steady state levels and overtime changes of disease activity in patients with systemic sclerosis: a comparison with the proposed composite indices for this disease status entity. *Arthritis Res Ther* 2019; 21, 258.
- 52.- Andracco R, et al. The cumulative number of micro-haemorrhages and micro-thromboses in nailfold videocapillaroscopy is a good indicator of disease activity in systemic sclerosis: a validation study of the NEMO score. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 133.
- 53.- Liu N, Xiao W, Zhang T, Xue J. Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chin med J (Engl)* 2019; 132 (23): 2865-2871.
- 54.- Saito M, Wright L, Negishi K, Dwyer N, Marwick TH. Mechanics and prognostic value of left and right ventricular dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19:660–667.

55.- Ciurzynski M, et al. Heart diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis. Arch Med Sci 2014; 10 (3): 445-454.

56.- González A, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis: Clinical, immunological and survival differences in the Spanish RESCLE registry. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2022; 55, 152033.

57.- Hinze A, et al. Diastolic Dysfunction in Systemic Sclerosis: Risk Factors and Impact on Mortality. Arthritis Rheumatol 2022;74(5):849-859.