

## Patología del corazón de origen extracardiaco (VI)

### Enfermedades del tejido conectivo y corazón

Enrique Galve, Josep Ordi\*, Jaume Candell y Jordi Soler Soler

Servicios de Cardiología y \*Medicina Interna. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

*conducción cardíaca/ dermatomiositis/ ecocardiografía Doppler/ endocardio/ enfermedad coronaria/ enfermedades cardiovasculares/ enfermedades del colágeno/ esclerodermia/ espondiloartropatías/ miocardio/ pericardio/ polimiositis*

Las enfermedades del tejido conectivo comprenden un amplio grupo de entidades cuya etiología es desconocida, caracterizadas por afectar a múltiples órganos y sistemas, que comparten una patogenia inmunológica y dan lugar a manifestaciones de tipo inflamatorio de todo tipo, aunque su lesión básica es siempre una vasculitis difusa.

Cualquier estructura cardiovascular puede verse afectada, desde el pericardio, el miocardio, el endocardio y las válvulas a las arterias coronarias, la aorta, las arterias pulmonares las arterias periféricas, venas, arteriolas, vénulas y lechos capilares de casi todos los órganos y sistemas.

Los estudios anatomopatológicos ponen de manifiesto una alta prevalencia de afección cardíaca, pero existe una escasa correlación entre los hallazgos patológicos y las manifestaciones clínicas. La incorporación de la ecocardiografía Doppler ha permitido el reconocimiento de casos de menor entidad y más precozmente.

Aunque este tipo de pacientes continúan siendo controlados por reumatólogos e internistas, la frecuente afección cardíaca requiere que los cardiólogos conozcan sus características, evolución y tratamiento.

### CONNECTIVE TISSUE DISEASES AND THE HEART

Connective tissue diseases encompass a wide group of nosologic entities of unknown etiology, characterized by multisystemic organ involvement, sharing an immunologic pathogenetic mechanism, producing a variety of inflammatory manifestations, and whose primary lesion is always a diffuse vasculitis.

Any part of the cardiovascular system may be involved, including the pericardium, the myocardium, the endocardium and valves, the coronary arteries, the aorta, the pulmonary vasculature, the peripheral arteries, veins, arterioles, venules, and the capillary beds of almost every organ subsystem.

Pathologic studies disclose a high prevalence of heart involvement, but the presence and extent of pathologic findings correlate poorly with clinical manifestations. With the advent of echocardiography-Doppler, milder and earlier cases are now recognized.

Although these patients continue under the care of rheumatologists and internists, when cardiac involvement arises, cardiologists must be aware of the characteristics, outcome and management of connective tissue diseases.

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 232-242)

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del tejido (tabla 1) conectivo constituyen un amplio grupo de procesos que comparten en común un origen inmunológico y una forma de expresarse a través de la inflamación de los vasos san-

guíneos. Como los vasos están presentes en todos los órganos y sistemas, estas enfermedades son, por excelencia, enfermedades sistémicas. Tienen predilección por las articulaciones, por lo que se han denominado enfermedades «reumáticas», pero en realidad afectan también a los músculos, serosas, piel y, lo que les confiere mayor morbimortalidad, al corazón, riñón y sistema nervioso central.

En la tabla 1 se expone la clasificación de las más importantes, que coinciden también con las que más protagonismo tienen en cuanto a la afección cardíaca se refiere.

Correspondencia: Dr. E. Galve.  
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron.  
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

### Introducción

El lupus eritematoso sistémico (lupus) es el arquetipo de enfermedad del colágeno y, por tanto, de enfermedad sistémica. El corazón no resulta ajeno a la multiplicidad de sus manifestaciones. La prevalencia de la cardiopatía en el lupus es elevada, aunque muy a menudo subclínica. Siguen persistiendo notables lagunas en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos, aunque debe destacarse el descubrimiento de la asociación con los anticuerpos antifosfolípido<sup>1</sup>, tema que será tratado en el apartado dedicado al síndrome antifosfolípido primario. La afección cardíaca afecta a todas las estructuras: tanto el pericardio, como el miocardio, el endocardio, los vasos coronarios, e incluso el tejido específico de conducción, participa en el proceso<sup>2,3</sup> (tabla 2).

### Afección pericárdica

El lupus se acompaña característicamente de afección de las serosas, y la pericarditis es, por tanto, un elemento clásico de la enfermedad. Tan clásico es que no deja de ser sorprendente que, en los criterios diagnósticos de lupus de la American Rheumatism Association, sólo la pericarditis constituya un criterio diagnóstico y que elementos tan característicos como la endocarditis de Libman-Sacks hayan sido olvidados. Pero debe resaltarse que la pericarditis es la afección cardíaca más frecuente. La bibliografía cita entre un 20 y un 30% de incidencia clínica, mientras que las series ecocardiográficas hablan de incidencias más elevadas (desde un 25 a un 75%)<sup>2,4,5</sup>. La pericarditis puede presentarse de variadas formas (episodio único, recurrente, con o sin derrame) pero generalmente ocurre de modo aislado, muy a menudo acompañada de pleuritis (derrame pleural, característicamente en el lado izquierdo) y suele ser exudativa. Su presentación clínica es indistinguible de la propia de la pericarditis viral o idiopática, pues tanto el dolor pericardítico, la fiebre o el roce pericárdico como los cambios del ECG (ascenso del segmento ST, aplanamiento o inversión de la onda T) son idénticos.

La pericarditis puede dar lugar a taponamiento cardíaco, pero este suceso sólo ocurre en un 0,8% de casos, aunque ocasionalmente el taponamiento ha sido el modo de comienzo de la enfermedad lúpica<sup>6</sup>. Curiosamente, también se ha descrito taponamiento en casos de lupus inducidos por fármacos, concretamente por isoniazida, procainamida e hidralacina. Generalmente el derrame corresponde a un exudado seroso o seroheumático, con concentraciones normales de glucosa y de adenosina-desaminasa, siendo su citología inflamatoria rica en polimorfonucleares. En el líquido puede encontrarse una actividad inmunitaria florida: células LE, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN,

**TABLA 1**  
**Enfermedades del tejido conectivo**

Lupus eritematoso sistémico
Síndrome antifosfolípido
Esclerodermia y sus variantes
Polimiositis/dermatomiositis
Conectivopatía mixta
Artritis reumatoide
Espondiloartritis anquilopoyética
Vasculitis sistémicas

factor reumatoide, inmunocomplejos y concentraciones bajas de complemento.

La evolución a pericarditis constrictiva es excepcional, y se ha comunicado ocasionalmente en la bibliografía, incluso en un caso en el que el lupus era secundario a la ingestión de procainamida<sup>7</sup>. El tratamiento de la pericarditis lúpica es idéntico al de la pericarditis viral o idiopática, es decir, reposo y salicilatos, antiinflamatorios no esteroides (como la indometacina) en caso de no respuesta como segundo escalón, siendo el tercer escalón los corticoides.

### Afección miocárdica

A diferencia de lo que ocurre con la enfermedad pericárdica, que clínicamente es frecuente, la afección miocárdica no lo es y, sin embargo, los estudios autópticos objetivan fenómenos inflamatorios en el miocardio en un 40% de casos<sup>2,7</sup>. Algunas series clínicas comunican hasta un 10% de afección miocárdica<sup>8</sup>, pero probablemente ésta es menor.

La histología revela invasión perivascular e intersticial por células mononucleares, con fibrosis en mayor o menor grado y, simultáneamente, procesos degenerativos de las células miocárdicas. En la mayoría de casos es bastante inespecífica, por lo que con seguridad carece de todo sentido plantear el efectuar una biopsia endomiocárdica en un paciente afectado de lupus para verificar la presencia de miocarditis. La gammagrafía con galio puede ayudar en el diagnóstico<sup>9</sup>.

La etiología de la miocarditis lúpica continúa siendo oscura. Se han detectado anticuerpos dirigidos frente a la víscera cardíaca en el suero de pacientes con lupus, mientras que en autopsias se han encontrado inmunocomplejos en el miocardio, por lo que se ha propuesto que tanto los anticuerpos mencionados como los depósitos de inmunocomplejos serían los responsables de provocar vasculitis de pequeños vasos, miocarditis focal, fibrosis y, finalmente, necrosis.

La afección miocárdica genuinamente lúpica consistiría, pues, en miocarditis que podría mejorar o evolucionar a miocardiopatía dilatada. Tanto en la fase aguda de miocarditis como en la crónica de miocardiopatía dilatada el paciente podría presentar los síntomas

**TABLA 2**  
**Manifestaciones cardíacas del lupus**  
**eritematoso sistémico**

---

Pericardio
Pericarditis aguda
Pericarditis recurrente
Pericarditis purulenta
Derrame pericárdico
Taponamiento cardíaco
Engrosamiento pericárdico
Pericarditis constrictiva
Miocardio
Miocarditis aguda
Miocarditis crónica
Miocardiopatía dilatada
Alteraciones segmentarias de la contractilidad
Cardiopatía hipertensiva
Insuficiencia cardíaca congestiva
Endocardio
Endocarditis verrugosa de Libman-Sacks
Trombosis valvular
Engrosamiento valvular difuso
Regurgitación valvular
Estenosis valvular
Doble lesión valvular
Perforación valvular
Endocarditis infecciosa
Enfermedad coronaria
Arteritis coronaria
Arteriosclerosis
Trombosis
Embolia
Microangiopatía trombótica
Trombosis intracavitaria
Enfermedad del tejido de conducción
Arritmias auriculares
Arritmias ventriculares
Bloqueo auriculoventricular
Enfermedad del seno
Lupus neonatal
Bloqueo auriculoventricular
Miocarditis
Pancarditis

---

comunes en estos casos, es decir, insuficiencia cardíaca, bajo gasto, trastornos de conducción y arritmias auriculares o ventriculares. No obstante, los pacientes con lupus que cursan con insuficiencia cardíaca no siempre presentan una miocardiopatía lúpica, sino que son otros factores los que con frecuencia han determinado la aparición de fallo cardíaco: hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia renal, anemia, fiebre o infecciones intercurrentes. Es difícil encontrar a pacientes con lupus, especialmente si su enfermedad lleva tiempo de evolución, que no presenten elementos plurifactoriales responsables de depresión de la función ventricular<sup>10</sup>. Los prolongados tratamientos con corticoides son un mecanismo uni-

versalmente aceptado de aterosclerosis precoz, muchas veces coronaria, además de favorecer la obesidad y el desarrollo de hipertensión arterial y cardiopatía hipertensiva<sup>11</sup>.

En suma, la afección miocárdica en el lupus es compleja por los múltiples factores que la determinan. Clínicamente es cierto que, en ocasiones, se pueden diagnosticar pacientes jóvenes que de modo abrupto desarrollan un cuadro compatible con miocarditis, quienes pueden beneficiarse de un tratamiento estrictamente dirigido a su conectivopatía de base (no existen pautas estándar al respecto), pero esta presentación no es frecuente. Mucho más a menudo, pacientes de mayor edad desarrollan insuficiencia cardíaca asociada a depresión de la función ventricular en el contexto de cardiopatías de origen hipertensivo, coronario o incluso degenerativo. El tratamiento en estos casos es el convencional para este tipo de cardiopatías.

### Afección endocárdica

Aunque no sea la afección más frecuente clínicamente (lo es más la pericarditis), sí es la más clásica desde su temprana descripción en 1924 por parte de Libman y Sacks, de quienes tomó la denominación<sup>12</sup>.

Se caracteriza por lesiones de tipo verrugoso implantadas en las superficies valvulares, aunque también pueden encontrarse en los bordes libres de las valvas, en las comisuras, en los anillos valvulares, en las cuerdas tendinosas y, en general, en cualquier ubicación del endocardio auricular o ventricular.

La histología de las verrugas en el microscopio es generalmente inespecífica, ya que están formadas por células degenerativas, fibrina y tejido fibroso, con un grado variable, pero generalmente escaso, de elementos inflamatorios en forma de células mononucleares y plasmáticas. Se ha comprobado depósito selectivo de inmunoglobulinas y complemento en la superficie de las verrugas, probablemente implicado en la proliferación de éstas. No obstante, es importante señalar que no se debe esperar de los estudios anatomopatológicos convencionales el hallazgo de datos específicos que aseguren el origen lúpico de las lesiones; es decir, encontrar cuerpos hematoxilínicos o células LE es posible, pero excepcional.

La frecuencia de afección endocárdica en el lupus es variable en función de la técnica empleada para su diagnóstico. Los estudios autópsicos encuentran incidencias entre el 13 y el 50%. Por el contrario, el diagnóstico clínico es poco frecuente. Se puede considerar que la ecocardiografía Doppler es la técnica de elección para efectuar el diagnóstico. Todas las series recientes publicadas han empleado este método, habiendo encontrado unas incidencias semejantes a las de los estudios anatomopatológicos, que oscilan entre el 18 y el 50%<sup>13-15</sup>; un estudio publicado utilizando ecocardiografía transesofágica ha llegado a comunicar una inci-

dencia de afección valvular del 74%<sup>16</sup>. Estas cifras tan elevadas distan mucho de la proporción real de pacientes con lupus que presentan lesiones clínicamente significativas (en nuestra experiencia podría situarse alrededor del 20% de casos)<sup>13</sup>. No parece cierto que, como se ha sugerido, la endocarditis de Libman-Sacks haya disminuido en frecuencia en fechas recientes, especialmente por el tratamiento con esteroides; más bien parece, como veremos posteriormente, que la realización de prolongados tratamientos con corticoides ha modificado, pero no reducido, la forma de evolución de dichas lesiones.

La ecocardiografía Doppler ha proporcionado una descripción muy exacta, anatómica y funcional, de la afección cardíaca lúpica. Las válvulas más afectadas son, por este orden, la mitral, la aórtica y muy raramente la tricúspide. Funcionalmente, las lesiones son regurgitantes, mucho más infrecuentemente estenóticas, y su grado de progresión es lento.

En los pacientes jóvenes en los que la enfermedad lleva pocos años de evolución, las lesiones son de tipo verrugoso, móviles, irregulares y desflecadas. Se asemejan mucho en la imagen ecocardiográfica a las de la endocarditis infecciosa, son preferentemente de tipo regurgitante, y pocas veces son suficientemente severas como para determinar insuficiencia cardíaca y requerir intervención quirúrgica<sup>13</sup>. A medida que pasa el tiempo, el tipo de lesión va cambiando, las válvulas van engrosándose de modo más difuso e intenso (fig. 1), adquieren rigidez e incluso pueden calcificarse. El grado de disfunción valvular aumenta, pudiendo ser lesiones regurgitantes, e incluso estenóticas (con frecuencia se presentan como doble lesión, estenótica y regurgitante a la vez), lo que finalmente determina un deterioro hemodinámico, la aparición secundaria de insuficiencia cardíaca y, posteriormente requieren intervención quirúrgica (tabla 3)<sup>13,17,18</sup>. Se ha especulado que los prolongados tratamientos con corticoides son determinantes del cambio morfológico experimentado por las lesiones valvulares a lo largo de su evolución, y hemos comprobado también esta asociación<sup>13</sup>. No obstante, es posible que las lesiones valvulares lúpicas, una vez constituidas en la forma inicial de endocarditis verrugosa (la clásica endocarditis de Libman-Sacks) avancen inexorablemente de un modo no muy diferente a como lo hace la valvulopatía reumática. De cualquier modo, debe subrayarse que la valvulopatía lúpica, a diferencia de lo que manifiestan los textos clásicos, no se trata de una afección anecdótica reconocible exclusivamente por los patólogos en los estudios autópsicos, sino que posee un protagonismo clínico evidente, que ha ido haciéndose más preeminente a medida que los procedimientos terapéuticos han alargado la supervivencia de estos pacientes. En una serie seguida prospectivamente en nuestra institución, un 8% de los pacientes acababan evolucionando a formas severas de disfunción valvular y precisaron interven-

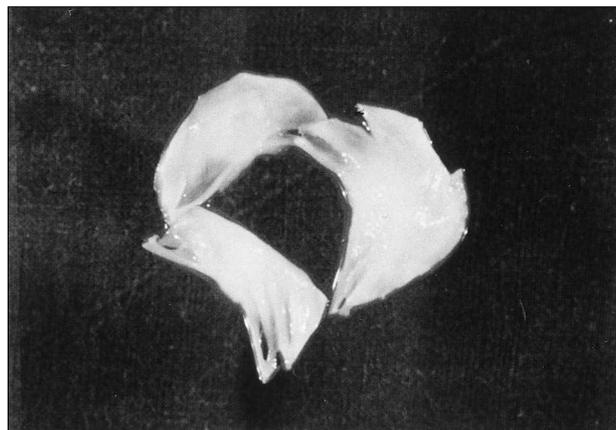


Fig. 1. Válvula aórtica reseca en un paciente con lupus. Se observan grados avanzados de engrosamiento y fibrosis, sin vegetaciones ni trombosis.

**TABLA 3**  
Afección valvular en el lupus. Diferencias de comportamiento en función del tipo de lesión encontrada por ecocardiografía

	Endocarditis verrugosa	Engrosamiento difuso valvular con disfunción
Edad	Jóvenes	Edad avanzada
Actividad del lupus	Activo	Inactivo
Duración del lupus	Período corto	Varios años
Dosis acumuladas de corticoides	Ligeras	Muy elevadas
Tipo de lesión	Regurgitante	Estenosis regurgitante o doble lesión
Severidad de la lesión	Ligera-moderada	Moderada-severa
Necesidad de cirugía valvular	Poco probable	Muy probable

ciones de cirugía cardíaca<sup>13</sup>. En relación al recambio valvular, no es recomendable el empleo de bioprótesis, pues éstas también pueden contraer valvulitis lúpica<sup>19</sup>, aunque algunos autores han abogado por la cirugía reconstructora<sup>20</sup>, aspecto que puede ser opinable.

Como se ha mencionado, el origen de las lesiones valvulares en el lupus está íntimamente ligado a la presencia de anticuerpos antifosfolípido<sup>1,21,22</sup>, aspecto que será tratado en el apartado correspondiente al síndrome antifosfolípido primario.

Las válvulas cardíacas en el lupus también puede ser asiento de endocarditis infecciosa, cuyo diagnóstico, en ausencia de hemocultivos positivos, es especialmente difícil por asemejarse (fiebre, lesiones valvulares, lesiones cutáneas o artritis) a un brote de la propia enfermedad lúpica<sup>23,24</sup>.

## Enfermedad coronaria

Existen básicamente tres formas de afección coronaria en el lupus: en primer lugar la debida a vasculitis coronaria. Posiblemente es la más inusual, difícilmente diagnosticable en clínica, y muy probablemente sobrevalorada por las series clásicas. La segunda, la debida a aterosclerosis coronaria, cada vez más frecuente a medida que la población con lupus alcanza supervivencias más prolongadas, ya que han recibido dosis acumulativas muy elevadas de esteroides, cuyo potencial aterogénico es ampliamente conocido<sup>11</sup>; a ello debe sumarse la coexistencia de otros factores de riesgo, especialmente hipertensión arterial y nefropatía. La tercera es la relacionable con la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

La incidencia de angina, infarto de miocardio o muerte súbita oscila entre el 5 y el 10% de la población con lupus, pero un estudio que efectuó prueba de esfuerzo con talio objetivó un 38% de defectos segmentarios de perfusión, aunque este dato no pueda extrapolarse como propio de enfermedad coronaria subclínica. También se han descrito aneurismas coronarios gigantes<sup>25</sup>.

## Enfermedad del tejido específico de conducción

Este tipo de afección ha cobrado inusitado interés en la bibliografía en relación al denominado lupus eritematoso neonatal, enfermedad autoinmune transmitida desde la madre afectada de lupus al recién nacido<sup>26,27</sup>. La enfermedad autoinmune de la madre puede ser totalmente subclínica e incluso puede diagnosticarse tiempo después del nacimiento del niño afectado, aunque en general su pronóstico es bueno<sup>28</sup>. La enfermedad se transmite a través de la placenta, y se caracteriza en el neonato por lesiones cutáneas y bloqueo cardíaco (menos frecuentemente pueden existir alteraciones hepáticas o hematológicas). Los recién nacidos presentan concentraciones de anticuerpos maternos dirigidos frente a las ribonucleoproteínas SSA/Ro y/o SSB/La. Mientras las lesiones cutáneas son transitorias y desaparecen al poco tiempo (cuando las concentraciones de anticuerpos dejan de detectarse), el bloqueo cardíaco se detecta ya en el útero a partir de la semana 18 de gestación y resulta permanente. Por lo general, el bloqueo es auriculoventricular y suele ser completo, pero en ocasiones sólo se encuentra un intervalo PR largo. Muchos neonatos requieren la implantación de un marcapasos, e incluso un 10% fallecen a causa del problema cardíaco, puesto que en ciertos casos puede existir una auténtica pancarditis lúpica intraútero, detectable por la presencia incluso de derrame pericárdico y signos de miocarditis, habiéndose llegado a utilizar dexametasona intrauterina con éxito para su tratamiento.

También se han hallado trastornos de conducción en sujetos adultos afectados de lupus. Existe controversia sobre si los anticuerpos anti-Ro y anti-La tienen el mismo valor que en los neonatos. De hecho, como ya se ha mencionado, la mayor parte de madres que dan a luz hijos con lupus neonatal no presentan trastornos cardíacos, lo que evidencia que debe existir una diferente susceptibilidad o accesibilidad de los antígenos SSA/Ro o SSB/La. De cualquier modo, el tratamiento de los trastornos de conducción en estos casos es idéntico al de los sujetos sin lupus.

Recientemente se han publicado una serie de estudios sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el lupus que han revelado muy frecuentes alteraciones que traducen grados subclínicos de afectación lúpica del sistema nervioso autónomo<sup>29,30</sup>.

## Conclusiones

La mayoría de pacientes con lupus desarrollan algún tipo de afección cardíaca a lo largo de su vida. De ellos, una proporción variable, pero importante, presentarán manifestaciones clínicas. Prácticamente todas las estructuras cardíacas pueden verse involucradas. No suele haber correlación, sin embargo, entre las diversas localizaciones (es decir, el paciente con pericarditis no suele presentar necesariamente miocarditis o endocarditis). Aunque el pronóstico no suele verse ensombrecido por la cardiopatía (el paciente con lupus fallece generalmente por otras causas), en ocasiones el máximo protagonismo clínico puede venir marcado por la afección cardíaca. El tratamiento de la cardiopatía es complejo por la multitud de mecanismos fisiopatológicos implicados, ya que incluso el propio tratamiento convencional (corticoides) es responsable de la progresión de algunas de las manifestaciones.

## SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO

Como ya se había mencionado previamente, esta asociación merece un apartado separado, dada su importancia conceptual y sus decisivas consecuencias terapéuticas.

Hace más de 25 años que se describió, en pacientes con lupus, la presencia de un anticoagulante circulante (que se denominó anticoagulante lúpico), pero que no cursaba con fenómenos de hemorragia, sino de trombosis<sup>31,32</sup>. Estudios posteriores descubrieron que el anticoagulante lúpico está constituido por un conjunto de autoanticuerpos dirigidos frente a los fosfolípidos (que pasaron a denominarse anticuerpos anticardiolipina o antifosfolípido)<sup>33</sup>. Lo llamativo de estos anticuerpos es que en el laboratorio in vitro provocan un alargamiento de los tiempos de coagulación, y en cambio en la clínica dan lugar a trombosis en arterias y venas<sup>34</sup>. El mecanismo trombogénico de los mismos está en estudio<sup>35</sup>.

Aunque descubiertos inicialmente en el lupus, posteriormente se comprobó que los anticuerpos antifosfolípido no son exclusivos de esta enfermedad y que se pueden encontrar en otras enfermedades sistémicas, en neoplasias y en infecciones y, asimismo, pueden hallarse en ausencia de otra enfermedad coexistente, lo que se ha definido como síndrome antifosfolípido primario<sup>36</sup>. Esta entidad, por tanto, se caracteriza por trombosis asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípido en ausencia de algún proceso que pueda justificar la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Las trombosis pueden ocurrir en cualquier lugar de la economía, aunque las más frecuentes son las trombosis venosas en extremidades inferiores, los abortos de repetición (probablemente por trombosis placentarias) y los accidentes cerebrovasculares<sup>37</sup>.

En cuanto a la afección cardíaca ligada al síndrome antifosfolípido, se habían descrito de forma aislada casos de lesiones valvulares llamativas en sujetos con lupus y anticuerpos antifosfolípido<sup>38,39</sup>. Nuestro grupo demostró por primera vez<sup>21</sup>, hecho que fue confirmado<sup>40</sup>, que los anticuerpos antifosfolípido se asociaban significativamente con la presencia de lesiones valvulares en pacientes afectados de lupus. Sin embargo, el lupus, como ya se ha observado anteriormente, es una enfermedad compleja en la que concurren multitud de fenómenos inflamatorios, trombóticos y degenerativos<sup>13</sup>. Por tanto, el modelo adecuado para estudiar si los anticuerpos antifosfolípido y las lesiones valvulares podían tener relación es el síndrome antifosfolípido primario, lo que condujo a un estudio posterior, efectuado en este tipo de pacientes<sup>41,42</sup>, que confirmó una elevada frecuencia (36%) de lesiones valvulares. Dichas lesiones se localizan sobre las válvulas mitral y aorta, generalmente son engrosamientos localizados, dan lugar a regurgitación (muy raramente estenosis) que en ocasiones pueden ser de grado severo, y se puede llegar a la necesidad de proceder a cirugía de recambio valvular. El protagonismo de los anticuerpos antifosfolípido está aún por definir, aunque debe resaltarse un estudio efectuado en pacientes no seleccionados que iban a ser intervenidos de valvulopatía, que reveló que la prevalencia de anticuerpos antifosfolípido era más elevada que en un grupo control<sup>43</sup>. Se ha sugerido que fenómenos trombóticos en las superficies valvulares podrían ser los responsables de las lesiones<sup>44,45</sup>, hipótesis que se apoyaría en pacientes en los que la cirugía o la autopsia han objetivado trombosis sobre las valvas<sup>46</sup>.

Pero las lesiones cardíacas no se limitan a las válvulas. Las arterias coronarias epicárdicas pueden presentar, en ausencia de arteriosclerosis, fenómenos trombóticos que den lugar a infarto agudo de miocardio<sup>47,48</sup>. Un estudio ha revelado que un 21% de los pacientes con infartos de miocardio en menores de 45 años tenían títulos (no elevados) de anticuerpos antifosfolípido<sup>49</sup>; asimismo, se ha publicado que los pacientes con



*Fig. 2. Trombosis que afecta a la microvasculatura miocárdica en un paciente con síndrome antifosfolípido. Este paciente presentaba un patrón de miocardiopatía dilatada con coronarias epicárdicas sanas, probablemente consecuencia de oclusiones vasculares repetidas en vasos intramiocárdicos de pequeño calibre.*

cardiopatía isquémica estable o inestable tienen concentraciones más elevadas de anticuerpos antifosfolípido que la población general<sup>50</sup>, existiendo en cambio controversia sobre si el hallazgo tras un infarto de miocardio de concentraciones elevadas de anticuerpos antifosfolípido es un factor pronóstico de futuros acontecimientos coronarios<sup>51</sup>. También las trombosis pueden ocurrir en la microcirculación coronaria (fig. 2), lo que se ha comprobado histológicamente<sup>52</sup>; cuando este fenómeno ocurre repetidamente y afecta a diferentes segmentos, el cuadro clínico corresponde al de una miocardiopatía dilatada. En ocasiones pueden coexistir en el corazón la afectación valvular y la miocárdica, como ocurrió en un caso de nuestra serie<sup>42</sup> con insuficiencia aórtica severa de poco tiempo de evolución y, pese a ello, severa depresión de la función ventricular izquierda, que falleció en la intervención, comprobándose en la autopsia numerosas trombosis en los pequeños vasos miocárdicos, lo que justificaba la mala función ventricular. Incluso en sujetos sin evidencia clínica de afección miocárdica, el Doppler revela anomalías sutiles de la función diastólica ventricular<sup>53</sup>. En la bibliografía existen, asimismo, descripciones aisladas de trombosis intracavitarias cardíacas en ausencia de otros factores que las pudiesen justificar<sup>54,55</sup> y, finalmente, no es infrecuente encontrar en estos pacientes casos de síndrome de hipertensión arterial pulmonar<sup>56</sup> (fig. 3).

El síndrome antifosfolípido primario debe sospecharse ante la presencia de trombosis arteriales o venosas, especialmente si ocurren en sujetos jóvenes sin otros factores de riesgo, si son de repetición o si coexisten con lesiones valvulares cardíacas. El alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina (en ausencia de tratamiento con heparina) es la pista que debe conducir a determinar la concentración de anti-

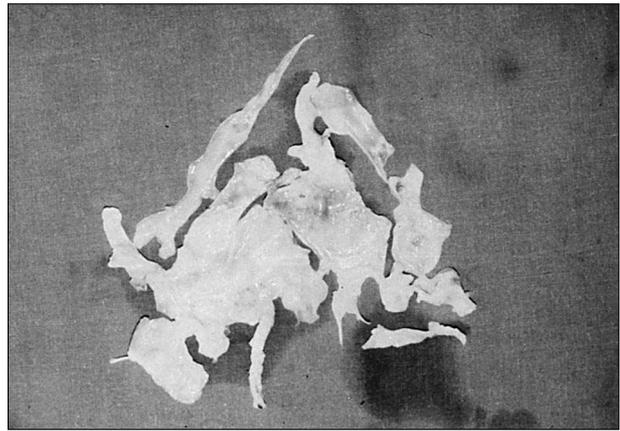
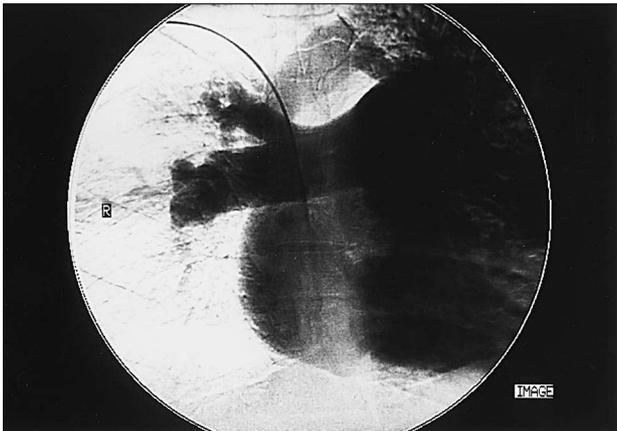


Fig. 3. Izqda.: angiografía digital arterial pulmonar en un paciente con síndrome antifosfolípido primario. Se observa gran dilatación de la arteria pulmonar derecha y sus ramas, con obstrucción casi completa de la lobar superior e inferior, importantes defectos de perfusión pulmonar. La presión sistólica de la arteria pulmonar era de 122 mmHg; dcha.: material trombótico extraído en la trombendarterectomía pulmonar; tras la intervención la presión descendió a 51 mmHg.

cuerpos antifosfolípido (directamente mediante ELISA o mediante un test coagulométrico que determina el anticoagulante lúpico). El tratamiento de estos pacientes se efectúa mediante anticoagulantes (dicumarínicos) asociados con antiagregantes (aspirina), reservando para los casos recurrentes que cursen con concentraciones elevadas de anticuerpos antifosfolípido los tratamientos con corticoides o inmunosupresores en un intento de reducir dichos títulos.

### ESCLERODERMIA

Se trata de una enfermedad caracterizada por engrosamientos fibrosos de la piel, junto con enfermedad degenerativa de los dedos, esófago, intestino, riñón, pulmón y corazón. Se clasifica en esclerosis sistémica difusa, limitada y en formas de «solapamiento» con otras enfermedades sistémicas como el lupus, la artritis reumatoide o la dermatomiositis. Se desconoce su etiología exacta, aunque su mecanismo fisiopatológico radica en una lesión vascular difusa, fundamentalmente de las pequeñas arterias, las cuales presentan proliferación subintimal y fibrosis periadventicial. Dicha vasculopatía cursa frecuentemente con fenómeno de Raynaud.

La afección cardíaca es pleomorfa<sup>57</sup> y, como ocurre en la mayoría de enfermedades del colágeno, existe una disociación entre la frecuencia de afección clínica y la que puede encontrarse mediante estudios autopsícos. Así, el pericardio participa en forma de pericarditis clínica en un 15% de casos y el miocardio en forma de insuficiencia cardíaca en un 10%<sup>58,59</sup>, mientras que la anatomía patológica objetiva afección pericárdica en un 33-72% de casos y miocárdica en un 12-89%<sup>60-63</sup>.

La pericarditis clínica es inespecífica y no evoluciona prácticamente nunca a constrictiva. En ocasiones es consecuencia de la afección renal. El miocardio puede

presentar necrosis en ausencia de lesiones coronarias, y se ha sugerido, ante el hallazgo de lesiones de reperusión, la posibilidad de que se deban a espasmos coronarios (fenómeno de Raynaud cardíaco). Más frecuente es el hallazgo de fibrosis miocárdica, que da lugar a deterioro inicialmente de la función diastólica, y en grados avanzados de la sistólica, con la subsiguiente aparición de insuficiencia cardíaca. También la fibrosis y la degeneración afectan al tejido específico de conducción, lo que se manifiesta en forma de arritmias auriculares y ventriculares, así como de bloqueo auriculoventricular. Finalmente, la enfermedad pulmonar crónica de la esclerodermia, que en fases iniciales puede estar presente en ausencia de anomalías radiológicas o espirométricas<sup>64</sup>, cursa con hipertensión arterial pulmonar, que causa un cuadro de cor pulmonale crónico, aunque también puede presentarse hipertensión arterial pulmonar de causa arteriopática<sup>65</sup>.

A modo de resumen de todo ello, cabe citar un reciente estudio efectuado en nuestra institución<sup>66</sup>, en el que en una serie de 63 pacientes con esclerosis sistémica limitada, a través de una serie de exámenes incruentos (ecocardiografía, gammagrafía de perfusión con talio tras prueba de provocación con frío y ventriculografía isotópica) se encontró una alta frecuencia de alteraciones de la función diastólica tanto de ventrículo izquierdo como del derecho, de insuficiencia mitral de grado ligero (en el 49% de casos), isquemia gammagráfica (64%), hipertensión pulmonar (14%) y derrame pericárdico (18%).

La presencia de cardiopatía ensombrece el pronóstico de la enfermedad<sup>67</sup>, siendo la insuficiencia cardíaca una de las formas más comunes de fallecimiento<sup>68</sup>. La cardiopatía de la esclerodermia carece de otro tratamiento que el puramente sintomático. Los antagonistas del calcio (nifedipino o diltiazem) pueden mejorar el fenómeno de Raynaud y la isquemia miocárdica<sup>69,70</sup>;

se ha sugerido que los estrógenos pueden mejorar el fenómeno de «Raynaud coronario»<sup>71</sup>, el óxido nítrico puede ser de ayuda en la hipertensión arterial pulmonar<sup>72</sup>, mientras que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) han mejorado el pronóstico de la nefropatía.

## POLIMIOSITIS-DERMATOMIOSITIS

La polimiositis es una miopatía inflamatoria (miositis) autoinmune, cuyo sustrato anatomopatológico es una degeneración-necrosis de la musculatura esquelética junto con un infiltrado inflamatorio linfocitario. Se manifiesta clínicamente en forma de pérdida de fuerza muscular progresiva que se inicia en regiones proximales (afecta inicialmente a la cintura escapular y pélvica, músculos del cuello y musculatura faríngea) y sólo afecta a zonas distales o la musculatura respiratoria en fases muy evolucionadas o no tratadas. En un 10-20% de casos subyace una neoplasia. En los casos en los que también existe participación de la piel se denomina dermatomiositis.

El diagnóstico se establece por el hallazgo de concentraciones de creatinina (CK) elevadas, un electromiograma propio de miopatía y la biopsia muscular que demuestra los cambios histológicos típicos de miopatía inflamatoria.

La afección cardíaca se conoce desde que la enfermedad fue descrita a finales del siglo XIX<sup>73</sup>. Consiste en una miocarditis similar a la miositis esquelética. Su incidencia se ha establecido en el 30% en un estudio realizado en autopsias<sup>74</sup>. Las manifestaciones clínicas de las miocarditis son sutiles: taquicardia en reposo, dolores atípicos y cambios inespecíficos de la repolarización en el ECG. Se ha descrito insuficiencia cardíaca franca, pero es más frecuente la simple aparición de bloqueo cardíaco (distal al haz de His)<sup>75</sup> o arritmias. En el laboratorio se demuestra elevación de la fracción MB de las CK. El ecocardiograma revela un patrón que ocasionalmente puede llegar a evolucionar al de miocardiopatía dilatada.

El tratamiento de la miocarditis tiene como objetivo reducir la respuesta inflamatoria, comenzando por corticoides a dosis elevadas, monitorizando la evolución de las CK-MB (el mejor parámetro biológico de mejoría). La reducción de los corticoides no debe comenzarse hasta que las CK-MB se hayan normalizado, y debe ser muy paulatina (meses). Inmunosupresores como el metotrexato o la azatioprina pueden ser utilizados como alternativa.

## CONECTIVOPATÍA MIXTA

Se trata de una enfermedad que posee manifestaciones mixtas de lupus, esclerodermia, polimiositis y artritis reumatoide. Por consiguiente, también la cardiopatía que se asocia a la enfermedad posee datos de

todas ellas, como pericarditis con posibilidad de derrame pericárdico, miocarditis y valvulopatía (siendo la más frecuente la afección mitral). También se han descrito arritmias y trastornos de la conducción<sup>76</sup>.

## ESPONDILIOARTRITIS SERONEGATIVAS

En este apartado se incluyen la espondiloartritis anquilopoyética, la enfermedad de Reiter, la artritis psoriásica y las artritis asociadas a las enfermedades intestinales inflamatorias (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn). Aunque se habían considerado variantes de la artritis reumatoide, hoy día se sabe que estas artritis son diferentes clínicamente, epidemiológica y genéticamente. Cursan con factor reumatoide y anticuerpos antinucleares (AAN) negativos y, característicamente, se asocian al antígeno de histocompatibilidad HLA-B27.

La espondiloartritis anquilopoyética da lugar a un proceso inflamatorio esclerosante que cursa con insuficiencia aórtica. Esta lesión valvular, descrita magistralmente por Bulkley y Roberts<sup>77</sup>, se debe a 3 factores: *a*) engrosamiento y acortamiento por retracción de las valvas; *b*) desplazamiento caudal de éstas (por la formación de una protuberancia fibrosa, como un anillo, justo debajo del plano valvular, que contribuye a la retracción), y *c*) dilatación de la aorta ascendente, cuya consistencia cede tras el proceso de inflamación-fibrosis que acontece en su íntima y adventicia (la media queda más respetada). La afección cardíaca es frecuente, pero generalmente es subclínica<sup>78</sup>. Cuando la lesión se hace clínicamente aparente ya no existe componente inflamatorio, a menudo la regurgitación se hace severa y obliga a cirugía de recambio aórtico<sup>79</sup>; en otras ocasiones se asocia con bloqueo auriculoventricular completo y también el engrosamiento subvalvular puede alcanzar a la mitral que presenta entonces insuficiencia mitral de menor grado. También se ha descrito, aunque es muy infrecuente, pericarditis, miocarditis, disfunción ventricular y valvulitis por células gigantes. Un 5% de pacientes con espondiloartritis anquilopoyética o enfermedad de Reiter presentan clínica cardiológica, lo que es aún más raro en el resto de artritis seronegativas<sup>80</sup>.

El tratamiento de esta cardiopatía es puramente sintomático.

## VASCULITIS. POLIARTERITIS NODOSA

Las vasculitis son un conjunto de enfermedades sistémicas, de etiología desconocida y base autoinmune, caracterizadas por inflamación vascular de vasos de diverso calibre, que dan lugar a necrosis. Se clasifican en función de una serie de variables: tamaño y localización de las arterias afectadas, formación de granulomas y asociación de eosinofilia (tabla 4).

La poliarteritis nodosa es el prototipo. Es una enfermedad caracterizada por vasculitis focal inflamatoria y

**TABLA 4**  
**Clasificación de las vasculitis**

---

Poliarteritis (o panarteritis) nodosa
Arteritis de células gigantes o de la temporal
Granulomatosis de Wegener
Angeítis de Churg-Strauss
Angeítis por hipersensibilidad
Arteritis de Takayasu
Enfermedad de Kawasaki
Enfermedad de Behçet
Policondritis recurrente

---

necrosante. En fases iniciales puede observarse la inflamación afectando la media y la adventicia de los vasos; en fases más avanzadas, todo el vaso se ve afectado por el infiltrado predominantemente linfocitario, lo que da lugar a trombosis de su luz (con la consiguiente necrosis tisular y de las propias paredes vasculares) o a la formación de microaneurismas. La piel, riñones, tracto digestivo, bazo, ganglios linfáticos, sistema nervioso central, musculatura y el corazón son las localizaciones preferenciales del proceso.

A nivel cardíaco pueden verse lesiones puramente primarias de la enfermedad, en forma de vasculitis de las arterias coronarias de mediano-pequeño tamaño, o bien simplemente secundarias a la hipertensión arterial y nefropatía. Aunque la vasculitis coronaria sea la lesión más específica, especialmente si causa la formación de aneurismas, es mucho más frecuente clínicamente la cardiopatía secundaria (un 90% de los pacientes son hipertensos y la insuficiencia renal es también frecuente), lo que da lugar que hasta un 60% de los pacientes acaben desarrollando insuficiencia cardíaca<sup>81,82</sup>. También puede cursar con infarto de miocardio, trastornos de conducción, arritmias y pericarditis (ésta generalmente asociada a la insuficiencia renal), mientras que el endocardio no se ve afectado.

Los corticoides son el tratamiento de elección, aunque agravan la hipertensión; es controvertido si el tratamiento anticoagulante puede reducir las trombosis, mientras que la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y las arritmias se tratan de modo convencional.

En relación al resto de vasculitis, la arteritis de la temporal se caracteriza por afectar a sujetos de edad avanzada y a arterias en cualquier localización, siendo la temporal la ubicación clásica. Anatomopatológicamente se descubre en la pared arterial células gigantes. Desde el punto de vista cardíaco puede existir afectación coronaria, aunque ésta es indistinguible clínicamente de la arteriosclerótica. La granulomatosis de Wegener se localiza fundamentalmente en el tracto respiratorio alto (nasofaringe, oído medio, senos paranasales y árbol bronquial) y riñones, sin que clínicamente se aprecie afectación cardíaca, aunque los estu-

dios autópsicos demuestran afectación coronaria y pericárdica en el 50%, miocarditis en el 25% e infarto de miocardio en el 11% de los casos, respectivamente<sup>83</sup>. La angeítis de Churg-Strauss tiene un curso semejante al de la poliarteritis nodosa, aunque, a diferencia de ésta, suele cursar con afectación pulmonar con infiltrados eosinófilos y asma, mientras que a nivel cardíaco puede presentar pericarditis incluso constrictiva y fibrosis endomiocárdica. La angeítis por hipersensibilidad afecta a vasos de pequeño calibre en cualquier ubicación, mientras que en el corazón la estructura más frecuentemente afectada es el pericardio. La arteritis de Takayasu, por su parte, afecta a vasos de mediano o gran calibre en sujetos preferentemente jóvenes, en particular en los troncos braquiocefálicos (de ahí su denominación de «coartación invertida»), la aorta y las arterias renales (da lugar a hipertensión sistémica) y pulmonares (hipertensión pulmonar). La enfermedad de Kawasaki, descrita en Japón en niños, cursa con un cuadro febril con lesiones cutaneomucosas y vasculitis que da lugar a pancarditis y coronaritis que deriva en trombosis y formación de aneurismas, cuyo pronóstico mejora con aspirina e inmunoglobulinas<sup>84</sup>. La enfermedad de Behçet es una vasculitis caracterizada por úlceras genitales y orales, iritis y uveítis; un 5% de los pacientes presentan manifestaciones cardiovasculares de todo tipo como tromboflebitis y arteritis ubicuas, pericarditis, miocarditis y lesiones valvulares<sup>85</sup>. Finalmente, la policondritis recurrente es una rara enfermedad que cursa con brotes y remisiones sucesivas afectando los cartílagos, sobre todo el auricular y nasal; un 25% de casos presentan manifestaciones cardiovasculares que se deben a la afectación de los anillos valvulares (fundamentalmente mitral y aórtico), que van dilatándose, lo que puede llevar a la formación de aneurismas, con subsiguiente regurgitación valvular que puede acabar necesitando cirugía<sup>86</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Nihoyannopoulos P, Gómez PM, Joshi J, Loizou S, Walport MJ, Oakley CM. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation* 1990; 82: 369-375.
2. Ansari A, Larson PH, Bates HD. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Progr Cardiovasc Dis* 1985; 6: 421-434.
3. Bahl VK, Vasan RS, Aradhye S, Malaviya AN. Prevalence of cardiac abnormalities early in the course of systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1.540-1.541.
4. Bridgen W, Bywaters EGC, Lessof MH, Ross IP. The heart in systemic lupus erythematosus. *Br Heart J* 1960; 22: 1-16.
5. Hejtmancik M, Wright JC, Quint R, Jennings FL. The cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1964; 68: 118-130.
6. Porcel JM, Selva A, Tornos MP, Galve E, Soler-Soler J. Resolution of cardiac tamponade in systemic lupus erythematosus with indomethacin. *Chest* 1989; 96: 1.193-1.194.

7. Doherty NE, Siegel RJ. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1985; 110: 1.257-1.265.
8. Borenstein DG, Fye WB, Arnett FC, Stevens MB. The myocarditis of systemic lupus erythematosus: association with myositis. *Ann Intern Med* 1978; 89: 619-624.
9. Jolles PR, Tatum JL. SLE myocarditis. Detection by Ga-67 citrate scintigraphy. *Clin Nucl Med* 1996; 21: 284-286.
10. Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP, Foster E, Simonson JS, Schiller NB. The left ventricle in systemic lupus erythematosus: initial observations and a five-year follow-up in a university medical center population. *Am Heart J* 1993; 125: 1.117-1.122.
11. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975; 58: 243-264.
12. Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med* 1924; 33: 701-737.
13. Galve E, Candell-Riera J, Pigrau C, Permanyer-Miralda G, García del Castillo H, Soler-Soler J. Prevalence, morphologic types, and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988; 319: 817-823.
14. Cervera R, Font J, Paré C, Azqueta M, Pérez-Villa F, López-Soto A et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 156-159.
15. Crozier IG, Li E, Milne M, Nichols G. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1.145-1.148.
16. Roldan CA, Shively BK, Lau CC, Gurule FT, Smith EA, Crawford MH. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1.127-1.134.
17. Morin AM, Boyer AS, Nataf P, Gandjbakhch I. Mitral insufficiency caused by systemic lupus erythematosus requiring valve replacement: three case reports and a review of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44: 313-316.
18. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.424-1.430.
19. Gordon RJ, Weilbaecher D, Davy SM, Safi HJ, Quinones MA, DeFelice CA et al. Valvulitis involving a bioprosthetic valve in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 104-107.
20. Kalangos A, Panos A, Sezerman O. Mitral valve repair in lupus valvulitis. Report of a case and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 1995; 4: 202-207.
21. Galve E, Ordi J, Candell Riera J, Permanyer Miralda G, Vilardell M, Soler Soler J. Valvular heart disease in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1989; 320: 739-741.
22. Font J, Cervera R, López Soto A, Pallarés L, Bosch X, Ampurdanés S et al. Anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune diseases: isotype distribution and clinical associations. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 475-483.
23. Tornos MP, Galve E, Pahissa A. Clinical considerations regarding infective Libman-Sacks endocarditis. *Int J Cardiol* 1985; 5: 409-412.
24. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the heart. Lessons and pitfalls for the cardiologist. *Circulation* 1991; 84: 920-923.
25. Nobrega TP, Klodas E, Breen JF, Liggett SP, Higano ST, Reeder GS. Giant coronary artery aneurysms and myocardial infarction in a patient with systemic lupus erythematosus. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39: 75-79.
26. Scott JS, Maddison PJ, Taylor PV, Esscher E, Scott O, Skinner RP et al. Connective tissue disease, antibodies to ribonucleoproteins and congenital heart block. *N Engl J Med* 1983; 309: 209-212.
27. Reed BR, Lee LA, Harmon C. Autoantibodies to SS-A/Ro in infants with congenital heart block. *J Paediatr* 1983; 103: 889-891.
28. Press J, Uziel Y, Laxer RM, Luy L, Hamilton RM, Silverman ED. Long-term outcome of mothers of children with complete congenital heart block. *Am J Med* 1996; 100: 328-332.
29. Lagana B, Tubani L, Maffeo N, Vella C, Makk E, Baratta L et al. Heart rate variability and cardiac autonomic function in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5: 49-55.
30. Stein KS, McFarlane IC, Goldberg N, Ginzler EM. Heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5: 44-48.
31. Soulier JP, Boffa MC. Avortements à répétition, thromboses et anticoagulant circulant anti-thromboplastine. *Nouv Presse Med* 1980; 9: 859-864.
32. Bernstein ML, Salusinsky-Sternbah M, Bellefleur M, Essletine DW. Thrombotic and hemorrhagic complications in children with the lupus anticoagulant. *Am J Dis Child* 1984; 138: 1.132-1.135.
33. Hughes GRV, Harris N, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-489.
34. Mueh JR, Herbst KD, Rapoport SI. Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 1980; 92: 156-159.
35. Rand JH, Xiao-Xuan W, Andree HAM, Lockwood CJ, Guller S, Scher J et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome. A possible mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337: 154-160.
36. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero et al. The «primary» antiphospholipid syndrome. Major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366-374.
37. Asherson RA, Harris EN. Anticardiolipin antibodies-clinical associations. *Postgrad Med J* 1986; 62: 1.081-1.087.
38. Ford PM, Ford SE, Lillicrap DP. Association of lupus anticoagulant with severe valvular heart disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 597-600.
39. Chartash EK, Lans DM, Paget SA, Qamar T, Lockshin MD. Aortic insufficiency and mitral regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 407-412.
40. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, Font J, Gil A, Coltart DJ et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990; 335: 1.541-1.544.
41. Galve E, Ordi J, García H, Barquinero J, Vilardell M, Soler J. Cardiac valvular involvement in primary antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1990; 82 (Supl 3): 397.
42. Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler-Soler J. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 116: 293-298.
43. Bouillanne O, Millaire A, De Groote P, Puisieux F, Cesbron JY, Jude B et al. Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in heart valve disease: a case-control study. *Am Heart J* 1996; 132: 790-795.
44. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the heart. Lessons and pitfalls for the cardiologist. *Circulation* 1991; 84: 920-923.
45. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996; 93: 1.579-1.587.
46. García Torres R, Amigo MC, De la Rosa A, Morón A, Reyes PA. Valvular heart disease in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): clinical and morphological findings. *Lupus* 1996; 5: 56-61.
47. Romero Ferrer B, Galve Basilio E, Ordi Ros J, Pérez Pemán P, Falgá Tirado C, Soler-Soler J. Trombosis coronaria como manifestación del síndrome antifosfolípido. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 327-329.
48. Asherson RA, Mackay IR, Harris EN. Myocardial infarction in a young man with systemic lupus erythematosus, deep vein thrombosis, and antibodies to phospholipid. *Br Heart J* 1986; 56: 190-193.
49. Norberg RJ, Ernerudh J, Hamsten A, Unander AM, Arfors L. Phospholipid antibodies in cardiovascular disease. *Acta Med Scand* 1987; 715: 93-98.
50. Klemp P, Cooper RC, Strauss J, Jordaan ER, Przybojewski JZ, Nel N. Anti-cardiolipin antibodies in ischaemic heart disease. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 74: 254-257.

51. Sletnes KE, Smith P, Abdelnoor M, Arnesen H, Wisloff F. Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction, and non-haemorrhagic stroke. *Lancet* 1992; 339: 451-453.
52. Murphy JJ, Leach IH. Findings at necropsy in the heart of a patient with anticardiolipin syndrome. *Br Heart J* 1989; 62: 61-64.
53. Coudray N, De Zuttere D, Bletry O, Piette JC, Wechsler B, Goddeau P et al. M mode and Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in primary antiphospholipid syndrome. *Br Heart J* 1995 74: 531-535.
54. Lubbe WF, Asherson RA. Intracardiac thrombus in systemic lupus erythematosus associated with lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1.453-1.454.
55. Leventhal LJ, Borofsky MA, Bergey PD, Schumacher HR Jr. Antiphospholipid antibody syndrome with right atrial thrombosis mimicking an atrial myxoma. *Am J Med* 1989; 87: 111-113.
56. Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, Khamashta MA, Hughes GRV. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990; 17: 1.292-1.298.
57. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 841-860.
58. Goldman AP, Kotler MN. Heart disease in scleroderma. *Am Heart J* 1985; 110: 1.043-1.046.
59. Janosik DL, Osborn TG, Moore TL, Shah DG, Kenney RG, Zuckner J. Heart disease in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 19: 191-200.
60. Oram S, Stokes W. The heart in scleroderma. *Br Heart J* 1961; 23: 243-259.
61. Sackner MA, Heinz ER, Steinberg AJ. The heart in scleroderma. *Am J Cardiol* 1966; 17: 542-559.
62. McWhorter JE, LeRoy EC. Pericardial disease in scleroderma (systemic sclerosis). *Am J Med* 1974; 57: 566-575.
63. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis: a cause of cardiac dysfunction. *Circulation* 1976; 53: 483-490.
64. Schwaiblmair M, Behr J, Fruhmam G. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in patients with systemic sclerosis. *Chest* 1996; 110: 1.520-1.525.
65. Murata I, Takenaka K, Yoshinoya S, Kikuchi K, Kiuchi T, Tanigawa T et al. Clinical evaluation of pulmonary hypertension in systemic sclerosis and related disorders. A Doppler echocardiographic study of 135 Japanese patients. *Chest* 1997; 111: 36-43.
66. Candell Riera J, Armadans Gil L, Simeón CP, Castell Conesa J, Fonollosa PLa V, García del Castillo H et al. Comprehensive noninvasive assessment of cardiac involvement in limited systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1.356-1.361.
67. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 841-860.
68. Nishioka K, Katayama I, Kondo H, Shinkai H, Ueki H, Tamaki K et al. Epidemiological analysis of prognosis of 496 Japanese patients with progressive systemic sclerosis (SSc). *J Dermatol* 1996; 23: 677-682.
69. Rodeheffer RJ, Rommer JA, Wigley F, Smith CR. Controlled double blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1983; 308: 880-883.
70. Geirsson AJ, Danielsen R, Petursson E. Left ventricular myocardial perfusion and function in systemic sclerosis before and after diltiazem treatment. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 317-320.
71. Lekakis J, Mavrikakis M, Emmanuel M, Prassopoulos V, Papa-michael C, Moupoulou D et al. Acute estrogen administration can reverse cold-induced coronary Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 421-424.
72. Williamson DJ, Hayward C, Rogers P, Wallman LL, Sturgess AD, Penny R et al. Acute hemodynamic responses to inhaled nitric oxide in patients with limited scleroderma and isolated pulmonary hypertension. *Circulation* 1996; 94: 477-482.
73. Oppenheim H. Zur Dermatomyositis. *Berl Klin Wochenschr* 1899; 36: 805-807.
74. Denvow CE, Lie JT, Tancredi RG, Bunch TW. Cardiac involvement in polymyositis. A clinicopathologic study of 20 autopsied patients. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 1.088-1.092.
75. Schaumburg HH, Nielsen SL, Yurchak PM. Heart block in polymyositis. *N Engl J Med* 1971; 284: 480-481.
76. Alpert MA, Goldberg SH, Singen BH, Durjam JB, Sharp GC, Ahmad M et al. Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation* 1983; 68: 1.182-1.193.
77. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. *Circulation* 1973; 48: 1.014-1.027.
78. Stamato T, Laxer RM, De Freitas C, Gow R, Silverman ED, Luy L et al. Prevalence of cardiac manifestations of juvenile ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 744-746.
79. Kawasaki M, Hetzer R, Oelert H, Stauch G, Borst HG. Aortic valve replacement and ascending aorta replacement in ankylosing spondylitis: report of three surgical cases and review of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 30: 310-314.
80. De Almeida FA, Albanesi-Filho FM, De Albuquerque EM, Magalhaes EC, de Menezes ME. El ecocardiograma en la evaluación del compromiso cardiaco en las espondiloartropatías seronegativas. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 55: 231-236.
81. Holsinger DR, Osmundson PJ, Edwards JE. The heart in periarteritis nodosa. *Circulation* 1962; 25: 610-618.
82. Schrader ML, Hochman JS, Bulkley BH. The heart in polyarteritis nodosa: a clinicopathologic study. *Am Heart J* 1985; 109: 1.353-1.359.
83. Fauci AS, Wolf SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52: 535-561.
84. Melish ME, Hicks RV. Kawasaki syndrome: clinical features, pathophysiology, etiology and therapy. *J Rheumatol* 1990; 17 (Supl 24): 2-10.
85. Lie JT. Cardiac and pulmonary manifestations of Behçet syndrome. *Pathol Res Pract* 1988; 183: 347-355.
86. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 193-215.