

# Enfermedad mixta del tejido conectivo

E. Valls Pascual, J.J. Alegre Sancho, A. Ybáñez García, M. Robustillo Villarino, A. Martínez Ferrer, I. De la Morena Barrio, C. Feced Olmos, M. Fernández Matilla.  
Hospital Universitario Dr Peset. Valencia.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) fue definida por primera vez en 1972 por Sharp y colaboradores, como una conectivopatía caracterizada por la combinación de manifestaciones propias de lupus eritematoso sistémico (LES), de esclerosis sistémica (ES) y de polimiositis (PM) asociadas a la presencia de un anticuerpo entonces denominado anti-ENA y actualmente conocido como anti-U1-RNP<sup>(1,2)</sup>.

### Enfermedad mixta del tejido conectivo, conectivopatía indiferenciada y síndromes de solapamiento

Aproximadamente un 25% de casos con sospecha de conectivopatía no pueden ser catalogados como una enfermedad concreta puesto que no cumplen los criterios mínimos para su diagnóstico o clasificación (conectivopatías indiferenciadas) o porque cumplen simultáneamente criterios de varias enfermedades (síndromes de solapamiento).

La consideración de las conectivopatías indiferenciadas y de los síndromes de solapamiento como entidades nosológicas diferenciadas ha sido motivo de controversia. Entre otras cosas, por la observación de que pacientes con estos diagnósticos acaban desarrollando una conectivopatía concreta con el tiempo y, por tanto, la sintomatología previa podría considerarse una forma de inicio.

También es motivo de discusión si la EMTC debe considerarse como una conectivopatía concreta y no como la coexistencia de varias enfermedades del tejido conectivo en un mismo paciente. Los defensores de esta idea consideran que la importancia de distinguir la EMTC como una entidad aparte radica en que la presencia de anticuerpos anti-U1-RNP se asocia con características clínicas distintivas, como por ejemplo:

- La glomerulonefritis proliferativa, la psicosis o los ictus son poco frecuentes; sin embargo, son importantes causas de morbimortalidad en el LES.
- La gran mayoría de pacientes desarrolla un fenómeno de Raynaud al inicio de la enfermedad,

mientras que sólo un 25% de pacientes con LES lo sufre durante el curso de la enfermedad.

- La frecuencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) es, según los estudios publicados, mayor que en el LES y en la ES, constituyendo la principal causa de muerte.
- Es más frecuente la presencia de factor reumatoide y el desarrollo de artritis erosiva que en pacientes con LES.

Además de las distinciones en la clínica, se considera que los pacientes con EMTC tienen un pronóstico distinto al resto de conectivopatías<sup>(3)</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La EMTC es más frecuente en mujeres que en hombres (ratio 9/1 - 16/1). La edad de inicio, por lo general, se sitúa entre los 20 y los 40 años. Los datos en cuanto a su prevalencia son escasos y por tanto mal conocidos<sup>(4)</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS (TABLA 1)

Las manifestaciones clínicas iniciales en la EMTC pueden consistir en alteraciones inespecíficas como malestar general, mialgias, artralgias y febrícula. La asociación de ANA positivos y fenómeno de Raynaud a los síntomas anteriormente referidos pueden orientarnos a la hora de decidir seguir al paciente.

Se han propuesto algunas características clínicas que decantarían el diagnóstico hacia EMTC en lugar de LES, PM o ES<sup>(5-12)</sup>.

- Presencia de anticuerpos anti-U1-RNP especialmente los dirigidos frente a la proteína de 70Kd.
- Fenómeno de Raynaud asociado a edema de manos.
- Ausencia de alteraciones renales o del SNC graves.
- Artritis grave.
- HAP de inicio insidioso no relacionada con fibrosis pulmonar.

A continuación se describen las manifestaciones clínicas más frecuentemente asociadas a la EMTC.

Tabla 1: **Manifestaciones clínicas de la EMTC**

Manifestaciones clínicas	Frecuencia (%)
<b>Osteoarticulares</b>	
• Artritis	85
• Mialgias	70
• Nódulos	40
• Artropatía de Jaccoud	30
• Miositis	25
• Erosiones articulares	20
<b>Mucocutáneas</b>	
• Edema de manos	75
• Rash cutáneo	50
• Úlceras mucosas	45
• Esclerodactilia	40
• Pápulas de Gottron	10
• Eritema en heliotropo	Raro
<b>Cardiovasculares</b>	
• Fenómeno de Raynaud	90
• Hipertensión arterial pulmonar	25-80
• Pericarditis	10-30
• Miocarditis	Raro
<b>Pleuropulmonares</b>	
• Enfermedad intersticial	30-50
• Pleuritis	30
• Vasculitis pulmonar	-
• Tromboembolismos	-
• Hemorragia alveolar	-
• Disfunción diafragmática	-
<b>Gastrointestinal</b>	
• Hipomotilidad esofágica	80
• Malabsorción	Raro
<b>Neurológicas</b>	
• Hipoacusia neurosensorial	50
• Neuropatía del trigémino	15
• Meningitis aséptica	Raro
<b>Renales</b>	
• Glomerulonefritis	10
• Crisis renal hipertensiva	Raro
<b>Fiebre</b>	

Adaptado de Maddison PJ. Mixed connective tissue disease: overlap syndromes. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 2000;14:111-24.

### Manifestaciones dermatológicas

La manifestación más frecuente es el edema de manos asociado al fenómeno de Raynaud que suele aparecer en estadios precoces de la enfermedad. También se ha descrito calcinosis cutánea y de partes blandas (Figura 1), esclerodactilia, exantema malar, placas discoides, úlceras orogenitales, xerodermia, livedo reticularis y nódulos subcutáneos. Es decir, unas manifestaciones se asemejan a las de la ES y otras a las del LES.

### Fiebre

Puede ser la manifestación inicial asociada o no a miositis, meningitis aséptica, serositis, linfadenopatías o infección.

### Artropatía

La artritis en la EMTC es más frecuente y agresiva que en el LES. El 60% de los pacientes desarrolla una artritis franca (Figura 2), pudiendo presentar deformidades similares a las de la artritis reumatoide (desviación cubital de los dedos, deformidades en cuello de cisne o en ojal). Algunos pacientes pueden llegar a desarrollar una artritis destructiva, pudiéndose evidenciar la presencia de erosiones marginales en el estudio radiológico.

Un 70% de los pacientes con EMTC presentan positividad para el factor reumatoide y un 50% para el anticuerpo antipéptido citrulinado, lo que inicialmente podría ser motivo de confusión diagnóstica<sup>(13,14)</sup>.

### Miopatía

La miopatía inflamatoria, clínica e histológicamente equivalente a la de la polimiositis, es uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad<sup>(15)</sup>. Pero lo más frecuente son las mialgias sin cambios en la electromiografía o las enzimas musculares, y sin debilidad muscular objetiva. De hecho, en algunas ocasiones no queda claro si los síntomas corresponden a una afectación muscular leve o a un síndrome fibromiálgico asociado.

### Manifestaciones cardiovasculares

#### Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud es una manifestación frecuente y de aparición precoz en el curso de la EMTC. En el estudio mediante capilaroscopia podemos encontrar:

- Patrones superponibles a los encontrados en ES.
- Patrones similares a los del LES, con predominio de tortuosidades.
- Hallazgos 'mixtos'.

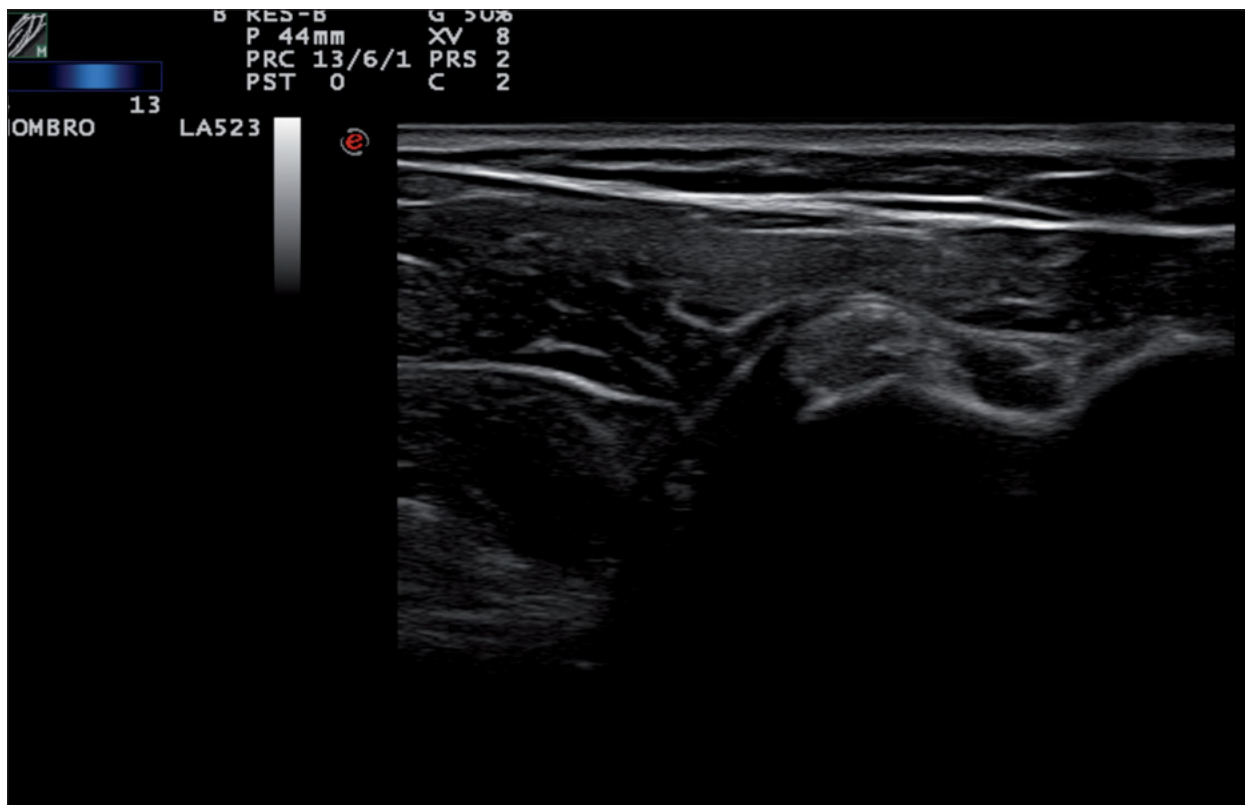


Figura 1. **Calcinosis tendón subescapular en paciente con EMTC**



Figura 2. **Artropatía en paciente con EMTC**

Además, no es infrecuente la afectación macrovascular. De hecho, en estudios angiográficos se ha detectado una elevada prevalencia de oclusión de arterias de mediano calibre<sup>(16)</sup>.

#### *Hipertensión arterial pulmonar (HAP)*

La prevalencia de HAP en EMTC oscila entre el 25% y el 80%<sup>(17)</sup>, constituyendo una de las causas principales de fallecimiento en esta enfermedad<sup>(18)</sup>. Sin embargo, debemos considerar que el diagnóstico de HAP en todas las publicaciones se hizo en base

a hallazgos ecocardiográficos y con puntos de corte de presión sistólica de arteria pulmonar bajos.

Debemos sospecharla ante la aparición de disnea de esfuerzo, pudiendo hallar refuerzo del segundo tono pulmonar en la auscultación, dilatación de la arteria pulmonar objetivada en una radiografía de tórax y/o signos de hipertrofia ventricular derecha en el ECG. Pero dado que estos signos aparecen cuando la patología ya está establecida, debemos solicitar pruebas comple-

mentarias que nos ayuden a realizar un diagnóstico precoz.

La detección precoz de HAP constituye una prioridad, dado que actualmente se dispone de medicación efectiva para la estabilización de esta patología, hecho que influye en el pronóstico de los pacientes.

A diferencia de la ES, enfermedad en la que se recomienda el cribado de HP incluso en pacientes asintomáticos, en la EMTC se recomienda sólo cuando el paciente presenta disnea de esfuerzo. La ecocardiografía y las pruebas de función respiratoria constituyen las principales herramientas de cribado, precisándose la realización de un cateterismo de ventrículo derecho para la confirmación del diagnóstico<sup>(19)</sup>. Otras pruebas de utilidad son el test de la marcha de seis minutos, las pruebas de imagen (TACAR, gammagrafía de ventilación/perfusión) y el ECG.

En las pruebas de función respiratoria de los pacientes con HAP se aprecia una disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y de la capacidad vital forzada (CVF). A diferencia de lo observado en la enfermedad pulmonar intersticial, en la HAP la disminución de la DLCO es desproporcionada a la reducción de la CVF, de modo que el cociente entre ambas (CVF/DLCO) es mayor de 1,8<sup>(19)</sup>.

Mediante la ecografía Doppler cardíaca puede estimarse la presión arterial pulmonar sistólica a partir de la velocidad de regurgitación tricuspídea, corregida por la presión estimada en aurícula derecha, siguiendo la ecaución de Bernouilli. Existe todavía discusión acerca de cuales serían los puntos de corte más adecuados en el establecimiento del diagnóstico de HAP. En este sentido, se han propuesto unos criterios que permitan seleccionar qué pacientes precisarían una confirmación mediante cateterismo cardíaco de cavidades derechas (Tabla 2)<sup>(20)</sup>.

El cateterismo cardíaco de cavidades derechas constituye el patrón de oro para el diagnóstico de la HAP. Se considerará la realización de un cateterismo del ventrículo derecho si se detectan hallazgos en la ecocardiografía compatibles con HAP posible o probable, para confirmar el diagnóstico y determinar la gravedad, así como para establecer la situación basal de cara a evaluar posteriormente la respuesta al tratamiento. Se establece el diagnóstico de HAP cuando se detecta una presión media en la arteria pulmonar igual o mayor de 25 mmHg en reposo, con una presión de enclavamiento pulmonar (PCP) menor o igual a 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) superior a 3 unidades Wood (mmHg/l/min).

Tabla 2: **Criterios ecocardiográficos para el diagnóstico de la HAP<sup>(20)</sup>**

**HAP improbable**

- Velocidad de regurgitación tricuspídea  $\leq 2,8$  m/s, PAS  $\leq 36$  mmHg sin variables ecocardiográficas adicionales sugestivas de HAP\*

**HAP posible**

- Velocidad de regurgitación tricuspídea  $\leq 2,8$  m/s, PAS  $\leq 36$  mmHg con variables ecocardiográficas adicionales sugestivas de HAP\* o
- Velocidad de regurgitación tricuspídea 2,9-3,4 m/s, PAS 37-50 mmHg con/sin variables ecocardiográficas adicionales sugestivas de HAP\*

**HAP probable**

- Velocidad de regurgitación tricuspídea  $\geq 3,4$  m/s, PAS  $\geq 50$  mmHg con/sin variables ecocardiográficas adicionales sugestivas de HAP

\*Aumento de velocidad de regurgitación de la válvula pulmonar, tiempo de aceleración de eyección del ventrículo derecho acortado, aumento del tamaño de las cavidades derechas, forma o movimiento irregular del septo interventricular, engrosamiento de la pared del ventrículo derecho, dilatación del tronco pulmonar principal.

*Otras*

Otra de las manifestaciones cardiovasculares frecuentes (entre un 10 y un 30% de los casos) en pacientes con EMTC es la pericarditis. La EMTC puede cursar también con afectación miocárdica primaria o secundaria al desarrollo de una HAP.

Hasta en un 20% de los pacientes pueden detectarse anomalías en el ECG. Los cambios más frecuentemente detectados son signos de hipertrofia del ventrículo derecho, de crecimiento de la aurícula derecha, y defectos de la conducción interventricular.

**Manifestaciones pleuropulmonares**

El 75% de los pacientes puede presentarlas<sup>(21)</sup>. Se han descrito múltiples afecciones asociadas a la enfermedad:

- Derrame pleural.
- Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).
- Vasculitis pulmonar.
- Tromboembolismos pulmonares.
- Hemorragia alveolar.
- Disfunción diafragmática.
- HAP.

La EPID es la manifestación pulmonar más frecuente en la EMTC. Se da en un 30-50% de los



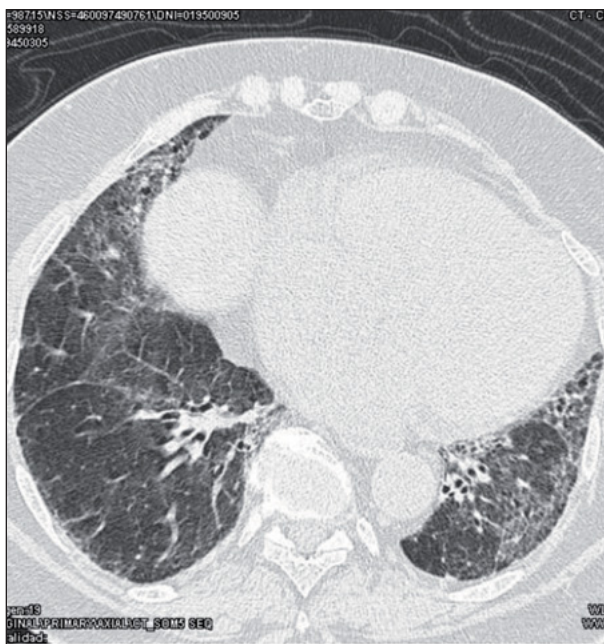


Figura 3. **Enfermedad pulmonar intersticial difusa en paciente con EMTC**

pacientes<sup>(22)</sup>. Para la detección de EPID se utilizan las pruebas de función respiratoria y el TC de alta resolución pulmonar (TACAR).

En las pruebas de función respiratoria podemos encontrar un patrón restrictivo con disminución de la CVF y un descenso paralelo de la DLCO, con un cociente DLCO/VA normal, y una capacidad pulmonar total (TLC) baja en la pletismografía.

El patrón de TACAR más habitual es el de neumonía intersticial inespecífica (NINE), con engrosamiento septal, opacidades lineares no septales y opacidades en vidrio esmerilado de predominio periférico y en los lóbulos inferiores (Figura 3).

Se estima que un 25% de los pacientes con EPID no tratada en el contexto de una EMTC puede evolucionar a formas graves en un plazo de 4 años<sup>(22)</sup>.

#### **Manifestaciones renales**

Las presentan el 25% de los pacientes. La patología renal más frecuente en la EMTC es la nefropatía membranosa, de la que la manifestación típica es la proteinuria en rango nefrótico. También se han descrito crisis renales similares a las que ocurren en la ES.

#### **Manifestaciones gastrointestinales**

Se dan en el 60-80% de los pacientes. La manifestación gastrointestinal más común es la alteración de la motilidad del tracto gastrointestinal superior. Otras alteraciones descritas con menor frecuencia

son la hemorragia digestiva, vasculitis mesentérica o esplénica, hemoperitoneo, pancreatitis, ascitis, serositis, megacolon, perforación colónica, divertículos similares a los de la ES, malabsorción por sobrecrecimiento bacteriano, neumatosis intestinal, cirrosis biliar primaria, enteropatía pierde proteínas y la hepatitis autoinmune.

#### **Manifestaciones neurológicas**

Aunque clásicamente se ha considerado que la EMTC se caracteriza por la ausencia de manifestaciones a nivel del sistema nervioso central, se ha descrito que el 25% de los pacientes presentan manifestaciones como neuropatía del trigémino, cefalea (de origen vascular o secundaria a meningitis aséptica, entre otras causas) o hipoacusia neurosensorial<sup>(23-31)</sup>. Raramente, se ha descrito una amplia variedad de síndromes neurológicos entre los cuales cabe mencionar la mielitis transversa, síndrome de la cola de caballo, polirradiculopatías, neuropatías periféricas, leucoencefalopatía multifocal progresiva, miastenia gravis y trastornos desmielinizantes.

#### **EMBARAZO**

Diversos estudios muestran resultados discordantes en cuanto a la influencia del embarazo sobre la actividad de la enfermedad y viceversa. En un estudio se describen brotes de la enfermedad durante el embarazo, así como un incremento de pérdidas fetales, en el 40% de las pacientes con EMTC embarazadas<sup>(32)</sup>. Sin embargo, en otro estudio no se confirma una mayor incidencia de brotes asociados al embarazo o al puerperio<sup>(33)</sup>.

Se ha descrito una elevada prevalencia de bajo peso en los recién nacidos de madres con EMTC<sup>(34)</sup>, probablemente relacionada con alteraciones vasculares a nivel placentario. Además, se ha descrito asociación entre anticuerpos anti-células endoteliales y pérdidas fetales<sup>(35)</sup>.

Se han propuesto una serie de recomendaciones para el manejo de mujeres con EMTC embarazadas con el objetivo de mejorar la evolución del embarazo y el puerperio<sup>(36)</sup>:

- Planificación del embarazo tras un periodo de estabilidad clínica de al menos 5-6 meses.
- Seguimiento del embarazo en una consulta obstétrica de alto riesgo.
- Seguimiento mensual en reumatología durante el periodo de embarazo.
- Valoración analítica al inicio del embarazo que incluya determinación de anticuerpos anti-RNP,

Tabla 3: **Criterios diagnósticos de Alarcón-Segovia et al** (37)

<p><b>Criterio serológico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-RNP positivo a títulos altos (<math>\geq 1/1.600</math> por hemaglutinación)</li> </ul> <p><b>Criterios clínicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema de manos</li> <li>• Sinovitis</li> <li>• Miositis (demostrada por datos de laboratorio o biopsia)</li> <li>• Fenómeno de Raynaud</li> <li>• Acrosclerosis (con o sin escleroderma proximal)</li> </ul> <p><b>Diagnóstico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterio serológico y al menos 3 criterios clínicos, uno de los cuales debe ser sinovitis o miositis</li> </ul>
---

Tabla 4: **Criterios de Kahn** (38)

<p><b>Criterio serológico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-RNP positivo a títulos altos y ANA positivos con patrón moteado (a títulos <math>\geq 1:1.200</math>)</li> </ul> <p><b>Criterios clínicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema de dedos</li> <li>• Sinovitis</li> <li>• Miositis</li> <li>• Fenómeno de Raynaud</li> </ul> <p><b>Diagnóstico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterio serológico asociado a fenómeno de Raynaud y al menos 2 de los restantes criterios clínicos</li> </ul>
--

anti Ro y anti La, anticardiolipina y anticoagulante lúpico.

- Tratamiento rápido de la elevación de cifras de tensión arterial con labetalol, alfa-metildopa o nifedipino. Las pacientes con una crisis renal previa tienen un riesgo alto de desarrollar hipertensión arterial durante el embarazo.
- Uso de corticosteroides si se produce un brote de la enfermedad, pudiendo asociar hidroxiquina o azatioprina si es necesario, teniendo la precaución de disminuir la dosis de azatioprina a la mitad en el último trimestre para reducir el riesgo de hipogammaglobulinemia en el neonato.
- Si la paciente estaba recibiendo corticoides previamente al embarazo, deberá administrarse un bolo de 100 mg de metilprednisolona endovenosa al inicio del parto y, posteriormente, cada 8 horas durante ese día.
- Se permite la lactancia materna si la paciente está siendo tratada con corticoides a dosis  $\leq 30$  mg/día de prednisona o equivalentes, antipalúdicos o AINES de vida media corta.

## LABORATORIO

Los anticuerpos anti-U1-RNP son la determinación analítica más específica de la EMTC y su detección es lo que nos hace sospechar la enfermedad.

Inicialmente este anticuerpo se denominó anti-ENA, considerándose que reaccionaba con un antígeno nuclear extraíble sensible a la RNAasa. Actualmente se sabe que el antígeno es el U1-RNP:

un complejo formado por RNA y las proteínas A', C y una proteína de 70 kD. En concreto, la mayor especificidad para la EMTC corresponde a los anticuerpos de tipo IgG que actúan frente a la proteína A' y la proteína de 70 kD.

Al margen de esta determinación, la detección por inmunofluorescencia indirecta de ANA a títulos altos con un patrón moteado nos puede orientar hacia este diagnóstico. Pero aparte de los anticuerpos anti-U1-RNP, los anticuerpos anti-Sm, anti-Ro y anti-La también producen este patrón. Por tanto, si se detecta ANA con patrón moteado en la inmunofluorescencia consideraremos la posibilidad, además de otras enfermedades autoinmunes, de estar ante una EMTC. Si en el ELISA los anticuerpos dominantes en varias determinaciones son los anti-U1-RNP, a pesar de poder encontrar otros anticuerpos a títulos más bajos, la sospecha principal será una EMTC.

Otras alteraciones analíticas frecuentes en la EMTC, aunque inespecíficas, son:

- Anemia leve, de proceso inflamatorio crónico (75%).
- Test de Coombs positivo (60%).
- Leucopenia con afectación linfocitaria predominante. Tiende a correlacionarse con la actividad de la enfermedad.
- Hipergammaglobulinemia policlonal.
- Positividad para el factor reumatoide (50-70%) y para el anticuerpo anti péptido citrulinado (50%).
- Positividad para los anticuerpos anti RNP-A2, fibrilina-1 y nucleosomas.
- Positividad para anticuerpos antifosfolípido. Se relaciona con trombocitopenia y con HAP.
- Positividad para los anticuerpos anti-células endoteliales. Se relaciona con alteraciones a nivel

Tabla 5: **Criterios diagnósticos de Kasukawa et al** (39)

**Síntomas comunes**

- Fenómeno de Raynaud
- Tumefacción dedos o manos

**Anticuerpos anti-RNP**

**Hallazgos mixtos**

- Hallazgos pseudo-LES
  - Poliartrosis
  - Linfadenopatía
  - Eritema facial
  - Pericarditis o pleuritis
  - Leucocitopenia <4.000 o Trombocitopenia <100.000
- Hallazgos de pseudo-ES
  - Esclerodactilia
  - Fibrosis pulmonar. Patrón restrictivo: capacidad vital <80% o disminución cap. difusión TLCO <70%
  - Hipomotilidad o dilatación del esófago
- Hallazgos de pseudo-PM/DM
  - Debilidad muscular
  - Incremento en suero de enzimas musculares
  - Patrón miogénico en la EMG

**Diagnóstico**

- Uno o ambos síntomas comunes + anticuerpo anti-RNP + uno o más hallazgos en al menos 2 de las 3 categorías de los hallazgos mixtos (LES, ES, PM/DM)

Tabla 6: **Criterios diagnósticos de Sharp et al** (40)

**Criterios mayores**

- Miositis severa.
- Enfermedad pulmonar:
  - DLCO <70% de la normalidad
  - HAP
  - Lesiones proliferativas vasculares en biopsia de pulmón
- Fenómeno de Raynaud o hipomotilidad esofágica
- Esclerodactilia o edema de manos
- ENA + >1/10.000 y anti-U1-RNP+ y anti Sm -

**Criterios menores**

- Alopecia
- Leucopenia
- Anemia
- Pleuritis
- Pericarditis
- Artritis
- Neuropatía del trigémino
- Rash malar
- Trombocitopenia
- Miositis ligera
- Historia de edema de manos

**Diagnóstico**

- 4 criterios mayores y anti-U1-RNP a títulos ≥1:4.000 (considerando la positividad para anti-Sm como criterio de exclusión), o 2 criterios mayores (de entre los 3 primeros), 2 criterios menores y anti-U1-RNP a títulos ≥1:1.000

vascular en pulmón (incluida la HAP) y riñón, así como a pérdidas fetales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de la EMTC es complejo, puesto que las manifestaciones de la enfermedad aparecen generalmente de forma secuencial, de modo que es posible que un paciente sea inicialmente diagnosticado de otra conectivopatía concreta (ES, LES, PM) o bien de una conectivopatía indiferenciada, pasando posteriormente a ser diagnosticado de EMTC a medida que la adición de manifestaciones de una y otras enfermedades del tejido conectivo se hace patente.

Se han propuesto varios grupos de criterios diagnósticos. Los más conocidos se detallan en las Tablas 3 a 6.

En un estudio en el que se comparan estos criterios diagnósticos, se concluye que los más adecuados son los de Alarcón-Segovia y los de Kahn, teniendo ambos una sensibilidad en torno al 60% y una especificidad alrededor del 85%<sup>(41)</sup>.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico de la EMTC, sino que este debe ir dirigido a controlar las manifestaciones concretas que se producen a lo largo de la evolución de la enfermedad. Hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos controlados, basándose las recomendaciones en estudios observacionales y en datos obtenidos de las restantes enfermedades del tejido conectivo.

En general, podría decirse que aquellas manifestaciones ‘típicas’ de LES responden bien a corticoi-

Tabla 7: **Tratamiento de la EMTC**

<b>Artritis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve: AINEs, prednisona <math>\leq 20</math> mg/24 h, antipalúdicos</li> <li>• Grave/Erosiva: metotrexate, leflunomida, azatioprina</li> </ul>
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcio antagonistas</li> <li>• Simpaticolíticos</li> </ul>
<b>Serositis (pleuritis, pericarditis)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AINEs</li> <li>• Ciclos cortos de prednisona 20 mg/24 h</li> </ul>
<b>Meningitis aséptica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclos cortos de prednisona 1 mg/kg/24 h</li> <li>• Retirar AINEs y evitar cotrimoxazol por posible asociación con esta manifestación</li> </ul>
<b>Miositis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuadro agudo, grave: prednisona 60-100 mg/24 h</li> <li>• Cuadro crónico, moderado-leve: prednisona 10-30 mg/24 h</li> <li>• Casos refractarios: metotrexate, azatioprina, ciclosporina o inmunoglobulinas IV</li> </ul>
<b>Nefropatía membranosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve: seguimiento</li> <li>• Moderada: IECA + prednisona 0,25-1 mg/kg/24 h</li> <li>• Grave: prednisona 1 mg/kg/24 h + ciclofosfamida IV mensual + IECA</li> </ul>
<b>Crisis hipertensiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IECA</li> </ul>
<b>Miocarditis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticoides + ciclofosfamida</li> </ul>
<b>Hipertensión pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafil)</li> <li>• Prostanoides (epoprostenol, iloprost, treprostnil)</li> <li>• Antagonistas del receptor de la endotelina (bosentan, ambrisentan)</li> <li>• Anticoagulación (precaución si riesgo de sangrado)</li> </ul>
<b>Enfermedad intersticial pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisona a dosis altas</li> <li>• Ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato</li> </ul>
<b>Dismotilidad esofágica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proquinéticos (metoclopramida)</li> <li>• Inhibidores de la bomba de protones</li> <li>• Dilatación endoscópica si estenosis graves</li> </ul>
<b>Neuropatía del trigémino</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiepilépticos (gabapentina, pregabalina)</li> <li>• Antidepresivos tricíclicos</li> </ul>
<b>Trombocitopenia, anemia hemolítica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticoides</li> <li>• Inmunoglobulinas IV</li> <li>• Danazol</li> </ul>

des, pudiendo ser necesarias dosis de entre 0,25 y 1 mg/kg de peso. Se utilizarán las mínimas dosis efectivas durante el mínimo tiempo posible, entre otros motivos, para evitar desencadenar crisis renales. Con el objetivo de minimizar los efectos secundarios de una corticoterapia prolongada, son útiles los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) como la hidroxicloroquina, la azatioprina o el metotrexate, que nos permitirán reducir progresivamente la dosis de corticoides. Asimismo, no debemos olvidar añadir suplementos de calcio y

vitamina D con el objetivo de prevenir fracturas por fragilidad.

El tratamiento de la HAP se basa en fármacos que actúan sobre los mecanismos fisiopatogénicos implicados en la misma, es decir, los antagonistas de los receptores de endotelina (bosentan, ambrisentan), los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafil) y los prostanoides (epoprostenol, iloprost, treprostnil).

No se recomienda el uso de calcioantagonistas en el tratamiento de la HAP asociada a colagenopatías,



puesto que se ha visto que son pocos los pacientes que responden<sup>(42)</sup>. Los anticoagulantes no han sido evaluados, por lo que deben ser usados con precaución especialmente en pacientes con riesgo de sangrado digestivo<sup>(42)</sup>. Asimismo, debemos monitorizar de forma estricta a los pacientes que precisen diuréticos por el riesgo de desarrollar crisis renales.

A diferencia de lo que ocurre en la HAP asociada a ES, en la EMTC se recomienda asociar inmunosupresores (ciclofosfamida en pulsos de 600 mg/m<sup>2</sup> mensuales durante 6 meses) por el componente inflamatorio de esta afección. En caso de respuesta, se considerará micofenolato o azatioprina como terapia de mantenimiento<sup>(42)</sup>.

El uso de digitálicos (para la disfunción diastólica cardiaca) debe evitarse por el riesgo que tienen estos pacientes de desarrollar arritmias ventriculares. En pacientes con bloqueos de rama o fasciculares, los antipalúdicos deben utilizarse con precaución, por el riesgo a desarrollar un bloqueo cardiaco completo.

En casos de miositis refractarias a inmunosupresores (metotrexate, azatioprina, ciclosporina), especialmente en aquellos pacientes con afectación de la musculatura deglutoria, se considerará el uso de inmunoglobulinas endovenosas.

En la Tabla 7 se resumen las terapias utilizadas para las principales manifestaciones de la EMTC.

### PRONÓSTICO

Existen evidencias de que los pacientes con anticuerpos anti-U1-RNP a títulos altos tienen una probabilidad baja de presentar enfermedad renal o neurológica grave y, por ello, originalmente se consideró que la EMTC tiene un mejor pronóstico que otras enfermedades del tejido conectivo como es el LES.

Sin embargo, posteriormente se ha visto que, según el grado de afectación orgánica, la EMTC puede tener una evolución muy variable.

Un elevado porcentaje de los pacientes con EMTC desarrollan HAP, constituyendo esta afección (y sus complicaciones cardiovasculares) la principal causa de muerte.

La infección grave de origen bacteriano es la siguiente causa de muerte más frecuentemente descrita.

Se estima que la supervivencia global a los 10-12 años es de 72%-84% de los pacientes según las series consultadas<sup>(43-44)</sup>. Sin embargo, estos datos proceden de publicaciones antiguas por lo que en la actualidad, teniendo en cuenta los avances terapéuticos en HAP, podrían diferir.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease—an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148.
2. Venables PJ. Mixed connective tissue disease. *Lupus* 2006; 15:132.
3. Aringer M, Steiner G, Smolern JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 411.
4. Nakae K, Furusawa F, Kasukawa R, et al: A nationwide epidemiological survey on diffuse collagen diseases: Estimation of prevalence rate in Japan. In Kasukawa R, Sharp G, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1987: 9-13.
5. Lambova SN, Kuzmanova SI. Raynaud's phenomenon in common rheumatic diseases. *Folia Med (Plovdiv)* 2006; 48:22.
6. Maldonado ME, Pérez M, Pignac-Kobinger J, et al. Clinical and immunologic manifestations of mixed connective tissue disease in a Miami population compared to a Midwestern US Caucasian population. *J Rheumatol* 2008; 35: 429.
7. Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, et al. Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 16:135.
8. Bennett, RM. Mixed Connective Tissue Disease and Overlap Syndromes. In: *Textbook of Rheumatology*, 7th Edition, Harris, ED, et al. (Eds), W.B. Saunders, Philadelphia 2004. pp. 1241-529.
9. Bennett RM, O'Connell DJ. The arthritis of mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 1978; 37:397.
10. Pope JE. Other manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 519.
11. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 429.
12. Hoffman RW, Maldonado ME. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: a short analytical review. *Clin Immunol* 2008; 128: 8.
13. Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, et al. Rheumatoid factor isotypes in mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 572.
14. Takasaki Y, Yamanaka K, Takasaki C, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients with mixed connective tissue disease. *Mod Rheumatol* 2004; 14:367.
15. Hall S, Hanrahan P. Muscle involvement in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 509.

16. Peller JS, Gabor GT, Porter JM, Bennett RM. Angiographic findings in mixed connective tissue disease. Correlation with fingernail capillary photomicroscopy and digital photoplethysmography findings. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 768.
17. Distler O, Pignone A. Pulmonary arterial hypertension and rheumatic diseases-from diagnosis to treatment. *Rheumatology* 2006; 45 (suppl 4): 22-25.
18. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 899.
19. Steen V, Medsger Jr TA. Predictors of Isolated Pulmonary Hypertension in Patients With Systemic Sclerosis and Limited Cutaneous Involvement. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 48 (nº 2): 516-22.
20. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/pulmonary-arterial-hypertension.aspx>.
21. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 92.
22. Végh J, Szilasi M, Soós G, et al. Interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Orv Hetil* 2005; 146: 2435.
23. Bennett RM, Bong DM, Spargo BH. Neuropsychiatric problems in mixed connective tissue disease. *Am J Med* 1978; 65: 955.
24. Hojaili B, Barland P. Trigeminal neuralgia as the first manifestation of mixed connective tissue disorder. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 145.
25. Hagen NA, Stevens JC, Michet CJ Jr. Trigeminal sensory neuropathy associated with connective tissue diseases. *Neurology* 1990; 40: 891.
26. Bronshvag MM, Pырstowsky SD, Traviesa DC. Vascular headaches in mixed connective tissue disease. *Headache* 1978; 18:154.
27. Okada J, Hamana T, Kondo H. Anti-U1RNP antibody and aseptic meningitis in connective tissue diseases. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 247.
28. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Reuter M, Gross WL. Pachymeningitis in mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1656.
29. Yasuda Y, Akiguchi I, Kameyama M. Sulindac-induced aseptic meningitis in mixed connective tissue disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1989; 91: 257.
30. Hoffman M, Gray RG. Ibuprofen-induced meningitis in mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1982; 1: 128.
31. Hajas A, Szodoray P, Barath S, et al. Sensorineural hearing loss in patients with mixed connective tissue disease: immunological markers and cytokine levels. *J Rheumatol* 2009; 36: 1930.
32. Kaufman RL, Kitridou RC. Pregnancy in mixed connective tissue disease: comparison with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1982; 9: 549.
33. Kari JA. Pregnancy outcome in connective tissue diseases. *Saudi Med J* 2001; 22: 590.
34. Chung L, Flyckt RL, Colón I, et al. Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Lupus* 2006; 15: 595.
35. Medsger TA, Masi AT, Rodnan GP, et al: Survival with systemic sclerosis (scleroderma): A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med* 1971; 75: 369.
36. Kitridou RC. Pregnancy in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005 Aug; 31(3): 497-508, vii.
37. Alarcón-Segovia D, Villarreal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1987:33-40.
38. Kahn MF, Appelboom T. Syndrome de Sharp. In: Kahn MF, Peltier AP, Mayer O, Piette JC, eds. *Les maladies systémiques*, 3rd edn. Paris: Flammarion, 1991:545-56.
39. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S, et al. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1987: 41-7.
40. Sharp GC. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1987: 23-30.
41. Alarcón-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol* 1989; 16: 328.
42. Alegre Sancho JJ, Beltrán Catalán E, Román Ivorra JA. Hipertensión arterial pulmonar en conectivopatías. En: Cuadernos multidisciplinares de hipertensión arterial (HAP). Subirana T, Segovia J, Roman Ivorra JA, Gaudó Navarro J, Ortego Centeno N. SANED 2011, p. 52-68.
43. Miyawaki, S, Onodera, H. Clinical course and prognosis of patients with mixed connective tissue disease. In: *Mixed Connective Tissue Disease and Anti-nuclear Antibodies*, Kasukawa, R, Sharp, G (Eds), Excerpta Medica, Amsterdam, 1987, p. 331.
44. Gendi NS, Welsh KI, Van Venrooij WJ, Vancheeswaran R, Gilroy J, Black CM. HLA type as a predictor of mixed connective tissue disease differentiation. Ten-year clinical and immunogenetic followup of 46 patients. *Arthritis Rheum.* 1995; 38(2): 259.