

34  
24 11227



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina  
División de Estudios Superiores  
Hospital Regional "20 de Noviembre"  
ISSSTE

**Manifestaciones Cardiovasculares en  
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo**

**TESIS DE POSTGRADO**  
Que para obtener la Especialidad en  
**MEDICINA INTERNA**  
p r e s e n t a n



**ISSSTE**

Dr. Ursulo Juárez Herrera  
Dr. Carlos Alberto Domínguez Reyes

México, D. F.

1990

**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

Introducción .....	1
Antecedentes Históricos .....	3
Cuadro Clínico .....	5
Fisiopatología de la EMTC .....	8
Pronóstico .....	9
Objetivos .....	10
Material y Métodos .....	11
Resultados .....	13
Discusión .....	16
Conclusiones .....	23
Cuadros .....	24
Bibliografía .....	29

## INTRODUCCION

El conocimiento universal de que las enfermedades reumatológicas afectan cualquier parte u òrgano del cuerpo, les ha conferido una mayor importancia en las ùltimas dècadas. Cuando la causa de una enfermedad es desconocida, el clìnico tiene dificultad para diferenciar si el cuadro clìnico presentado por el paciente es una característica del padecimiento o es un fenómeno no relacionado. Este problema es especialmente evidente en las enfermedades del tejido conectivo, ya que los resultados de las investigaciones y pruebas de laboratorio para ciertos padecimientos son ocasionalmente ùtiles, pero no patognomònicos, debiendo correlacionarse con el cuadro clìnico para establecer el diagnòstico correcto.

Se ha señalado que la interpretaciòn correcta de la sintomatologia en pacientes cardíacos es difícil, ya que muchos sntomas acompañantes son atribuidos falsamente al sistema cardiovascular, màxime cuando se combinan con enfermedades reumáticas. Sin embargo, el correlacionar fenómenos clínicos con resultados estadísticos ha logrado establecer juicios para bases diagnòsticas; vgr. se sabe que la disnea es una de las manifestaciones cardinales de una reserva cardíaca reducida, pero que no es exclusiva del corazón.

Hemos querido resaltar de esta manera la importante asociaci3n entre la enfermedad mixta del tejido conectivo y las diversas alteraciones del sistema cardiovascular.

## ANTECEDENTES HISTORICOS

Hace más de un siglo en que J. Hutchinson describió que existían formas mixtas de enfermedades reumatológicas con varias características de dos o más trastornos reumáticos bien definidos, conociéndose desde entonces los llamados síndromes de sobreposición (1). Hasta la fecha, la diferenciación de estos casos no está garantizada por pruebas de laboratorio altamente específicas y sensibles, lo cual ha traído a través de los años, denominaciones insatisfactorias como "esclerodermatosis", "lupoderma", y recientemente síndrome de sobreposición (SSP).

El diagnóstico de artritis reumatoide (AR), polimioisitis (PM), lupus eritematoso sistémico (LES), y esclerosis sistémica progresiva (ESP), depende básicamente del cuadro clínico, el grado de afección órgano-específica, y pruebas serológicas de alta especificidad; aunque estas enfermedades se consideran síndromes independientes, algunos pacientes frecuentemente tienen manifestaciones de más de una de ellas (2).

La descripción de los síndromes de sobreposición inició con la observación de pacientes con artritis erosiva deformante y LES, así como la asociación de LES y ESP; LES y PM, síndrome de Sjögren (SS) y LES, etc. En 1972, Sharp y colaboradores describieron un grupo de pacientes con manifestaciones tanto de LES, ESP y PM con un antígeno

extralido del núcleo (ENA), introduciendo desde entonces el término de enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) como una enfermedad reumatológica diferente. Este anticuerpo antinuclear mostró tener especificidad para el componente de la ribonucleoproteína del antígeno extralido del núcleo (anti-RNP). La presencia de títulos altos de anticuerpos contra la ribonucleoproteína (RNP) y la ausencia de anticuerpos hacia el antígeno Smith (Sm); es lo característico de la EMTC.

Hoy en día existe aún controversia para aceptar si la EMTC es una entidad nosológica independiente o es una variante del LES, ESP, o PM; o realmente es una variante de un grupo heterogéneo de SSP. Hay cada vez mayores evidencias que apoyan la primera posibilidad.

Se ha publicado que el antígeno Mo es idéntico al antígeno extralible del núcleo sensible a la ribonucleasa, descrito por Sharp y cols. (3), y actualmente denominado anti-RNP, múltiples estudios han reportado las características de pacientes con anticuerpos anti-RNP (4,5,6).

La condición "sine qua non" para la EMTC es la presencia de anticuerpos anti-RNP a diluciones mayores de 1:10,000, por métodos de hemaglutinación con un patrón moteado a la inmunofluorescencia. Esta característica inmunológica ha tralido mayores bases para considerar a la EMTC como una entidad diferente en ausencia de otros marcadores

serològicos como anti-DNA nativo, o anti-Sm. Tambièn se han descrito complejos inmunes circulantes, hiperglobulinemia y anticuerpos linfocitotòxicos, otros marcadores como Coombs positivo, VDRL falsos positivos y factor reumatoide; los cuales son màs inespecíficos. Los estudios de inmunodifusiòn han demostrado que el ENA tiene dos antígenos diferentes, uno sensible a la ribonucleasa y a la tripsina (ribonucleoproteína nuclear) y otro resistente a la RNAasa y a la tripsina que es el antígeno Sm descrito para detectar anticuerpos en LES. Los pacientes con EMTC tiene títulos altos por hemaglutinaciòn de anticuerpos contra la ENA, RNAasa sensibles y por inmunodifusiòn anticuerpos contra la RNP únicamente y no contra la Sm. Otras características serològicas como hipocomplementemia son comunes hasta en un 25%, depòsitos de IgG, IgM en las paredes de los vasos, fibras musculares, y membranas basales glomerulares así como en la uniòn dermoepidèrmica. Recientemente se han descrito las alteraciones en los circuitos de inmunoregulaciòn de las células T diferentes a los encontrados en el LES, ESP y AR (6,7).

#### **CUADRO CLINICO**

No hay una característica patognòmica de la EMTC, el conjunto de síntomas son pistas que se ven separadamente en la ESPE, AR y PM teniendo como común denominador a los anticuerpos anti-RNP.

## CARACTERISTICAS GENERALES

La prevalencia de la EMTC no se conoce, es menos frecuente que el LES pero más frecuente que la PM y la ESP. La relación mujer-hombre es semejante al LES con proporción - 9:1, no tiene predisposición étnica o racial. La enfermedad inicia en la segunda o tercera década de la vida y recientemente se ha descrito en niños y ancianos; no hay un fenómeno precipitante, pero se ha descrito que el tratamiento con procaïnamida produce EMTC sin llegar a comprobarse. La predisposición familiar no ha sido del todo corroborada y no hay un genotipo característico de la enfermedad.

Las características de presentación son generalmente vagas, con artralgiyas, mialgiyas, fatiga y cambios vasoespásticos, a mayor tiempo de evolución aparecen datos de alopecia, rash discoide, derrame pleural, y fenómeno de Raynaud. Rara vez se presenta como un cuadro agudo con fiebre, miopatía inflamatoria, poliartritis, meningitis aséptica, gangrena digital, neuropatía del trigémino, y abdomen agudo; así que la EMTC fácilmente se confunde con cualquier enfermedad, semeja más a la ESP o permanece como enfermedad del tejido conectivo no diferenciada, con características tanto de LES, PM y ESP.

## ALTERACIONES CARDIOPULMONARES

Las alteraciones cardiovasculares han sido comunmente

encontradas en la EMTC, el hallazgo más común es la pericarditis de evolución benigna. Con las nuevas técnicas diagnósticas y métodos invasivos, la afección miocárdica parece ser más común que como inicialmente se pensaba. Pueden presentarse grados diversos de miocarditis, trastornos diversos de conducción, asociados a hipertensión arterial sistémica e hipertensión pulmonar. Las afecciones valvulares son comunes, con grados diversos de insuficiencia aortica y prolapso valvular mitral. Varios reportes han descrito alteraciones histológicas en el miocardio atribuidas a formas autoinmunes de miocarditis con un infiltrado intersticial de mononucleares y grados variables de fibrosis, estas alteraciones han sido corroboradas en presencia de títulos altos de anticuerpos anti-RNP.

El compromiso pulmonar también ha sido ampliamente descrito en múltiples estudios. La afección predominante es una enfermedad parenquimatosa intersticial la cual es comunmente subclínica en la mayoría de las series, detectada por métodos no invasivos y corroborada por métodos invasivos. Las pruebas de función respiratoria muestran una reducida capacidad de difusión de monóxido de carbono y un predominio del patrón restrictivo en las pruebas de función respiratoria. La teleradiografía de tórax muestra con relativa frecuencia un infiltrado reticular en las bases, con áreas pequeñas de consolidación, grados variables de derrame pleural y cardiomegalia radiográficamente evidente,

la cual es secundaria a fibrosis intersticial o es un evento vascular primario ya sea por proliferación de la capa íntima de las arterias pulmonares o debida a una angiopatía aún no conocida de tipo inmunológico relacionada a la EMTc.

#### **FISIOPATOLOGIA DE LA EMTc**

Se ha señalado que la EMTc es un trastorno con fondo inmunológico, donde los circuitos en la inmunoregulación están alterados (8). La naturaleza antigénica que desarrolla a los anticuerpos anti-RNP es un complejo proteico del complejo RNA. Una posible hipótesis menciona que existe una reactividad cruzada entre las proteínas de la ribonucleoproteína y complejos proteicos de RNA exógenos, como los que se han asociado a ciertos virus.

Estudios recientes señalan que las macromoléculas de RNP penetran dentro de las células mediante un mecanismo mediado por receptores; ésta ha sido la explicación para la transferencia de inmunidad humoral pasiva de madres a hijos, donde la interiorización de anticuerpos es a través de receptores Fc. A este respecto Alarcón Segovia y colaboradores (9), han demostrado que fracciones de la IgG, obtenidas de pacientes con títulos muy altos anti-RNP penetran células mononucleares vivas, igualmente mediado por la presencia de receptores Fc.

## ALTERACIONES DE LA INMUNOREGULACION

Los pacientes con EMTC, tienen una disminución de los linfocitos circulantes T supresores y una pérdida por consiguiente, de su función (10). Se piensa que tanto los linfocitos T supresores (TS) como los linfocitos T de ayuda (TH) provienen de una diferenciación de células precursoras post-tímicas. Se le ha llamado células autólogas formadoras de rosetas (Tar). Estas constituyen más del 70% de los timocitos. Estudios recientes de la EMTC han mostrado diferencias, donde el número de células circulantes Tar eran normales, o incluso aumentadas, y esta disfunción no fue corregida con factor sérico tímico, a diferencia del LES, donde esta disfunción si se corrigió (11).

## PRONOSTICO

Se ha mencionado que la EMTC tiene un pronóstico favorable, gracias a una excelente respuesta a los esteroides, cuando son comparados con LES y ESP; sin embargo hacen falta estudios de seguimiento a largo plazo que realmente comprueben este buen pronóstico. Actualmente existen mayores evidencias de que tanto el compromiso cardiopulmonar, como el renal, no son tan benignos como originalmente se pensó.

## OBJETIVOS

1. Conocer cuáles son las principales alteraciones cardiovasculares en los pacientes con diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo, que acuden a la consulta externa de Reumatología del H. R. "20 de Noviembre", ISSSTE.

2. Conocer la severidad de las alteraciones cardiovasculares, y si estas constituyen un riesgo para la vida de los pacientes.

3. Establecer si es útil una búsqueda intencionada de estas alteraciones de manera sistemática en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo, mediante métodos diagnósticos no invasivos.

## MATERIAL Y METODOS

Para fines de este estudio se revisaron pacientes que acuden a la consulta externa de Reumatología del Hospital Regional "20 de Noviembre" del ISSSTE, en la ciudad de México, que tienen el diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). Todos ellos cumplen con los criterios diagnósticos de EMTC propuestos por Alarcón Segovia (12) que son: serológicos (anticuerpos anti-RNP) y clínicos (edema de manos, sinovitis, miositis, fenómeno de Raynaud, yacroesclerosis). Los pacientes debían tener cuando menos tres de los criterios clínicos y el serológico.

Se diseñó como un estudio prospectivo, observacional, y transversal. Se realizó durante el periodo comprendido entre Octubre de 1988 a Octubre de 1989.

Los criterios de inclusión utilizados fueron: pacientes con diagnóstico de EMTC bajo los criterios ya mencionados, con evolución de más de 6 meses al momento del estudio. Se incluyeron ambos sexos, y los límites de edad fueron de 16 a 60 años.

Se excluyó del estudio a pacientes con cardiopatía atribuida a otra etiología como reumática, isquémica, etc.; pacientes con enfermedades terminales conocidas previamente como insuficiencia renal crónica, hepatopatía, y enfermedad oncológica.

Se considerò como criterio de eliminación a la incapacidad o negativa del paciente, para que se le realizaran los estudios clínicos o de gabinete incluidos en el protocolo de estudio.

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa, enfatizándose en los aspectos cardiovasculares, pulmonares, y reumatológicos. A cada uno de los pacientes se les realizó electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo, serie cardíaca, y ecocardiograma modo M.

Los estudios radiológicos fueron interpretados por un radiólogo del hospital que desconocía las manifestaciones del paciente. Los electrocardiogramas y los ecocardiogramas fueron interpretados en el Servicio de Cardiología del Hospital.

De los 18 pacientes evaluados inicialmente, solo 10 cumplieron con los requisitos establecidos para el estudio, por lo que son los únicos que se incluyen para el reporte final.

## RESULTADOS

Se estudiò un total de 10 pacientes que cumplieron con los requisitos y criterios diagnòsticos para EMTC, a quienes se les realizò la evaluaciòn cardiovascular completa.

Nueve pacientes correspondieron al sexo femenino y uno al masculino. La edad de los pacientes al momento del estudio tuvo un rango de 22 a 58 años, con un promedio de 45.4 años. El tiempo de evoluciòn promedio de la enfermedad al momento de la evaluaciòn fuè de 6.5 años, con extremos de 3 y 20 años.

En 3 pacientes se contò con el antecedente de hipertensiòn arterial en sus familiares directos. Dos pacientes refirieron tener antecedentes personales de hipertensiòn arterial. Todos negaron tener antecedentes familiares de enfermedades reumàticas.

Los sntomas atribuibles a enfermedad cardiovascular se presentaron en el 90% de los pacientes. El màs frecuente fuè la disnea, que apareciò en 7 de ellos. La severidad de la disnea variò desde pequeños hasta grandes esfuerzos, y se atribuyò a insuficiencia cardíaca. Las palpitaciones se presentaron en seis pacientes (60%), que no correlacionaron con algùn tipo de arritmia, y sòlo un paciente presentò extrasístoles ventriculares aisladas. El edema de miembros inferiores fuè referido por nueve pacientes,

siendo éste de presentación vespertina. Cuatro pacientes presentaron dolor precordial. En 2 de ellos el dolor fué atribuido a un origen osteomuscular, en uno de ellos se asoció a derrame pericárdico, y uno más presentaba esclerosis de la válvula aórtica. Sólo un paciente no tuvo manifestaciones clínicas relacionadas al sistema cardiovascular. Ningún paciente presentó hemoptisis. (Cuadro 1).

La manifestación reumatológica más frecuente fue el edema de manos y el fenómeno de Raynaud, que fué referido en 9 pacientes (90%) respectivamente. La presencia del fenómeno de Raynaud se asoció en todos los casos a la exposición de las extremidades superiores al frío. La sinovitis fue detectada en 7 de los pacientes. La acroesclerosis estuvo presente en 3 pacientes y el mismo número refirió artritis.

En la exploración del área cardíaca se encontraron las siguientes manifestaciones: 5 pacientes tuvieron soplos valvulares, se encontró reforzamiento del 2o ruido en foco pulmonar en 5, y solamente uno presentó frote pericárdico. (Cuadro 2).

En 9 de las series cardíacas realizadas se encontraron los siguientes cambios: 4 pacientes tuvieron cardiomegalia determinada por el índice cardioráctico, solo en uno de ellos se consideró grado II. En 2 existió prominencia del cono de la pulmonar. Se determinó crecimiento del ventrículo izquierdo en 2 casos, y crecimiento de la aurícula derecha

en otros 2. Se observò cefalización del flujo vascular en 6 pacientes. En 5 pacientes se detectò un infiltrado de tipo reticular que predominaba en ambas bases. Solo en un paciente no se observaron cambios significativos en el estudio radiològico. (Cuadro 3).

En 7 pacientes se observaron cambios en el electrocardiograma, el resto fueron normales. Un paciente presentò extrasístoles ventriculares aisladas, en uno màs hubo bloqueo completo de rama derecha. En un paciente se observò aplanamiento e inversiòn de la onda T, en las derivaciones de la cara diafragmàtica, y otro paciente presentò ondas T acuminadas en V2 a V5. En un paciente hubo cambios electrocardiogràficos sugestivos de crecimiento de ventrículo derecho. No se observaron cambios que sugirieran crecimientos de las aurículas. (Cuadro 4).

Los principales hallazgos ecocardiogràficos fueron derrame pericàrdico de proporciones mínimas en 3 pacientes. En 2 pacientes se reportò disminuciòn de la distensibilidad del ventrículo izquierdo; un paciente tuvo esclerosis de vasos y vàlvula aòrtica. Este ùltimo caso es el de la evolucion màs larga de la enfermedad reumàtica (20 años). En 4 pacientes no se observaron alteraciones en el estudio. (Cuadro 5).

## DISCUSION

La enfermedad mixta del tejido conectivo es una entidad reumatológica bien definida que se caracteriza por manifestaciones clínicas de varias enfermedades como lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica progresiva, y polimiositis, y se caracteriza por tener concentraciones elevadas de anticuerpos circulantes contra la ribonucleoproteína nuclear. Las alteraciones en el sistema cardiovascular han sido ampliamente demostradas en la EMT (13,14,15,16,17,18,19,20,2). Los síntomas atribuidos a enfermedad cardíaca están presentes en la mayoría de los pacientes (13), siendo los más frecuentes: disnea, dolor precordial, síncope, hemoptisis, hipertensión arterial, e insuficiencia cardíaca de grado diverso. En el presente estudio el 90% de los pacientes presentaron manifestaciones que pudieron ser atribuidos a enfermedad cardiovascular. El síntoma más frecuente fue disnea, con una incidencia de 70%, la cual tuvo diferentes grados de severidad y en la mayoría de los casos se asoció a otras manifestaciones de insuficiencia cardíaca. El 60% de los casos presentaron palpitaciones, que no correlacionaron con trastornos del ritmo, excepto en un caso en que se demostró por clínica y ECG la presencia de extrasístoles ventriculares unifocales.

El edema de miembros inferiores también es un signo que refirió la mayoría de los pacientes (90%), el cual fue de predominio vespertino y solo en la mitad de ellos correlacionó con signos de insuficiencia cardíaca global. Cuatro pacientes refirieron dolor precordial, cuyas características clínicas no sugieren cardiopatía isquémica. Ninguno de ellos tenía alteraciones electrocardiográficas que apoyaran esta posibilidad. Una de las pacientes con dolor precordial fue la que tuvo la más larga evolución de la enfermedad reumática y presentaba esclerosis del aparato valvular aórtico, detectado por ecocardiografía. La otra paciente presentó en el ecocardiograma un derrame pericárdico mínimo, relacionándose el dolor con la probabilidad de pericarditis.

El examen físico pone de relieve las alteraciones encontradas en la mayoría de los pacientes. En nuestros pacientes el 90% presentó algún signo que se detectó en la exploración física y que pudo ser atribuido a algún trastorno en el sistema cardiovascular. Las manifestaciones en el examen físico que con mayor frecuencia se reportan en las diversas series son los soplos cardíacos, principalmente sistólicos, el frote pericárdico, el click mesosistólico asociado a prolapso mitral. En nuestros pacientes el signo auscultatorio más frecuente fue el reforzamiento del 2o ruido cardíaco en el foco pulmonar, que se encontró en 50% de los pacientes, que al relacionarse en la mayoría de ellos

con cefalización del flujo vascular pulmonar, prominencia del cono de la arteria pulmonar y disnea, se interpretò como manifestaciòn secundaria a hipertensiòn pulmonar. Dos pacientes presentaron soplo sistòlico en foco aòrtico de grado leve. Uno de ellos correspondia a la paciente que presentò esclerosis de la vòlvula aòrtica en el ecocardiograma. Dos pacientes presentaron soplo sistòlico en la vòlvula mitral grado I, que no correlacionò con los hallazgos de ecocardiografia. En sòlo uno de nuestros pacientes fue posible relacionar la presencia de un soplo con alteraciones valvulares. Se menciona en diferentes series que la presencia de prolapso mitral es un hallazgo relativamente frecuente que puede encontrarse hasta en el 26% de los pacientes con EMTC y que en la mitad de ellos se puede sospechar por clínica (13). El ùnico paciente en que encontramos alteraciones valvulares correspondiò al de evolucion mas larga, 20 años, la cual se aleja mucho del promedio de edad de la mayoria. Como ya se ha descrito, el tiempo de evolucion de la enfermedad correlaciona de manera directa con la frecuencia y severidad de los sintonas y signos atribuidos a enfermedad cardiovascular. Siete de los pacientes estudiados presentaron alguna alteraciòn a nivel de la valoraciòn electrocardiogràfica. Ningùn hallazgo predominò sobre los otros, y mas bien correspondieron a manifestaciones aisladas. Se presentò en un caso, trastorno del ritmo como extrasistoles ventriculares. Solo un

tenía trastorno de la conducción intraventricular, que fué un bloqueo completo de la rama derecha. Un paciente presentó crecimiento del ventrículo derecho. Se ha referido que las alteraciones electrocardiográficas pueden llegar a presentarse hasta en el 90% de los pacientes con EMTC (7,13,14), lo cual se aproxima al porcentaje encontrado en nuestro estudio. Sin embargo, estas alteraciones son inespecíficas. Estas manifestaciones tan diversas son el reflejo de alteraciones anatómicas y funcionales. Las alteraciones del parénquima pulmonar y de la dinámica del circuito cardiopulmonar puede tener como repercusión el crecimiento de las cavidades cardíacas. Sullivan y cols (15), reportan que hasta en el 95% de los estudios de necropsia se pueden encontrar presentes derrames pericárdicos o serohemáticos, inflamación difusa del epicardio e infiltrado polimorfonuclear; cambios que pueden relacionarse con la presencia de alteraciones en el sistema de conducción cardíaca.

El 50% de nuestros pacientes presentó alguna manifestación detectable por medio del ecocardiograma modo M. El principal hallazgo fué el derrame pericárdico en tres de los pacientes, que fué estimado de pequeñas dimensiones. Dos pacientes presentaron disminución de la distensibilidad del ventrículo izquierdo, y una paciente presentó esclerosis vascular y de la válvula aórtica. Una paciente mostró crecimiento de cavidades cardíacas a expensas del ventrículo

derecho. La presencia de derrame pericàrdico en nuestros pacientes como principal hallazgo ecocardiogràfico es semejante a los reportes en la literatura mundial. La pericarditis aguda es una manifestaciòn bien reconocida en la EMTC, pero su patogenia aun permanece incierta. Estudios inmunològicos detallados sobre pericarditis aguda, recientemente han reportado el hallazgo de complejos inmunes anti-RNP en el lquido pericàrdico de pacientes con EMTC, lo que sugiere que la patogenesis de la pericarditis en estos casos puede ser atribuida a la activaciòn del complemento (19).

El 90% de los pacientes estudiados presentaron alguna alteraciòn en el estudio radiològico. La principal anormalidad que se observò fue el aumento del flujo vascular pulmonar manifestado radiològicamente por cefalizaciòn del flujo (60%), la gran mayoría de estos pacientes, tambièn habian otros signos indirectos de aumento de la presiòn arterial pulmonar como son la prominencia del cono de la arteria pulmonar en la placa posteroanterior del tòrax, reforzamiento del segundo ruido en foco pulmonar. La alteracion radiològica que siguiò en frecuencia fuè la cardiomegalia grado leve, que se atribuyò en dos casos a crecimiento de la auricula derecha, y en dos casos a crecimiento ventricular izquierdo. En el 50% de los casos se observò la presencia de un infiltrado reticular basal bilateral. Estos hallazgos son similares a los reportado en

la literatura mundial, donde se menciona que las alteraciones en los estudios radiológicos varían de 40% a 60%, siendo las principales el crecimiento de cavidades y la prominencia del cono de la arteria pulmonar (7,13,14,15). Es bien conocido el compromiso pulmonar en esta enfermedad, que se manifiesta con aumento de las resistencias pulmonares. Alpert y cols. en 1983 (15), reporta por cateterismo cardíaco que más del 60% de los pacientes en su serie presentaron aumento de la presión media de la arteria pulmonar, aumento de la presión capilar pulmonar y aumento de las resistencias venosas sistémicas, aumento de la presión de la aurícula derecha, y reducción del gasto cardíaco. Las alteraciones pulmonares han sido frecuentes en la mayoría de los estudios, generalmente manifestadas como enfermedad parenquimatosa intersticial, que correlaciona con las pruebas funcionales respiratorias con un patrón restrictivo. En nuestros pacientes no fue posible realizar las pruebas funcionales, pero el hallazgo del infiltrado reticular basal, sugiere que esto podría deberse a la afección intersticial mencionada.

Una alteración que con frecuencia se reporta en las series de pacientes con EMTC evaluados desde el punto de vista cardiovascular es el prolapso valvular mitral, que no se encontró en ninguno de nuestros pacientes. La patogénesis del prolapso mitral es desconocida en los pacientes con EMTC Comens y cols. en 1988 trataron de determinar la

frecuencia de prolapso de la válvula mitral en pacientes con LES, ESP, Y EMTc mediante ecocardiografía bidimensional y modo M encontrando que ésta ocurre con mayor frecuencia en este tipo de pacientes que en los del grupo control (20). Sin embargo, Oetgen y cols en un estudio de 16 pacientes no mencionan presencia de prolapso mitral (21).

De esta manera encontramos que el compromiso cardiovascular es parte del espectro clínico de una proporción importante de pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo.

Con los resultados obtenidos en este estudio mediante métodos diagnósticos no invasivos, se establece que son adecuados para la identificación de las principales y más frecuentes manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad. Sin embargo, dado que el compromiso pulmonar es parte del proceso evolutivo de la enfermedad, se hace necesaria la realización de pruebas funcionales respiratorias, y si el caso lo amerita, la determinación de gradientes de presión por medio de cateterismo cardíaco.

## CONCLUSIONES

Del presente estudio concluimos que en la mayoría de los pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo se presentan síntomas y signos atribuibles a enfermedad cardíaca.

La severidad sintomática encontrada en los pacientes estudiados afecta en forma moderada a los enfermos en sus actividades cotidianas.

La evaluación clínica y los métodos diagnósticos no invasivos proporcionan indicadores suficientes que permiten inferir la presencia de hipertensión pulmonar, y en base a esta evaluación, es posible la selección de pacientes que requiere de cateterismo cardíaco con el fin de demostrar hipertensión pulmonar.

Las anomalías cardíacas en la enfermedad mixta del tejido conectivo forman parte importante en la expresión clínica e historia natural de este síndrome reumatológico.

CUADRO 1. SINTOMAS ATRIBUIBLES A COMPROMISO CARDIACO

SINTOMA	TOTAL DE PACIENTES n=10
Disnea	7
Palpitaciones	6
Dolor precordial	4
Tos	3
Edema de miembros inferiores	9
Sincope	1
Hemoptisis	0
Sin síntomas	1

CUADRO 2. HALLAZGOS DE AUSCULTACION CARDIACA

---

HALLAZGO ANORMAL	TOTAL DE PACIENTES n=10
SOPLOS	5
Protosistòlico aòrtico	2
Protomesosistòlico mitral	2
Holosistòlico pulmonar	1
FENOMENOS AGREGADOS	6
Reforzamiento del segundo ruido	5
Frote pericàrdico	1

---

CUADRO 3.

ANORMALIDADES RADIOLOGICAS EN LA SERIE CARDIACA

---

HALLAZGO RADIOLOGICO	TOTAL DE PACIENTES n = 10
Cardiomegalia *	4
Cono de arteria pulmonar prominente	2
Crecimiento del ventrículo izquierdo	2
Crecimiento de la aurícula derecha	2
Cefalización del flujo	6
Infiltrado reticular basal	5
Sin alteraciones radiológicas	1

---

\* Indice cardioràcico mayor de 0.5

CUADRO 4. ANORMALIDADES ELECTROCARDIOGRAFICAS

---

HALLAZGO ELECTROCARDIOGRAFICO	TOTAL DE PACIENTES
	n = 10
<b>Crecimiento/hipertrofia</b>	
Hipertrofia de VD	1
Hipertrofia de VI	0
Crecimiento de AD	0
Crecimiento de AI	0
<b>Trastornos de repolarización</b>	
Aplanamiento/inversión de la onda T	1
Elevación/depresión del segmento ST	0
<b>Trastornos de conducción</b>	
QRS ensanchado	1
Bloqueo de la rama izquierda	0
Bloqueo de la rama derecha	1
<b>Arritmias cardíacas</b>	
Taquicardia sinusal	1
Bradicardia sinusal	0
Extrasístoles auriculares	0
Extrasístoles ventriculares	0
<b>Desviación del Å QRS</b>	
Å QRS a la derecha	1
Å QRS a la izquierda	3
Electrocardiograma normal	3

---

CUADRO 5. ANORMALIDADES ECOCARDIOGRAFICAS POR MODO M

---

HALLAZGO ECOCARDIOGRAFICO	TOTAL DE PACIENTES
	n = 10
Derrame pericàrdico mínimo	3
Crecimiento de VD	1
Crecimiento de VI	0
Hipertrofia de VI	0
Reducción de la distensibilidad de VI	2
Esclerosis aòrtica y de vòlvula aòrtica	1
Ecocardiograma normal	4

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Kelley WN, Harris E, et al. Textbook of Rheumatology. Second edition. W.B. Saunders Co. 1985, Ch 71, pp 1115-36.
2. Prakash U et al. Intrathoracic manifestation in mixed connective tissue disease. Mayo Clin Proc, 1985; 60: 813-21.
3. Sharp GC et al. Mixed Connective Tissue Disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody on an extractable nuclear antigen (ENA). Am J Med, 1972; 52:148-159.
4. Parker MD et al. Ribonucleoprotein antibodies: Frequency and clinical significance in systemic lupus erythematosus, scleroderma and mixed connective tissue disease. J Lab Clin Med, 1973, 82:769.
5. Sharp GC et al. Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. N Engl J Med. 1976, 295:1149.
6. Mc Cain GA et al. Antibody to extractable nuclear antigen in the rheumatic diseases. J Rheum, 1988; 5:399.
7. Alarcon Segovia et al. Immunological abnormalities in mixed connective tissue disease. Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division) Japan Intractable

Diseases Research Foundation. 1987, pp 189-196.

8. Alarcon Segovia et al. Antibody penetration into living cells. I. Intranuclear immunoglobulin in peripheral mononuclear cells in mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. Clin Exp Immunol, 1979, 35:364.
10. Alarcon Segovia et al. Suppressor cell loss and dysfunction in mixed connective tissue disease. Arth and Rheum. 1980, 23:314.
11. Alarcon Segovia et al. Human post-thymic precursor cells in health and disease. IV. Abnormalities in immunoregulatory T cell circuits in mixed connective tissue disease. Arth and Rheum, 1981, 24:1486.
12. Alarcon Segovia et al. Clasification and criteria diagnostic in mixed connective tissue disease. Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division) Japan Intractable Diseases Research Foundation. 1987, pp 40-53.
13. Alpert MA. et al. Cardiovascular manifestations in mixed connective tissue disease in adults. Circulation 1983, 68:1182-93.
14. Baudi E. et al. Cardiovascular manifestations in mixed connective tissue disease. Arch Inst Cardiol Mex. Sep 1984, 54(5):493-7.
15. Sullivan WD et al. Pulmonary Hypertension. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients

- with mixed connective tissue disease. *Medicine* (Baltimore), Mar 1984, 63(2):92-107.
16. Whitlow PL et al. Myocarditis in mixed connective tissue disease. *Arth and Rheum*, Julio 1980; 23(7):808-15.
  17. Kaplan K et al. Myocardial necrosis in a patient with mixed connective tissue disease. *Chest*, Jun 1985; 6:831-2.
  18. Guit GL et al. Mediastinal lymphadenopathy and Pulmonary Arterial Hypertension in mixed Connective tissue disease *Radiology* 1985, 154:305-6.
  19. Negoro N et al. Nuclear ribonucleoprotein immune immune complexes in pericardial fluid of a patient with mixed connective tissue disease. *Arth and Rheum*, Jan 1987; 30(1):97-101.
  20. Comens SM et al. Frequency of mitral valve prolapse in Systemic lupus erythematosus. Progressive systemic sclerosis and Mixed connective tissue disease. *Am J Cardiol*. Feb 1989; 63(1):369-70.
  21. Oetgen et al. Cardiac abnormalities in mixed connective tissue disease. *Chest*, Feb 1983; 83(2):185-8.
  22. Cooke CC et al. Fatal gastrointestinal hemorrhage in MCTD. *Am J Med*, 1977; 20:1421.
  23. Benetr RM et al. Immunocomplex Nephropathy in MCTD. *Am J Med*, 1977; 63:534.
  24. Locker JD et al. Characterization of DNA used to assay

- sera for anti-DNA antibodies; determination of specificities of anti-DNA antibodies in SLE and non-SLE, rheumatic disease states. *J Immunol*, 1977; 118:583.
25. Kaufmann RL et al. Pregnancy in mixed connective tissue disease. Comparison with SLE. *J Rheum*, 1982; 9:549.
  26. Singen BH et al. Mixed Connective Tissue Disease. *Arth and Rheum*, 1977 (Mar 20 Suppl):355-60
  27. Alarcon Segovia et al. Antibody penetration into living cells. A new mechanism of immunology mediated damage. *Rev Inv Clin* 31:111.
  28. Alarcon Segovia et al. Penetration of antinuclear antibodies into immunoregulatory T cells. Pathogenic roll in connective tissue diseases. *Clin Immunol Allergy*, 1981; 1:117.