

El péptido Pro-BNP como predictor de daño cardíaco en pacientes con esclerosis sistémica

Pro-BNP Peptide as a Predictor of Cardiac Damage in Systemic Sclerosis Patients

Araceli Chico Capote^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7826-5848>

Miguel Hernán Estévez del Toro¹ <https://orcid.org/0000-0003-0574-8707>

Ángela María Castro Arca¹ <https://orcid.org/0000-0002-5332-6579>

Juan Fernando Gálvez Vallejo² <https://orcid.org/0000-0002-8566-4302>

Rolando Dayan Puente Carmona¹ <https://orcid.org/0000-0003-4021-5754>

¹Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

²Hospital General Clínico-Quirúrgico “Monte Sinai”. Guayaquil, Ecuador.

* Autor para la correspondencia: achica1983@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La esclerosis sistémica es una enfermedad crónica del tejido conectivo de carácter autoinmune, de causa desconocida, que produce exceso de colágeno provocando fibrosis en la piel, con afectación de órganos internos. Los anticuerpos frecuentes son: antitopoisomerasa 1 y anticentrómero. Las formas clínicas son la cutánea difusa y cutánea limitada. La prevalencia de la afectación cardíaca varía entre un 8-28 % y en fases tardías la presencia de signos y síntomas cardiovasculares es de mal pronóstico y una de las principales causas de mortalidad.

Objetivo: Determinar la asociación entre afectación cardíaca y las formas clínicas, el péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) y los autoanticuerpos en la esclerosis sistémica.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal de un universo de 140 pacientes, la muestra fue de 54 pacientes. Se le realizó ecocardiograma, niveles de NT-proBNP, anti-scl 70, anticentrómero y determinación de formas clínicas a todos los pacientes que cumplieron criterios de inclusión y que fueron atendidos en el Hospital: “Hermanos Ameijeiras” Habana-Cuba, entre julio de 2016 a diciembre de 2017.

Resultados: La edad media fue $51,76 \pm 12,82$. Sexo femenino en un 96,3 %. El 72,2 % era piel blanca. La afectación cardíaca de la EScd fue de 77,5 %, hormona NT-proBNP tuvo niveles elevados en un 55,0 %. Los anti-scl-70 estuvieron negativos en el 70 % (n = 28) de los pacientes con afectación cardíaca. El anti-centrómero estuvo negativo en el 95,0 % (n = 38).

Conclusiones: Se determinó que la afectación cardíaca en pacientes con esclerosis sistémica, es independiente de las formas clínicas y de la presencia de autoanticuerpos. Los pacientes que tuvieron los niveles séricos de NT-proBNP elevados presentaron afectación cardíaca.

Palabras clave: NT-proBNP; hipertensión pulmonar; esclerosis sistémica.

ABSTRACT

Introduction: Systemic sclerosis is a chronic autoimmune connective tissue disease of unknown cause, which produces excess collagen causing fibrosis in the skin, affecting internal organs. Common antibodies are antitopoisomerase 1 and anticentromere. The clinical forms are diffuse cutaneous and limited cutaneous. The prevalence of cardiac involvement varies between 8-28% and in late stages the presence of cardiovascular signs and symptoms have poor prognosis and one of the main causes of mortality.

Objective: To determine the association between cardiac involvement and clinical forms, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and autoantibodies in SSc.

Methods: A cross-sectional descriptive study of a universe of 140 patients was carried out. Fifty four patients made up the sample. An echocardiogram, NT-proBNP, Anti-scl 70, anticentromere levels and determination of clinical forms were performed on all patients who met the inclusion criteria and who were treated at Hermanos Ameijeiras hospital in Havana, Cuba, from July 2016 to December 2017.

Results: The mean age was 51.76 ± 12.82 . Female sex accounted 96.3%. 72.2% were white skinned. Cardiac involvement of ES_{cd} was 77.5%, NT-proBNP hormone had high levels in 55.0%. Anti-scl-70 were negative in 70% (n=28) of patients with cardiac involvement. Anti-centromere (ACT) was negative in 95.0% (n=38).

Conclusions: Cardiac involvement in patients with SS is independent of the clinical forms and the presence of autoantibodies. Patients with elevated NT-proBNP serum levels had cardiac involvement.

Keywords: NT-proBNP; pulmonary hypertension; systemic sclerosis.

Recibido: 25/04/2022

Aceptado: 06/06/2022

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune del tejido conjuntivo, que se caracteriza por una desregulación inmunitaria y una fibrosis progresiva que afecta típicamente a la piel, con afectación variable de los órganos internos. Es una enfermedad rara que afecta principalmente a mujeres jóvenes y de mediana edad, lo que resulta en una morbilidad y mortalidad desproporcionadas.⁽¹⁾

En los criterios diagnósticos para la ES de la *American College of Rheumatology* (ACR) de 1980, se refiere que para hacer el diagnóstico debe estar presente el criterio mayor o 2 criterios menores.⁽²⁾

Criterio mayor: Esclerosis cutánea proximal a articulaciones metacarpofalángicas (MCF) de las manos o metatarsofalángicas (MTF) de los pies.

Criterios menores: Esclerodactilia, cicatrices en pulpejos o pérdida de sustancia de estos y fibrosis pulmonar basal.

La incidencia informada y predominio de ES varían en los estudios dependen de las áreas geográficas y en el momento de realizar estos estudios. Esta variabilidad puede ser debido a las diferencias de definición y métodos de diagnósticos utilizados. En un informe del 2021, se presentó el primer metaanálisis sobre la incidencia de ES a nivel mundial, además de un metaanálisis sobre la prevalencia de ES que cubre toda la literatura disponible en inglés, su resultado fue una prevalencia de 17,6 por 100 000 personas y una tasa de incidencia de 1,4 por 100 000 personas al año. Cuando se excluyó los estudios con tamaño del denominador pequeño, la prevalencia global y las estimaciones de la mayoría de los subgrupos fueron apenas afectado.⁽³⁾

La afectación cardíaca, en pacientes con ES, a menudo está clínicamente oculta. Demostrada por ecocardiografía, electrocardiografía (ECG), tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética, se ha observado la existencia de anomalías reversibles funcionales y vasoespásticas del corazón en pacientes con ES en una etapa temprana. En este momento, los pacientes generalmente no presentan síntomas clínicos; sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, las anomalías estructurales permanentes de las arterias coronarias pequeñas y las arteriolas pueden dar lugar a una reserva de flujo coronario reducida que conduce a alteraciones de la microcirculación miocárdica. La fibrosis miocárdica ocurre más tarde en la ES, lo que lleva a una disfunción diastólica y sistólica. Ambos ventrículos pueden verse afectados por la fibrosis miocárdica, lo que provoca una relajación alterada del tejido miocárdico, un aumento de la masa ventricular y una disminución del movimiento de las paredes ventriculares durante la diástole. En particular, la aterosclerosis y la enfermedad cardíaca macrovascular se consideran factores de riesgo importante en el desarrollo de la afectación cardíaca en la ES en algunos estudios.⁽⁴⁾

Se considera que la afectación cardíaca en pacientes con ES, tiene un comportamiento subclínico y una vez confirmado su sobrevida disminuye drásticamente, es de gran importancia su detección precoz. En nuestro país no se ha estudiado a profundidad la asociación entre ES y afectación cardíaca, por lo que justificaría el estudio para la posibilidad de mejorar el pronóstico en nuestros pacientes.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal para determinar la frecuencia de afección cardíaca en pacientes con ES y su asociación con marcadores hormonales, inmunológicos y formas clínicas. El universo quedó constituido por todos los pacientes con diagnóstico de ES. La muestra la conformaron todos los pacientes con diagnóstico de ES, vistos en consulta externa e ingresados en el servicio de reumatología del Hospital: “Hermanos Ameijeiras” en el período comprendido entre julio de 2016 y diciembre de 2017, que cumplan con los criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de ES según criterios aprobados por la ACR 1980 y pacientes de ambos sexos mayor de 19 años. Criterios de exclusión: Pacientes embarazadas, paciente con afectación cardíaca congénita o adquirida antes de la enfermedad y pacientes que tengan enfermedad renal crónica. El procesamiento de los datos se realizó en la base de datos de Excel y el programa estadístico *Statistical Package Social Science (Spss)* versión 20.0. para cumplimentar los objetivos propuestos, se analizaron las variables

seleccionadas mediante el cálculo de números absolutos y porcentajes (%) como medidas de resumen para variables cualitativas además de la prueba estadística ji cuadrado de Pearson (χ^2) como método de análisis para evaluar la asociación entre variables cualitativas. En todas las pruebas estadísticas realizadas se utilizó un nivel de significación de 0,05 y una confiabilidad del 95 %. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas cuando el valor de p sea menor que 0,05. Los resultados se presentan en forma tabular y gráfica, se utilizó para su tabulación cálculo de indicadores, tratamiento del texto y demás componentes del informe final y el paquete Office 2000 (Word y Excel), con ambiente de Windows XP. Se tomó en cuenta los principios de la ética médica de justicia, beneficencia, no maleficencia y de autonomía, en todos los casos, se recogió el consentimiento por escrito de los pacientes o familiares responsables, para poder ser incluidos en la investigación, y para la realización del examen de ecocardiograma y valores séricos de NT-proBNP.

Resultados

La distribución de los pacientes según variables sociodemográficas mostró que la edad media de ES fue 51,76 más menos 12,82. La mayoría eran mujeres en un 96,3 % (n = 52). El 72,2 % (n = 39) eran de color de piel blanca. El 55,6 % (n = 30) tenían un nivel superior de escolaridad (Tabla 1).

Tabla 1- Distribución de pacientes con ES según variables sociodemográficas

Variables sociodemográfica		Frecuencias 51,76 ± 12,82 No. (%)
Sexo	Femenino	52 (96,3 %)
	Masculino	2 (3,7 %)
Color de piel	Blanca	39 (72,2 %)
	No blanca	15 (27,8 %)
Escolaridad	Primaria	11 (20,4 %)
	Secundaria	13 (24,1 %)
	Universidad	30 (55,6 %)
Total		54

Fuente: Planilla de recolección de datos.±: desviación estándar.

El tiempo medio de evolución en años de la enfermedad fue de 10,61 ± 7,73. La forma clínica que predominó fue EScd con 72,2 % (n = 39). La afectación cardíaca estuvo presente en 74,1 % (n = 40). Los anticuerpos antinucleares (ANA) estuvo presente en 55,6 % (n = 30). El antitopoisomerasa I (anti-Scl 70) estuvo presente 25,9 % (n = 14). El anticentrómero (ACT) tuvo 7,4 % (n = 4) (Tabla 2).

Tabla 2 - Distribución de pacientes con ES según variables clínicas

Variables clínicas		Frecuencia
Tiempo de evolución (años) (Media ± Sd)		10,61 ± 7,73
Forma clínica	Difusa	39 (72,2 %)
	Limitada	15 (27,8 %)
Afección cardíaca	Ausente	14 (25,9 %)
	Presente	40 (74,1 %)
	ANA	30 (55,6 %)
Anticuerpos presentes	Anti-Scl70	14 (25,9 %)
	ACT	4 (7,4 %)
Total		54

Fuente: Planilla de recolección de datos.

±: desviación estándar; anticentrómero (ACT), antitopoisomerasa I (anti-Scl70).

Dentro de las alteraciones electrocardiográficas se destacó la presencia de una onda *p* prominente mayor de 2,5 Mv; 11,1 % (n = 6). Dentro de las alteraciones ecocardiográficas se encontró como valvulopatías más importante la insuficiencia mitral leve 42,6 % (n = 23). La insuficiencia aórtica leve 33,3 % (n = 18). La insuficiencia tricuspídea leve 20,4 % (n = 11). La disfunción diastólica estuvo presente en el 61,1 % (n = 33). La hipertensión arterial pulmonar (HAP) leve estuvo en el 13 % (n = 7). El derrame pericárdico se manifestó en un 14,8 % (n = 8). La hormona cardíaca NT-proBNP tuvo niveles séricos elevados en el 40,7 % (n = 22) (Tabla 3).

Tabla 3 - Distribución de pacientes con ES según tipo de afectación cardíaca presente

Tipo de afectación cardíaca			Frecuencia	%
Alteraciones electrocardiográficas			6	11,1
E	Insuficiencia mitral	Leve	23	42,6
		Moderada	8	14,8
C	Insuficiencia aórtica	Leve	18	33,3
		Moderada	6	11,1
O	Insuficiencia tricuspídea	Leve	11	20,4
		Moderada	1	1,9
C	Disfunción diastólica		33	61,1
			8	14,8
A	Derrame pericárdico		8	14,8
			7	13,0
R	HAP	Leve	7	13,0
		Moderada	1	1,9
D	NT-proBNP	Elevado	22	40,7
		Total	54	100

Fuente: planilla de recolección de datos.

±: desviación estándar; electrocardiograma (EKG); hipertensión arterial pulmonar (HAP).

La relación entre la afectación cardíaca de acuerdo con la forma clínica y niveles de NT-proBNP destacaron mayor afectación cardíaca la EScd en 77,5 % (n = 31). La hormona NT-proBNP los niveles séricos elevados se asociaron con mayor afectación cardíaca en un 55,0 % (n = 22) siendo esta última de significación estadística (Tabla 4).

Tabla 4 -. Relación entre la afección cardíaca de acuerdo a la forma clínica y niveles de NT-proBNP en pacientes con ES

Variables	Afectación cardíaca					Significación (p) [±]
	Ausente			Presente		
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Forma clínica	Difusa	8	57,1	31	77,5	0,175
	Limitada	6	42,9	9	22,5	
NT- proBNP	Normal	14	100	18	45	0,000
	Elevada	0	0	22	55	
Total		14	100	40	100	

Fuente: Planilla de recolección de datos.
 ±: desviación estándar.

La relación entre la afectación cardíaca y la presencia de autoanticuerpos destacó el ANA positivo en el 55,0 % (n = 22) de los pacientes con afectación cardíaca. Los anti-Scl 70 fueron negativos en el 70 % (n = 22) de los pacientes con afectación cardíaca. El anticentrómero (ACT) estuvo negativo en el 95,0 % (n = 38) de los pacientes con afectación cardíaca (Tabla 5).

Tabla 5 - Relación entre la afección cardíaca y la presencia de autoanticuerpos en pacientes con esclerosis sistémica

Variables		Afectación cardíaca				Significación (p) [±]
		Ausente		Presente		
			Frecuencia	%	Frecuencia	
						1,000
ANA	Negativo	6	42,9	18	45,0	
	Positivo	8	57,1	22	55,0	
Anti-scl 70	Negativo	12	85,7	28	70,0	0,311
	Positivo	2	14,3	12	30,0	
ACT	Negativo	12	85,7	38	95,0	0,274
	Positivo	2	14,3	2	5,0	
Total			14	100	40	100

Fuente: Planilla de recolección de datos.
 ±: desviación estándar; Anti-centrómero (ACT); antitopoisomerasa I (Anti Scl-70)

Discusión

La esclerosis sistémica puede afectar el pericardio, el miocardio, las arterias coronarias, el sistema de conducción y las válvulas cardíacas. La presencia de síntomas y signos es de mal pronóstico, por lo cual su importancia en la detección de fases tempranas es muy importante. Las manifestaciones clínicas incluyen disnea, palpitations, dolor precordial, síncope y datos de insuficiencia cardíaca derecha.

Las variables sociodemográficas de los pacientes estudiados en la tabla 1, son similares a los estudiados por Marc y otros⁽⁵⁾ en el 2015 donde el predominio fue el sexo femenino y color de piel blanca.

La distribución de pacientes con ES según variables clínicas, se presentó con predominio de EScd, con un 72,2 % que no concuerda con un estudio de Diab y otros⁽⁶⁾ en 2014 que mostró la afectación difusa en un 36,9 %.

Los anticuerpos que estuvieron presentes fue el ANA en un 55,6 %, el anti-scl 70 en nuestro

estudio presentó un 25,9 % fue superior con respecto al consenso de esclerodermia propuesto por *Hassan*⁽⁷⁾ en 2015. El anticentrómero en un 7,4 % muy por debajo del 30 % en este mismo estudio.

En un estudio realizado por *Medina* y otros⁽⁸⁾ en el 2011 detectaron un 60 % de los pacientes con anticentrómero positivo y un 11 % con Anti-scl 70 positivo lo cual es contrario al resultado de nuestro estudio.

La afectación cardíaca en nuestro estudio estuvo presente en el 74,1 %, muy superior al estudio realizado por *Kahan* y otros,⁽⁹⁾ resultaron con una afectación cardíaca subclínica con el 15-35 % y se demostró la importancia de su diagnóstico precoz, por su alta mortalidad asociada.

En otros estudios realizados en el 2010 el 25 % de los pacientes presentaron afectación cardíaca muy inferior,^(10,11) respecto a nuestro estudio.

La distribución de los pacientes con ES según tipo de afectación cardíaca, mostró alteraciones electrocardiográficas en un 11,1 % donde se destacó la presencia de *p* prominentes mayor de 2,5 mV, por debajo del estudio realizado por *Foocharoen* y otros⁽¹²⁾ y por *Champion* y otros,⁽¹³⁾ se evidenció alteraciones en el electrocardiograma entre 42 % - 91 %.

Los estudios ecocardiográficos y los de autopsia han mostrado afección valvular cardíaca mínima en la ES, *Oram* y otros⁽¹⁴⁾ describieron insuficiencias en las válvulas mitral y tricúspide en 4 (12,5 %) de 32 pacientes con ES sometidos a autopsia. Se encontraron otros estudios de autopsia, con engrosamiento nodular de la válvula mitral en el 38 %. También se reportó engrosamiento nodular con insuficiencia de la válvula mitral y aórtica. Estos estudios tienen un porcentaje de afectación valvular que concuerdan con nuestro estudio, la insuficiencia mitral leve del 42,6 %, insuficiencia aórtica leve de 33,3 %, insuficiencia tricúspide en un 20,4 %.^(14,15)

La HAP leve estuvo presente en un 13 %, el comportamiento es semejante al estudio realizado por *González*⁽¹⁶⁾ en el 2015 que evidenció HAP en un 7 % - 12 % de sus pacientes según valoración ecocardiográficas.

Byers y otros⁽¹⁷⁾ examinaron 44 necropsias de pacientes con ES y encontraron que el 77 % tenía pericarditis y el 15 % fibrosis miocárdica. En *Satoh* y otros⁽¹⁸⁾ publicaron un estudio con un 5 % de pacientes con derrame pericárdico sin manifestaciones clínicas de pericarditis, En controversia con estos datos en nuestro estudio la afectación pericárdica fue de 14 % muy inferior a los estudios mencionados.

Meune y otros⁽¹⁹⁾ investigaron la función del ventrículo derecho (VD) en pacientes con ES de menos de 5 años de evolución, concluyeron que la disfunción diastólica del VD es común en la ES temprana y que podría deberse al daño miocárdico intrínseco. Nuestro estudio concuerda con la frecuencia de disfunción diastólica que afectó a un 61,1 %.

En el estudio *Val-HeFT*, una de las mayores bases de datos de parámetros neurohormonales el valor inicial de NT-proBNP fue el mejor predictor del pronóstico en cuanto a mortalidad y morbilidad a corto y mediano plazo en pacientes con afectación cardíaca y ES.⁽¹⁸⁾ En nuestro estudio los niveles séricos de NT-proBNP estuvo elevado en el 40,7 % de los pacientes, la significación estadística por lo que concuerda con grado de afectación cardíaca en pacientes con ES.

La relación entre la afección cardíaca de acuerdo a la forma clínica en nuestro estudio no mostró significación estadística, aunque marcó un claro predominio por la EScd en un 77,5 %. Los niveles de NT-proBNP elevados en el 55 % de los pacientes y en el 100 % de estos marcaron afectación cardíaca por lo que muestra significación estadística. Estos datos concuerdan con el estudio realizado por Lobos y otros⁽²⁰⁾ en 2012 incluyeron a 204 pacientes donde relacionaron niveles NT-proBNP elevados con afectación cardíaca y se obtuvo una sensibilidad de un 75% y una especificidad del 70 %. En otro estudio de *García de la Peña*⁽²¹⁾ en 2014 muestra la hormona NT-proBNP como medio pronóstico y diagnóstico imprescindible en la valoración de pacientes con ES y sospecha de afección cardíaca.

Jiménez Navarro y otros⁽²²⁾ manifestaron que la elevación NT-proBNP evidenció la utilidad clínica en el área de pronóstico, diagnóstico y guía terapéutica en pacientes con afectación cardíaca.

La relación entre afección cardíaca y la presencia de autoanticuerpos destacó a los ANA positivos en un 55,0 % de los casos con afectación cardíaca. Los Anti-scl70 estuvieron negativos en un 70 % de los pacientes con afectación cardíaca. El anticentrómero (ACT) estuvo negativo en un 95,0 % (n = 38) de los pacientes con afectación cardíaca, estos resultados no tuvieron significación estadística, al igual que otros estudios donde la presencia de la afectación cardíaca tiene un comportamiento similar en los pacientes con o sin presencia de autoanticuerpos. En el estudio que realizó *Olivero* y otros⁽²³⁾ encontraron afectación cardíaca en un 80 % de los pacientes, el 10 % presentaron manifestaciones clínicas evidentes y la afectación más frecuente fue hemibloqueo anterior y la pericarditis independiente de la presencia o no de autoanticuerpos. *Silveira-Torre* y otros,⁽²⁴⁾ demostraron un 77 % de enfermedad pericárdica y disfunción diastólica como manifestación más frecuente, sin embargo, no se correlaciona con la presencia o no de autoanticuerpos estadísticamente significativa.^(23,24)

Se concluye que predominaron los pacientes del sexo femenino, a partir de los 50 años, de piel blanca y de nivel escolar superior. Predominó la insuficiencia mitral, aórtica, tricuspídea e HAP leve, la disfunción diastólica estuvo presente en más de la mitad de los casos y de forma subclínica. En todos los pacientes con ES que tuvieron los niveles séricos elevados de NT-proBNP presentaron alguna afectación cardíaca. La afectación cardíaca en pacientes con ES, es independiente de las formas clínicas y de la presencia de autoanticuerpos.

Referencias bibliográficas

1. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):304-20. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30480-1](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30480-1).
2. Coffey CM, Radwan YA, Sandhu AS, Crowson CS, Bauer PR, Matteson EL, *et al*. Epidemiology and Trends in Survival of Systemic Sclerosis in Olmsted County (1980-2018): A Population-based Study. *J Scleroderma Relat Disord*. 2021;6(3):264-70. DOI: <http://doi.org/10.1177/23971983211026853>.
3. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema EV, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review

- and meta-analysis. *Rheumatology* (Oxford). 2021;60(7):3121-33. DOI: <http://doi.org/10.1093/rheumatology/keab190>.
4. Kawano H, Kudo T, Umeda M, Futakuchi M, Sueyoshi E, Maemura K. Myocardial Damage and Microvasculopathy in a Patient With Systemic Sclerosis. *Circ J*. 2021;85(2):224. DOI: <http://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-1133>.
 5. Hosberg MC, Davidica Mayes M, Assassi S. *Conective Tissue disorders, Classification and Epidemiology of scleroderma*. 6ta ed. v(1) 2015. p 1153-8
 6. Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, Tatibouet S, Fritzler MJ, Baron M. Canadian Scleroderma Research Group. Systemic sclerosis sine scleroderma: a multicenter study of 1417 subjects. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2179-85. DOI: <http://doi.org/10.3899/jrheum.140236>.
 7. Hassaan M L. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre esclerodermia 2015. P. 1-30.
 8. Medina Yimy F, Ortiz M, Barrera N, Chalem P, Motta A, Zamora F, *et al*. Relación de los experimentos anti-péptido citrulinado con manifestaciones osteoarticulares en una cohorte de pacientes con esclerodermia. *Rev. Colomb. Reumatol*. 2011 [acceso 05/03/2022];18(3):155-62. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232011000300002&lng=en.
 9. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology* (Oxford). 2009;48 Suppl 3:iii45-8. DOI: <http://doi.org/10.1093/rheumatology/kep110>.
 10. Bell Castillo J, George Carrión W, García Céspedes ME, Rodríguez López J, George Bell M. Esclerosis sistémica progresiva en una mujer joven. *MEDISAN* 2015 [acceso 05/03/2022];19(5):628-37. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000500008&lng=es
 11. Grosso O, Silver H. *Insuficiencia cardíaca* vol.(6)3, 2011 p 106-11.
 12. Foocharoen C, Pussadhamma B, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Asymptomatic cardiac involvement in Thai systemic sclerosis: prevalence and clinical correlations with non-cardiac manifestations (preliminary report). *Rheumatology* (Oxford). 2015;54(9):1616-21. DOI: <http://doi.org/10.1093/rheumatology/kev096>.
 13. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):181-90;viii. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.rdc.2007.12.002>.
 14. Oram S, Stokes W. The heart in scleroderma. *Br Heart J*. 1961;23(3):243-59. DOI: <http://doi.org/10.1136/hrt.23.3.243>.
 15. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med*. 1969;46(3):428-40. DOI: [http://doi.org/10.1016/0002-9343\(69\)90044-8](http://doi.org/10.1016/0002-9343(69)90044-8).
 16. González D. Respuesta clínica y ecocardiográfica en pacientes con hipertensión pulmonar y esclerosis sistémica tratados con sildenafil, Universidad central de Ecuador. 2015. p 1-85.
 17. Byers RJ, Marshall DAS, Freemont AJ, Pericardial involvement in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997;56:393-4.
 18. Satoh M, Tokuhira M, Hama N, Hirakata M, Kuwana M, Akizuki M. Massive pericardial effusion in scleroderma: a review of five cases. *Br J Rheumatol*. 1995;34(6):564-7. DOI: <http://doi.org/10.1093/rheumatology/34.6.564>.

19. Meune C, Allanore Y, Devaux JY, Dessault O, Duboc D, Weber S. High prevalence of right ventricular systolic dysfunction in early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2004 [acceso 05/03/2022];31(10):1941-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
20. Lobos Bejarano JM, Horrillo García C, González-González AI, Castellanos Rodríguez Á, Díaz Sánchez S, Castellanos Maroto J. Validez y utilidad del péptido ventricular natriurético tipo B (BNP) en la detección de disfunción ventricular izquierda en pacientes de alto riesgo en atención primaria. *Aten. Prim*. 2012 [acceso 05/03/2022];44(1):13-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
21. García de la Peña Lefebvre P. Esclerosis sistémica y síndromes esclerodermiformes, En: *Manual Ser de enfermedades reumáticas*. 6ta Edición. Sociedad Española de Reumatología; Madrid: Elsevier; 2014 [acceso 05/03/2022]. 363-71. Disponible en: <https://www.academia.edu>
22. Jiménez-Navarro M, Delgado Jiménez J, Rivera Otero M, Segovia Cubero J, Almenar Bonet L, Anguita Sánchez M, *et al*. Utilidad de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(15):591-6. DOI: <http://doi.org/10.1157/13119982>
23. Olivero Soldevila S. Esclerosis sistémica: supervivencia y factores pronósticos. Universidad Autónoma de Barcelona. 2013. p.2-102.
24. Silveira-Torre LH. Afección cardíaca en la esclerosis sistémica. *Reumatología Clínica*. 2006;2(Supl 3):S531-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(06\)73105-9](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(06)73105-9)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Araceli Chico Capote.

Curación de datos: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro, Ángela María Castro Arca, Juan Fernando Gálvez Vallejo, Rolando Dayan Puente Carmona.

Análisis formal: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro, Ángela María Castro Arca, Juan Fernando Gálvez Vallejo, Rolando Dayan Puente Carmona.

Investigación: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro, Ángela María Castro Arca, Juan Fernando Gálvez Vallejo, Rolando Dayan Puente Carmona.

Metodología: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro, Ángela María Castro Arca, Juan Fernando Gálvez Vallejo.

Administración del proyecto: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro.

Software: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro, Ángela María Castro Arca, Juan Fernando Gálvez Vallejo, Rolando Dayan Puente Carmona.

Supervisión: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro,

Validación: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro.

Visualización: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro.

Redacción del borrador original: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro, Ángela María Castro Arca, Juan Fernando Gálvez Vallejo, Rolando Dayan Puente Carmona.

Redacción, revisión y edición: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro, Rolando Dayan Puente Carmona, Ángela María Castro Arca, Juan Fernando Gálvez Vallejo.