



**Universidad**  
Zaragoza

**MIOPATÍAS INFLAMATORIAS:  
REVISIÓN DE CASOS Y ESTUDIO COMPARATIVO  
DEL PERFIL DE AUTOANTICUERPOS EN LAS  
DISTINTAS PATOLOGÍAS**

---

INFLAMMATORY MYOPATHIES: REVIEW OF CASES AND COMPARATIVE STUDY OF  
AUTOANTIBODIES PROFILE IN DIFFERENT PATHOLOGIES

Autora

**BEATRIZ SANTOS LÓPEZ**

Directora

**DRA. BEGOÑA DE ESCALANTE YANGÜELA**

Codirector

**DR. BORJA DEL CARMELO GRACIA TELLO**

FACULTAD DE MEDICINA. 2019-2020

DERPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA



# ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	4
3. ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	5
4. INTRODUCCIÓN.....	6
4.1. Dermatomiositis .....	9
4.2. Polimiositis .....	10
4.3. Miositis asociada a síndrome antisintetasa.....	10
4.4. Miopatía necrosante inmunomediada .....	11
4.5. Miositis por cuerpos de inclusión .....	12
5. HIPÓTESIS.....	12
6. OBJETIVOS.....	13
6.1. Objetivo principal.....	13
6.2. Objetivos secundarios.....	13
7. MATERIAL Y MÉTODOS .....	13
7.1. Diseño del estudio.....	13
7.2. Criterios de inclusión/exclusión.....	14
7.3. Variables analizadas .....	14
7.4. Análisis estadístico.....	16
8. RESULTADOS .....	17
8.1. Estudio descriptivo .....	17
8.2. Estudio Comparativo.....	23
9. DISCUSIÓN.....	30
10. CONCLUSIONES .....	35
11. BIBLIOGRAFÍA.....	36

## 1. RESUMEN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo de enfermedades con características clínico e histopatológicas propias en las que existe un componente inmunomediado. En los últimos años, la aparición de los anticuerpos específicos de miositis ha permitido una mejor caracterización y reclasificación, además de la inclusión de nuevos subtipos anteriormente no descritos.

**Objetivo principal** Describir los anticuerpos encontrados en cada subtipo de miopatía inflamatoria y estudiar su asociación con manifestaciones clínicas, resultados de pruebas realizadas y datos de laboratorio.

**Material y métodos** Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes con miopatía inflamatoria atendidos en la consulta de Enfermedades Autoinmunes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico de Zaragoza. Las variables recogidas incluyeron datos epidemiológicos, manifestaciones clínicas, datos de laboratorio, Autoanticuerpos(específicos, asociados a miositis y otros) y pruebas complementarias. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS.

**Resultados** Se incluyeron 48 pacientes con una media de edad de 56 años. El 62,5% fueron mujeres. La miopatía más frecuente fue la dermatomiositis (50%). En el 16,6% se encontró neoplasia u otra enfermedad autoinmune asociada. La debilidad muscular fue la manifestación clínica más frecuente (70,8%), seguida de afectación cutánea (56,6%). El 79% presentaron enzimas musculares elevadas. Los anticuerpos específicos de miositis fueron positivos en el 50%, siendo Mi2 y Jo1 los más frecuentes. El 12,5% tuvo algún anticuerpo asociado a miositis. Al comparar cada anticuerpo con las manifestaciones clínicas se encontró significancia estadística ( $p < 0.05$ ) en la asociación entre neoplasias con anticuerpos específicos de miositis y TIF1y; entre afectación cutánea con anticuerpos MDA5 y ANA; y entre enfermedad pulmonar intersticial difusa y anticuerpos Ro. En los datos de laboratorio se apreciaron diferencias significativas entre elevación de aldolasa y anticuerpos Jo1 positivos.

**Conclusiones** Hemos encontrado un elevado número de anticuerpos específicos de miositis y una buena correlación con el subtipo de miopatía inflamatoria y sus manifestaciones clínicas (cutáneas, neoplasias y enfermedad pulmonar intersticial). En los últimos años hemos detectado un menor número de polimiositis y nuevos subtipos de miositis por la contribución de los anticuerpos específicos.

**Palabras clave** Miopatías Inflamatorias Idiopáticas, Anticuerpos específicos de miositis, Anticuerpos asociados a miositis.

## 2. ABSTRACT

Idiopathic inflammatory myopathies are a group of diseases with own clinical and histopathological characteristics in which there is an immunomediated component. In recent years, the appearance of myositis-specific antibodies has allowed for a better characterization and reclassification, in addition to the inclusion of new previously unspecified subtypes.

**Material and Methods** A retrospective observational study was carried out in patients with inflammatory myopathy attended at the Autoimmune Diseases consultation of the Internal Medicine Service of the Clinical Hospital of Zaragoza. The variables collected included epidemiological data, clinical manifestations, laboratory data, autoantibodies (specific, associated with myositis and others) and complementary tests. The SPSS program was used for the analysis.

**Results** 48 patients with a mean age of 56 years were included. 62.5% were women. The most frequent myopathy was dermatomyositis (50%). Neoplasia or other associated autoimmune disease was found in 16.6%. Muscle weakness was the most frequent clinical manifestation (70.8%), followed skin involvement (56.6%). 79% had elevated muscle enzymes. Myositis-specific antibodies were positive in 50%, with Mi2 and Jo1 being the most frequent. 12.5% had some antibody associated with myositis. When comparing each antibody with the clinical manifestations, statistical significance ( $p < 0.05$ ) was found in the association between neoplasms with myositis-specific antibodies and TIF1y; between skin involvement with MDA5 and ANA antibodies and between diffuse interstitial lung disease and Ro antibodies. In the laboratory data, differences were observed between the variations of aldolase and positive Jo1 antibodies.

**Conclusions** We have found a high number of myositis-specific antibodies and a good correlation with the inflammatory myopathy subtype and its clinical manifestations (cutaneous, neoplasms and interstitial lung disease). In recent years, we have detected fewer polymyositis and new myositis subtypes due to the contribution of specific antibodies.

**Key words** Idiopathic Inflammatory Myopathies, Myositis-specific Antibodies, Myositis-Associated Antibodies.

### 3. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ✓ MII: Miopatía inflamatoria idiopática
- ✓ DM: Dermatomiositis
- ✓ PM: Polimiositis
- ✓ ASS: Síndrome antisintetasa
- ✓ MNIM: Miopatía necrosante inmunomediada
- ✓ MCI: Miopatía por cuerpos de inclusión
- ✓ AutoAc: Autoanticuerpos
- ✓ MSA: Anticuerpos específicos de miositis
- ✓ MAA: Anticuerpos asociados a miositis
- ✓ HCUZ: Hospital Clínico Universitario Zaragoza
- ✓ MI: Medicina Interna
- ✓ HTA: Hipertensión arterial
- ✓ DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
- ✓ EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ✓ EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa
- ✓ LES: Lupus eritematoso sistémico
- ✓ EMG: Electromiograma
- ✓ ENG: Electroneurograma
- ✓ CPK: Creatin fosfoquinasa
- ✓ LDH: Lactato deshidrogenasa
- ✓ PCR: Proteína C reactiva
- ✓ Hb: Hemoglobina
- ✓ VN: Valor normal
- ✓ DS: Diferencias significativas

## 4. INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas, de patogenia autoinmune, que cursan en su mayoría con debilidad muscular, se caracterizan por presentar un infiltrado inflamatorio en la musculatura estriada, aunque cada entidad muestra una histopatología característica, y pueden presentarse asociadas en muchas ocasiones a una serie de manifestaciones extramusculares: principalmente cutánea, respiratoria, cardíaca o digestiva.<sup>1</sup>

Las MII actualmente se clasifican en cinco entidades principales, dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miositis asociada con el síndrome antisintetasa (ASS), también denominadas “miositis overlap”,<sup>2</sup> miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) y miositis por cuerpos de inclusión (MCI). Si bien cada una de estas condiciones tiene un carácter único y unas características clínicas e histopatológicas propias, todas comparten una componente inmunomediado. Pueden presentarse de forma aislada o asociadas a manifestaciones sistémicas, neoplasias o enfermedades del tejido conectivo (síndromes de superposición) y todas pueden asociarse, o no, a un determinado perfil de autoanticuerpos.<sup>3</sup>

El diagnóstico y clasificación de este grupo heterogéneo de enfermedades ha sido durante mucho tiempo motivo de controversia, ante la ausencia de criterios de clasificación y diagnósticos universalmente aceptados. No obstante, en los últimos años, se ha podido avanzar mucho en el conocimiento de cada tipo de MII gracias a una mejor caracterización de sus alteraciones histopatológicas específicas y a la descripción de una gran variedad de nuevos autoanticuerpos asociados a distintos fenotipos clínicos. Esto confirma la idea de que, a pesar de las similitudes clínicas que presentan, cada una de las miopatías constituye una entidad independiente con una base patogénica diferenciada.<sup>1</sup>

Los criterios de *Bohan y Peter*, publicados en 1975, han sido ampliamente utilizados para el diagnóstico y clasificación de las MII, pero hay que tener en cuenta que se definieron para identificar las formas clásicas de DM y PM (Figura 1) y poseen una elevada sensibilidad (75-100%), pero con baja especificidad (30%), ya que fueron descritos antes de conocerse algunas MII como la miositis por cuerpos de inclusión MCI y la miositis necrosante inmunomediada MNIM y antes de haber comprobado la existencia de distintos anticuerpos relacionados con estas patologías.<sup>1</sup>

Grupos diagnósticos
I. Polimiositis primaria idiopática II. Dermatomiositis primaria idiopática III. Dermatomiositis (o polimiositis) asociada a neoplasia IV. Dermatomiositis juvenil asociada a vasculitis V. Polimiositis o dermatomiositis asociada a otra enfermedad del tejido conectivo
Criterios de inclusión
1. Debilidad simétrica d los músculos de cintura escapular y pelviana, flexores del cuello, progresiva en semanas o meses 2. Biopsia muscular característica de miopatía inflamatoria 3. Elevación enzimática muscular (CK, aldolasa, transaminasas,...) 4. Hallazgos electrofisiológicos musculares característicos 5. Lesiones cutáneas patognomónicas de DM (signo de Gottron, eritema violáceo o en heliotropo)
Limites de seguridad
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatomiositis:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Definitiva: 3 o 4 criterios del 1-4 y criterio 5</li> <li>- Probable: 2 o 3 criterios del 1-4 y criterio 5</li> <li>- Posible: 1 o 2 criterios del 1-4 y criterio 5</li> </ul> </li> <li>• Polimiositis:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Definitiva: 4 criterios del 1-4</li> <li>- Probable: 3 criterios del 1-4</li> <li>- Posible: 2 criterios de 1-4</li> </ul> </li> </ul>

**Figura 1. Clasificación y criterios de MII según Bohan y Peter.<sup>1</sup>**

Los distintos Autoanticuerpos (AutoAc) se han convertido en una herramienta importante para el diagnóstico de MII y se detectan de forma global hasta en un 60-80% de ellas.<sup>4</sup>

Existen los llamados AutoAc específicos de miositis (**MSA**), casi exclusivamente presentes en MII o sus subgrupos y los llamados anticuerpos asociados a miositis (**MAA**), que pueden estar presentes también en otras enfermedades autoinmunes sistémicas (lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren o esclerosis sistémica, entre otras).<sup>5</sup>

En general, se ha establecido que en cada paciente con manifestaciones de miositis es detectable un solo AutoAc.<sup>4</sup> Sin embargo cada vez se están encontrando más asociaciones de distintos Ac en un mismo paciente con MII.<sup>6, 7</sup>

En la mayoría de las series el Ac Jo1 es el Ac más prevalente y se detecta entre el 11-33% de pacientes con DM o PM.<sup>6</sup>

Los MSA pueden ser utilizados para clasificar a los pacientes con MII en subtipos de fenotipos clínico-inmunológicos<sup>2</sup> y se les atribuye valor pronóstico.<sup>6</sup>

En las tablas 1 y 2 se describen distintos Ac específicos y asociados a MII

Anticuerpo	Frecuencia MII (%)	Asociaciones clínicas
<b>MSA</b>		
Anticuerpos antisintetasa Anti Jo1 Anti PL7 Anti PL12 Anti EJ Anti OJ	25-40 15-20% 5-10% <5%	PM o DM con síndrome antisintetasa (fiebre, artritis, manos de mecánico, fenómeno de Raynaud, neumopatía intersticial)
Anti SRP	5-10	MNID (generalmente grave y rápidamente progresiva, con afectación miocárdica, rara en niños).
Anti-HMGCR	40% miopatías necrosantes	MNID asociado al uso previo de estatinas
Anti Mi2	5-30	DM clásica con eritrodermia y signo del chal, normalmente sin afectación intersticial ni neoplasia. Buen pronóstico. Ocasionalmente DM juveniles
Ant CADM 140 (MDA5)	50% de DM amiopáticas	DM amiopáticas con enfermedad intersticial pulmonar rápidamente progresiva
Anti SAE	5	Adultos con DM
Anti TIF1γ (p155)	12-25% adultos con DM 40-75% DM asociadas a cáncer 30% DM juveniles	DM, especialmente asociadas a neoplasia. DM juveniles sin asociación con cáncer. Ausente en PM
Anti MJ (NXP 2)	<5; 25% DM juveniles	Exclusivos de DM juvenil. Casos graves con calcinosis
Anti PMS1	7,5	DM y PM (raro)

**Tabla 1. AutoAc específicos de miositis.<sup>1</sup>**

<b>MAA</b>		
Anti 43-kDa autoAg muscular	50% MCI	Miositis cuerpos inclusión
Anti KU	20-30	PM- SSc overlap (japoneses)
Anti PM-Scl	8-10	PM- SSc overlap (raza blanca)
Anti U1RNP	10	PM o DM overlap

**Tabla 2. AutoAc asociados a miositis.<sup>1</sup>**

#### 4.1. DERMATOMIOSITIS

La DM suele cursar con debilidad muscular proximal y manifestaciones cutáneas que se desarrollan durante semanas o meses. Por lo general, las enzimas musculares están elevadas y el EMG revela un patrón miopático (unidades motoras miopáticas con fibrilaciones y ondas agudas espontáneas). Se han descrito formas amiopáticas que cursan con alteraciones cutáneas y poca o ninguna afectación muscular, y normalidad de enzimas musculares, EMG y biopsia.<sup>2</sup>

Las lesiones cutáneas más características y patognomónicas incluyen un eritema periorbitario violáceo, a menudo edematoso, (*eritema en heliotropo*) y lesiones eritematosas en las superficies extensoras de las articulaciones (*pápulas de Gottron*), aunque se han descrito numerosas lesiones características como el signo de la V (eritema en escote), signo del chal (lesiones en parte alta de la espalda) e incluso el signo de Holster (lesiones en cara lateral de muslos).<sup>2, 8</sup>

En las formas de DM amiopáticas los criterios de Bohan y Peter no sirven y se suelen utilizar los “criterios de Sontheimer”<sup>1</sup> que incluyen:

- 1- lesiones cutáneas características
- 2- biopsia de piel diagnóstica
- 3- ausencia de debilidad muscular

En DM se han encontrado asociados 5 MSA principalmente: AutoAc que se dirigen contra la transcripción del factor 1 intermedio gamma (anti-TIF1- $\gamma$ ), la proteína de matriz nuclear 2 (anti-NXP2), el gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma (anti-MDA5), un pequeño modificador similar a la ubiquitina enzima activadora (anti-SAE), y anticuerpos que reconocen el complejo de proteína de la desacetilasa de remodelación de nucleosomas (anti-Mi2) Todos ellos se relacionan con el desarrollo de lesiones cutáneas.<sup>4</sup>

La positividad de diferentes AutoAc puede asociarse a diferentes fenotipos clínicos dentro de un mismo subgrupo de MII, como títulos altos de anti-MDA5 que se han asociado con enfermedad pulmonar intersticial (EPID) rápidamente progresiva y dermatomiositis amiopática<sup>2, 9, 10</sup> y a la vez con un pronóstico desfavorable.<sup>11</sup> Altos niveles de anti-TIF1 $\gamma$ , anti-Mi-2, anti-Ku y anti-RNP se han asociados con un riesgo aumentado de desarrollo de enfermedad maligna,<sup>12</sup> y también los anti SAE 1 y anti NXP2 en otros estudios.<sup>13</sup>

El riesgo de malignidad está aumentado en pacientes adultos con DM hasta un 10-15% en los 2-3 años de su presentación inicial en pacientes sobre 40 años<sup>3</sup> e incluso es mayor en individuos de mayor edad.<sup>14</sup> Algunos autores comprueban una mayor incidencia de neoplasia en las formas de DM clásicas (21%) respecto a otras formas de DM.<sup>15</sup> Las formas de DM juveniles no suelen asociarse con cáncer. Las neoplasias más frecuentes son: hematológicas, linfomas y tumores de órganos sólidos: pulmón, colon, vejiga, mama, ovario, útero, páncreas y esófago.<sup>16</sup>

La vigilancia debe ser estrecha en cuanto al screening de cáncer, antes y después del diagnóstico de DM y actualmente se considera útil realizar PET-TAC en muchos de estos pacientes<sup>2</sup> aunque su papel no está bien definido.<sup>14</sup> En general existe buena correlación entre la mejoría de la DM tras la respuesta al tratamiento del tumor, y el empeoramiento tras las recaídas.<sup>1</sup>

#### 4.2. POLIMIOSITIS

La PM se define por la presencia de debilidad muscular, concentraciones elevadas de creatina fosfoquinasa (CPK), características EMG miopáticas e infiltrados inflamatorios de localización endomisial, con predominio de linfocitos CD8 y macrófagos en la biopsia muscular. No existe afectación cutánea, a diferencia de la DM ni otras características clínicas específicas como ocurre en otras entidades. Aunque en décadas anteriores su diagnóstico era frecuente, actualmente su prevalencia ha disminuido mucho y se considera un diagnóstico de exclusión. Estos pacientes deben ser monitorizados para detectar nuevas características clínicas o de su perfil de anticuerpos que sugieran diagnósticos alternativos como miositis por cuerpos de inclusión (MCI), miopatías necrotizantes o síndromes de superposición.<sup>2, 17</sup>

Los pacientes con PM pueden distinguirse de aquellos con DM por hallazgos histopatológicos diferenciales.<sup>17</sup>

#### 4.3. MIOSITIS ASOCIADA A SÍNDROME ANTISINTETASA

El síndrome antisintetasa (ASS) es un raro trastorno autoinmune crónico de causa desconocida descrito en 1990. Entre sus manifestaciones incluye enfermedad pulmonar intersticial (EPID), artritis, fiebre, fenómeno de Raynaud, "manos de mecánico" (lesiones hiperqueratósicas en cara lateral de los dedos) y la presencia de AutoAc contra la enzima citoplasmática aminoacil-ARNt sintetasa. Raramente se presenta con artritis simétrica como manifestación inicial. La EPID es el mayor

determinante de morbimortalidad, y la gravedad de las miositis varía entre los distintos pacientes.<sup>1, 2, 18</sup> No todos los pacientes presentan estas dos manifestaciones simultáneamente (60%) y es más habitual que la EPID preceda a la afectación muscular.

Se considera que hasta un 25% de pacientes diagnosticados con anterioridad de PM o DM tienen un ASS.<sup>18</sup>

La biopsia muscular puede mostrar atrofia perifascicular y se encuentra muy a menudo agregación de actina, como característica diferencial con otras MII.<sup>2</sup>

En esta entidad se han encontrado un grupo de anticuerpos denominados antisintetasa: (anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-Oj, anti-Zo, anti-Ha-YRS, anti-KS) encontrados en aproximadamente el 30% de los casos.<sup>4</sup> Anti-Jo1 es el más frecuente en el 70%, seguido de anti-PL12 (15%), anti-PL7 (10%), mientras que los demás se observan en menos del 2% de los casos,<sup>4</sup> aunque estas frecuencias son variables en otras series.

Un 50% de pacientes con PI12 presentan EPID pero no miositis y los Jo1 positivos tienen mayor afectación muscular (hasta 90%) que los PI7 y PI12.<sup>2</sup> No se ha establecido correlación entre ASS y el cáncer.<sup>4</sup>

Se aconseja realizar determinación de anti-Jo-1 como screening en pacientes con EPID, tengan o no clínica de miositis para descartar ASS.<sup>18</sup>

#### 4.4. MIOPATIA NECROSANTE INMUNOMEDIADA

La MNIM es una entidad caracterizada por debilidad muscular proximal, elevación de enzimas musculares, signos de miopatía en EMG y biopsia muscular que muestra necrosis o regeneración con infiltrados linfocíticos mínimos y sin atrofia perifascicular.<sup>2</sup>

En cuanto a la afectación muscular, con frecuencia vemos formas de presentación rápidamente progresiva con importante deterioro funcional en pocos días.<sup>1</sup>

Alrededor de dos tercios de los pacientes con MNIM tienen AutoAc que reconocen la partícula de reconocimiento de señal (anti-SRP) o la 3-hidroxi 3-metilglutaril coenzima A reductasa (anti-HMGCR),<sup>2</sup> este último muy ampliamente asociado al consumo de estatinas<sup>19</sup> aunque solo entre el 44,4 y el 72,7% de los pacientes que lo presentan, ha estado expuesto a estos fármacos.<sup>20, 21</sup>

Se han descrito varios tipos de afectación muscular por estatinas que varían desde las mialgias o rabdomiolisis hasta MNIM, con distinta repercusión clínica y en el caso de la MNIM la suspensión de estatinas no mejora los síntomas, por lo que se requieren otros tratamientos.<sup>21</sup> Algunos autores consideran que los anti-HMGCR, en pacientes que toman estatinas, pueden llegar a ser diagnósticos en el contexto de una historia clínica adecuada, y no sería necesario biopsiar a estos pacientes.<sup>2, 22</sup>

La presencia de EPID es rara en esta patología, pero es más común en la MNIM asociada a anti-SRP, al igual que la afectación cardíaca.<sup>2</sup>

#### 4.5. MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN

Es la miopatía más frecuente en pacientes mayores de 50 años y dos veces más frecuente en hombres que en mujeres a diferencia de otras MII que predominan en mujeres y en grupos de menor edad. La mayoría de pacientes con MCI van a cursar con un desarrollo lento a veces en varios años, progresivo y asimétrico de atrofia proximal y distal, con la consecuente debilidad muscular. Tiene predilección por el cuádriceps, las muñecas y los flexores de los dedos.<sup>3, 23</sup> La disfagia es frecuente y puede producir broncoaspiraciones.<sup>2</sup>

Entre un 30-60% de los pacientes presentan positividad del citosol 5'-nucleotido 1A (anti-CN1a). Sin embargo, estos anticuerpos también son detectados en otras patologías y su presencia o ausencia no está claro que afecte al pronóstico ni evolución de la enfermedad.<sup>4</sup>

### 5. HIPÓTESIS

Los Ac específicos de miositis (MSA) se asocian a diferentes manifestaciones clínicas y analíticas y algunos representan un factor pronóstico en la evolución de los pacientes.

## 6. OBJETIVOS

### 6.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- ✓ Analizar los distintos anticuerpos encontrados en cada paciente con Miopatía Inflamatoria y su asociación con:
  - Las distintas miopatías inflamatorias y subtipos
  - Manifestaciones clínicas, posible asociación con neoplasias u otras patologías como EPID
  - Parámetros de laboratorio

### 6.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- ✓ Conocer la prevalencia de cada subtipo de MII dentro de la muestra de pacientes estudiados
- ✓ Conocer las distintas comorbilidades que más frecuentemente presentan los pacientes con diagnóstico de MII.
- ✓ Describir detalladamente las manifestaciones clínicas, prestando especial atención a las manifestaciones cutáneas, enfermedades asociadas y pruebas realizadas para su diagnóstico y seguimiento
- ✓ Valorar evolución y posible fallecimiento y su relación con la MII.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### 7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo de pacientes con criterios diagnósticos de MII atendidos en el Servicio de Medicina Interna (MI) de hospitalización y en la consulta de Enfermedades Autoinmunes de este servicio, del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (HCUZ). La cohorte incluye pacientes diagnosticados desde el año 1995 hasta la actualidad.

Tras cumplimentar la solicitud de autoevaluación ética del estudiante y tras la obtención de los permisos necesarios por parte de la Dirección Médica del HCUZ para la revisión de historias clínicas, se solicitó al servicio de Archivos las historias de los pacientes seleccionados previamente y fueron revisadas conjuntamente por el estudiante y la Directora del TFG.

Se obtuvieron los datos de forma retrospectiva a través de la revisión de la historia clínica y los datos recogidos en la Intranet y en la Historia Clínica Electrónica.

Los datos recogidos en cada paciente fueron datos demográficos/epidemiológicos, manifestaciones clínicas, datos analíticos de laboratorio, la presencia de anticuerpos específicos de miositis y otros anticuerpos y resultados de pruebas complementarias realizadas.

El estudio siguió las directrices fundamentales de la Declaración Internacional de Helsinki y previo a su implantación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

Se establecieron las condiciones necesarias para garantizar el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud (SNS). De esta manera se garantizó la más absoluta anonimidad de los pacientes, así como también que los datos no fueran utilizados para otro fin que no fuera el de cumplir los objetivos descritos anteriormente. De igual manera, el proyecto se diseñó siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

Durante todo el estudio, tanto en la base de datos empleada para su registro y posterior análisis, no se incluyeron datos que permitieran la identificación personal del paciente, manteniendo exclusivamente el número de historia clínica como dato que, en caso necesario, permitiese una nueva revisión de la historia.

## 7.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

Pacientes con criterios diagnósticos de MII tanto clínicos, histopatológicos como analíticos y de Neurofisiología, valorados en la consulta de Enfermedades Autoinmunes del Servicio de MI de HCUZ, y que cumplan con los criterios indicados en el diseño del estudio, entre otros, disponer de estudio de Autoanticuerpos asociados o no a miositis.

## 7.3. VARIABLES ANALIZADAS

+Variables relacionadas con las características del paciente

- ✓ Edad al diagnóstico
- ✓ Sexo

- ✓ Nacionalidad
- ✓ Tipo de MII y subtipos
- ✓ Exitus

+Variables relacionadas con las comorbilidades del paciente

- ✓ HTA
- ✓ DM2
- ✓ Dislipemia
- ✓ EPOC
- ✓ Cardiopatía isquémica
- ✓ Insuficiencia renal crónica
- ✓ Tabaco
- ✓ Hipotiroidismo
- ✓ Otras enfermedades autoinmunes
- ✓ Neoplasia y su localización

+Variables relacionadas con las manifestaciones clínicas del paciente

- ✓ Debilidad muscular
- ✓ Afectación cutánea:
  - Pápulas de Gottron
  - Eritema en heliotropo
  - Signo de Holster
  - Manos de mecánico
  - Signo del chal, de la V...
- ✓ Fiebre
- ✓ Afectación articular
- ✓ Fenómeno de Raynaud
- ✓ Alteración sensitiva
- ✓ Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)
- ✓ Disfagia

+Variables relacionadas con parámetros de laboratorio

1. CPK
2. LDH
3. Aldolasa
4. AST
5. ALT
6. PCR
7. Hemoglobina

+Tipos de Autoanticuerpos encontrados

- ✓ ANA
- ✓ ENAs
- ✓ TIF1γ
- ✓ HMGCR
- ✓ SRP
- ✓ MDA5
- ✓ JO 1
- ✓ MI2
- ✓ PI7
- ✓ PL12

- ✓ Anti SAE
- ✓ Anti KU
- ✓ NXP
- ✓ PmSCL100
- ✓ PmSCL75
- ✓ U1RNP

+Pruebas complementarias realizadas en relación con la MII y sus resultados

- ✓ Capilaroscopia
- ✓ Biopsia muscular
- ✓ Biopsia cutánea
- ✓ EMG
- ✓ ENG
- ✓ TAC y otras pruebas de imagen
- ✓ PET/TAC

#### 7.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio: para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (media) y de dispersión. En las variables cualitativas los resultados se expresaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

A continuación se realizó un análisis bivalente entre la presencia de Anticuerpos específicos de Miositis y cada uno de ellos con el resto de variables analizadas. Para este análisis se utilizó el estadístico Chi cuadrado de Pearson, si las variables independientes eran cualitativas, analizando los residuales de Haberman para determinar entre qué categorías de las variables existía asociación. Para las variables cuantitativas, se utilizaron los estadísticos t-Student y Anova si las distribuciones eran normales o U-Mann-Whitney y Kruskal-Wallis si no seguían una distribución normal. La normalidad de las variables cuantitativas continuas se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

El nivel de significación se fijó en  $p < 0,05$  y se utilizó el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22.0.

## 8. RESULTADOS

### 8.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Tras revisión de listados de diagnósticos y diferentes bases de datos, se recogieron un total de 54 pacientes. Dos de ellos fueron eliminados por haberse establecido un diagnóstico alternativo y 4 más por no poder revisar su historia clínica al encontrarse fuera del hospital tras el fallecimiento. En total se incluyeron en el estudio 48 pacientes (n=48) con diagnóstico de MII y subgrupo específico (DM, PM, ASS, MNIM, EMTC) obteniéndose los siguientes resultados de las variables analizadas:

- Datos relacionados con las características del paciente

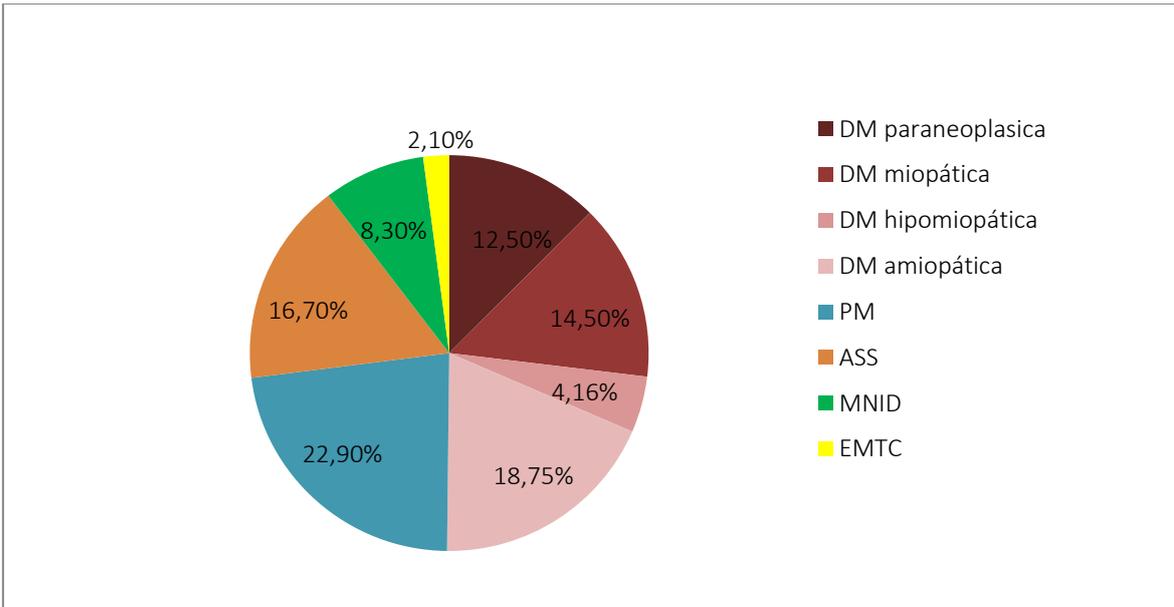
La media de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 56,02 años, con una edad mínima de 19 años y máxima de 80 años.

En cuanto al sexo, un 62,5% fueron mujeres y un 37,5% varones.

Tenían nacionalidad española 43 pacientes (89,9%), 2 eran rumanos (4,2%), 2 latinoamericanos (4,2%) y 1 era originario de Gabón (2,1%)

Respecto a la clasificación de las MII: 24 pacientes (50%) fueron diagnosticados de DM, de los cuales, 6 de ellos (12,5%) era paraneoplásica, 7 (14,5%) en su forma clásica, 2 (4,16%) forma hipomiopática, y 9 (18,75%) amiopática, 11 pacientes (22,9%) correspondieron a Polimiositis, 8 pacientes (16,7%) Síndrome Antisintetasa, 4 pacientes (8,3%) Miopatía Necrosante Inmunomediada y 1 paciente (2,1%) Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo. (Figura 2).

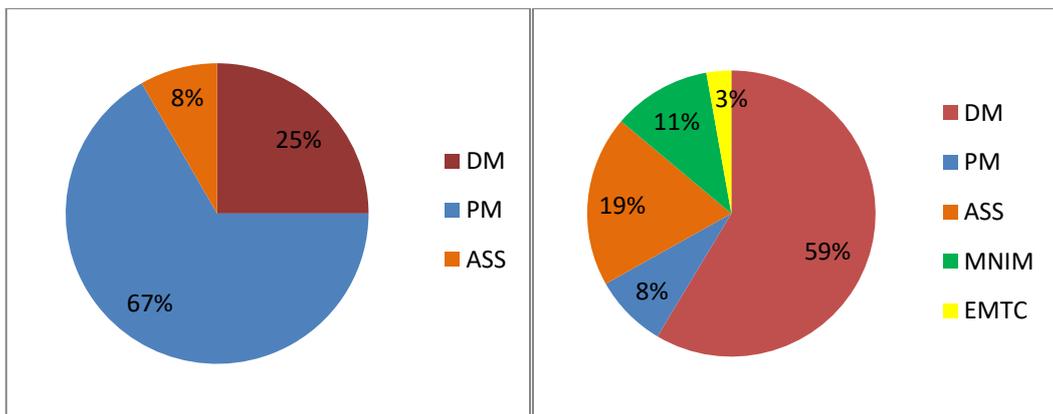
No hemos encontrado ningún paciente con diagnóstico de Miositis por Cuerpos de Inclusión (MCI)



**Figura 2. Diagnóstico MII**

Se agruparon los diagnósticos en función del año del debut de la MII previo o posterior al 2010 obteniendo los siguientes resultados:

- a) Pacientes diagnosticados antes del año 2010 (n=12): 3 DM (25%), 8 PM (66,7%), 1 ASS (8,3%)
- b) Pacientes diagnosticados después del año 2010 (n=36): 21 DM (58,3%), 3 PM (8,3%), 7 ASS (19,4%), 4 MNIM (11,1%), 1 EMTC (2,8%)



**Figura 3. MII antes de 2010**

**Figura 4. MII después de 2010**

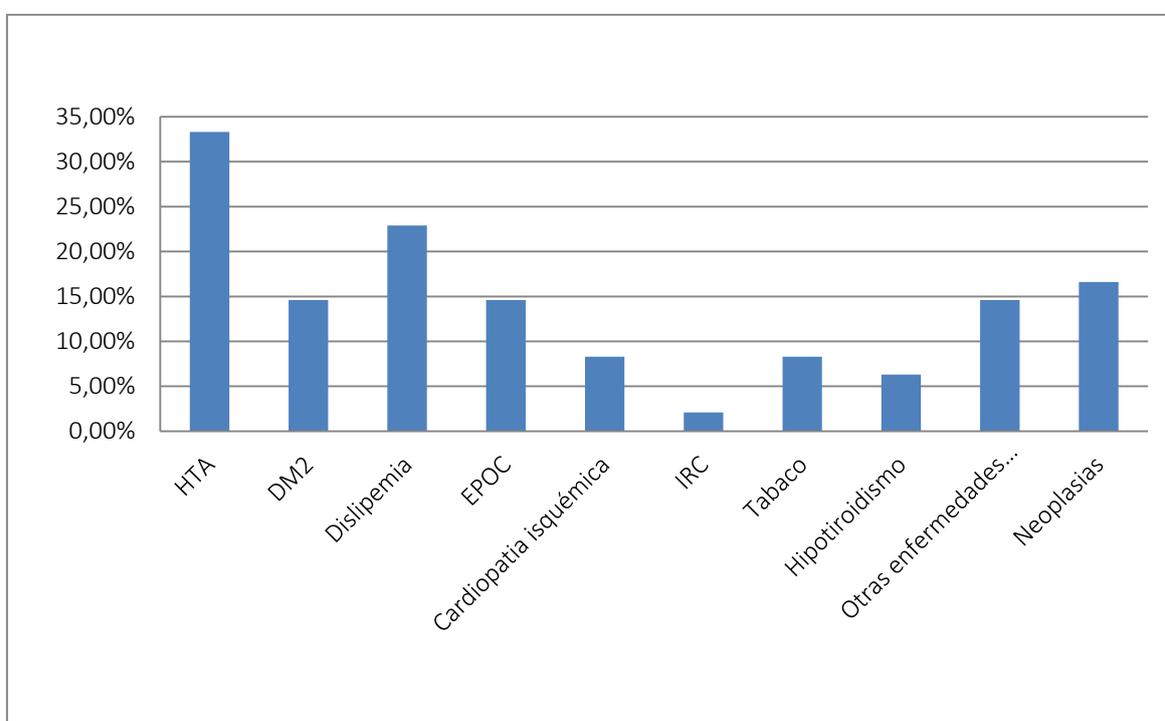
- Datos relacionados con las comorbilidades del paciente

De los 48 pacientes incluidos en el estudio, 16 pacientes (33,3%) presentaban HTA, 7 (14,6%) Diabetes tipo 2, 11 (22,9%) dislipemia, 7 (14,6%) EPOC, 4 (8,3%) cardiopatía isquémica, 1 (2,1%) insuficiencia renal crónica, 3 (6,3%) hipotiroidismo, 4 (8,3%) tabaquismo, y 7 pacientes (14,6%) habían sido diagnosticados de otras enfermedades autoinmunes. (Figura 5)

Las enfermedades autoinmunes asociadas con MII correspondían a 2 pacientes con síndrome de Sjögren (1 con PM y otro con DM), 2 con tiroiditis autoinmune (1 con DM y otro con PM), 1 con gastritis crónica autoinmune y síndrome antifosfolípido (PM), 1 con síndrome antifosfolípido (ASS) y 1 con colangitis autoinmune (PM).

Se diagnosticaron un total de 8 pacientes con neoplasia (16,6%), cuyas localizaciones fueron: 3 (37,5%) en aparato digestivo, 3 (37,5%) ginecológicas, 1 (12,5%) linfoma, y 1 (12,5%) en pulmón. De estos pacientes, 6 tenían diagnóstico de DM (25% de todos las DM), 1 de MNIM (25%) y 1 de EMCT (100%). Tres neoplasias fueron diagnosticadas de forma simultánea a la MII y 5 entre 1 y 5 años después.

De todos los pacientes estudiados 9 (18,8%) fallecieron durante el seguimiento, 3 de ellos por neoplasia y otros 2 por Insuficiencia respiratoria en relación con su MII.

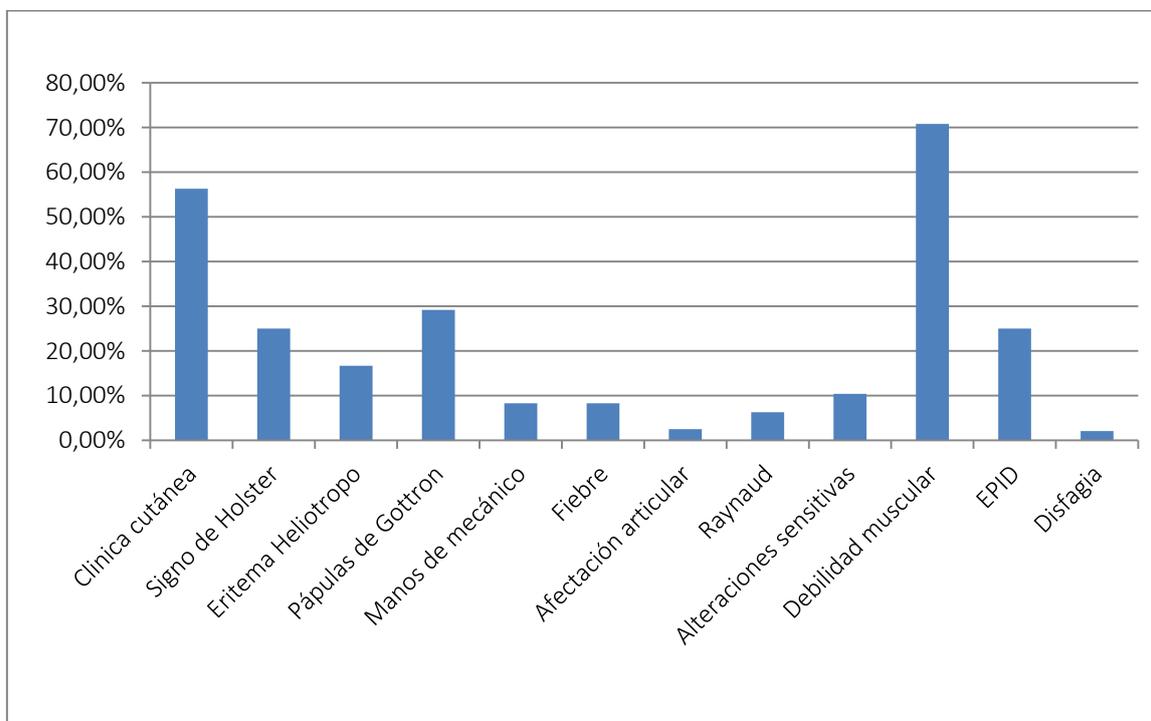


**Figura 5. Comorbilidades pacientes con MII.**

- Datos relacionados con las manifestaciones clínicas del paciente

Presentaron manifestaciones cutáneas 27 pacientes (56,2%), todos ellos diagnosticados de DM, excepto 3 casos con ASS, de los cuales en 14 (29,2%) fueron pápulas de Gottron, 8 (16,7%) eritema en heliotropo, 12 (25%) Signo de Holster o signo de “la pistolera”, y 4 (8,3%) manos de mecánico (3 ASS y 1 DM).

En cuanto al resto de manifestaciones clínicas, 34 pacientes (70,8%) presentaron debilidad muscular, 12 (25%) EPID, 4 (8,3%) fiebre al diagnóstico, 6 (12,5%) afectación articular, 3 (6,3%) fenómeno de Raynaud, 5 (10,4%) alteraciones sensitivas, y 1 (2,1%) disfagia (Figura 6).



**Figura 6. Manifestaciones Clínicas MII**

Respecto a la debilidad muscular de las MII, la afectación más habitual fue de las cinturas escapular y pelviana, destacando una mayor gravedad en los 4 casos de MNIM ya que 3 de ellos requirieron tratamiento rehabilitador prolongado.

De los 12 pacientes que presentaron EPID, 5 se asociaron con ASS, 3 con DM amiofálicas, 2 tuvieron criterios de PM, 1 MNIM y 1 EMTC. De todos ellos sólo 6 (50%) se acompañaron de debilidad muscular.

Los AutoAc encontrados en los pacientes con EPID fueron: 2 Jo1, 2 PM Scl, 2 Ro, 1 PI12, 1 PI7, 1 SAE y 1 RNP, 1 RNA polimerasa. Uno de los pacientes fue simultáneamente PI12 y Ro positivo y en dos casos los Ac fueron negativos.

- Datos relacionados con parámetros de laboratorio estudiados

En cuanto a la CPK (VN: 26-192 U/l), entre los 48 pacientes, se encontró elevada en 38 casos (79,16%), con una media de 2.883,7 U/l, un valor mínimo de 34 y un valor máximo de 38.253 U/l. La LDH (VN: 135-214 U/L) se encontró elevada en 41 pacientes (85,41%) y su media fue de 545,87U/l, con un valor mínimo de 161 y un valor máximo de 2449 U/l.

Las enzimas hepáticas fueron recogidas en todos los pacientes, con niveles medios de AST (VN: 0-31) de 117,75U/l, un valor mínimo de 13 y máximo de 1.401 U/l, encontrándose elevada en 30 pacientes (62,5%). La media de ALT (VN: 0-33 U/L) fue de 89,4 U/l con valor mínimo de 2, máximo de 721, estando elevada en 27 pacientes (56,25%).

La aldolasa y PCR fueron recogidas en 39 de los pacientes. La media de la aldolasa (VN: 1-7,6 U/L) fue 29,39 U/l, con un valor máximo de 245 y mínimo de 4U/l y estuvo elevada en 28 pacientes (71,79%). La media de PCR (VN: 0,02-0,6 mg/dl) fue 4,57 mg/dl, con un valor máximo de 46,70, y mínimo de 0,02 y estuvo aumentada en 9 pacientes (23,1%).

Los valores de Hemoglobina (Hb) mostraron una media de 13,84 g/dl, con valor máximo de 17,7g/dl y mínimo de 10,6 g/dl.

- Resultado de Autoanticuerpos estudiados

En las tablas a continuación (Tablas 3, 4, 5) se reflejan los datos que se obtuvieron en la recogida de los diferentes AutoAC (MSA, MAA y otros) relacionados con el diagnóstico de cada paciente. En 2 pacientes no disponemos de resultados de Anticuerpos. En 24 pacientes los MSA fueron positivos y en uno de ellos se encontraron 2 MSA positivos simultáneamente \*.

Autoanticuerpo	n (pacientes) y (%)	Asociación con MII
<b>MSA</b>	<b>24 (50%)</b>	
TIF1γ	3 (6,25%)	DM paraneoplásica (2) DM hipomiopática (1)
Jo1	5 (10,4%)	ASS (4), DM paraneoplásica (1)
Mi2	5 (10,4%)	DM miopática (3), amiopática (1) paraneoplásica (1)
HMGCR	2 (4,16%)	MNIM
MDA5	2 (4,16%)	DM hipo/amiopática (2)
SAE*	4 (8,3%)	DM paraneoplásica (2), DM miopática (1), DM amiopática (1)
SRP	1 (2,1%)	MNIM
PL12	1 (2,1%)	ASS
PL7	1 (2,1%)	MNIM
NXP2 (MJ)*	1 (2,1%)	DM paraneoplásica

**Tabla 3. MSA (Ac específicos de Miositis)**

Autoanticuerpo	n y (%)	Asociación con MII
<b>MAA</b>	<b>6 (12,5%)</b>	
Anti Ku	1 (2,1%)	DM miopática
PM Scl 100/75	4 (8,3%)	DM amiopática (2), ASS (2)
U1RNP	1 (2,1%)	EMTC

**Tabla 4. MAA (Ac Asociados a Miositis)**

Otros Autoanticuerpos	n y (%)	Asociaciones con MII
<b>ANA</b>	<b>31 (64,5%)</b>	
Anti Ro (SSA)	5 (10,4%)	DM (2), PM (2), ASS (1)
Anti La (SSB)	3 (6,25%)	DM (1), PM (2)
RNA polimerasa	1 (2,1%)	PM

**Tabla 5. Otros Autoanticuerpos**

- Datos y resultados de pruebas complementarias

**Capilaroscopia:** Se realizó a un total de 19 pacientes, siendo patológica en 18 pacientes (94,7%) y normal en 1 (5,3%).

**Biopsia muscular:** Se realizó a 28 pacientes (58,3%), de los cuales 8 (28,6%) fueron diagnósticas de DM, 9 (32,1%) de PM, 5 (17,9%) patrón anormal no específico, y en 6 (21,4%) fue normal.

**Biopsia cutánea:** Se realizó a 18 pacientes (37,5%), de los cuales 9 (50%) fueron diagnósticas de DM, 8 (44,4%) de patrones no específicos, 1 (5,5%) fue normal.

**EMG:** Se realizó a 41 pacientes (85,4%), de los cuales en 17 (41,5%) se obtuvo un patrón miopático, en 9 (22%) el patrón fue de alteraciones sugestivas no concluyentes y en 15 (36,6%) el resultado fue normal.

**ENG:** Se realizó a 17 pacientes (35,4%), de los cuales en 3 (17,6%) el resultado fue compatible con patrón miopático, en 5 (29,4%) se obtuvo un resultado sugestivo no concluyente y fue normal en 9 pacientes (52,9%)

**PET/TC:** Se realizó a 12 pacientes (25%). Los hallazgos encontrados fueron 3 procesos neoplásicos, 2 con patología no neoplásica y el resto sin anomalías.

## 8.2. ESTUDIO COMPARATIVO

En este apartado, se pretende estudiar la asociación entre cada uno de los anticuerpos analizados (MSA, MAA y otros AutoAc) con el diagnóstico de cada subgrupo de MII, el sexo, el desarrollo de las manifestaciones clínicas (neoplasia, afectación cutánea y tipos: signo de Holster, eritema en Heliotropo, pápulas de Gottron y manos de mecánico, fiebre, clínica articular, fenómeno de Raynaud, alteraciones sensitivas, debilidad muscular, EPID y disfagia), resultados de pruebas complementarias (capilaroscopia) y resultados de datos de laboratorio (CPK, LDH, aldolasa, AST, ALT, PCR y Hb)

El número de pacientes que presenta cada una de las manifestaciones clínicas con cada uno de los anticuerpos positivos se recogen en las Tablas 6 y 8.

La media analítica de cada uno de los parámetros de laboratorio con cada uno de los anticuerpos positivos, y el número de pacientes que presentaba dicho parámetro alterado se recoge en las Tablas 7 y 9.

No se ha podido llevar a cabo el análisis estadístico en el estudio de los anticuerpos: Anti KU, SRP, PI7, PI12, U1RNP, NXP2 (MJ), debido a su pequeño tamaño muestral.

Los resultados obtenidos por anticuerpos son los siguientes:

### **ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE MIOSITIS (MSA)**

Los anticuerpos MSA resultaron positivos en 24 de los pacientes (50%), 15 mujeres y 9 varones. De ellos 15 correspondieron a DM (62,5% de DM), 4 a MNIM (100%) y 5 a ASS (62,5%). En uno de los pacientes con DM paraneoplásica se comprobó la positividad de dos MSA simultáneamente (SAE Y NXP2)

En el grupo de pacientes con MSA positivos, se observaron diferencias significativas (DS) en la media de aldolasa, que fue de 45,51 UI/L, respecto al grupo de pacientes con anticuerpos negativos donde la media fue de 12,43 UI/L ( $p=0,027$ ). El grupo de pacientes con MSA positivos presentó una media de CPK de 4472,12 UI/L, respecto al grupo de pacientes con anticuerpos negativos donde la media fue de 1295,29 UI/L con diferencias cuasi-significativas ( $p=0,093$ ).

Respecto a las manifestaciones clínicas, se objetivó que 7 de los 24 pacientes con MSA positivos (29,1%) presentaron neoplasia sin DS ( $p=0,063$ ) frente a uno de los 22 pacientes con MSA negativos (4,5%). Se determinó que 10 de los 24 pacientes con MSA positivos (41,6%) presentaron signo de Holster respecto a 2 de los 22 pacientes con MSA negativos (9,1%) con DS ( $p=0,049$ ).

### **Anti TIF1 $\gamma$ (P155)**

Los anticuerpos anti-TIF fueron recogidos en 27 pacientes, de los cuales fueron positivos en 2 mujeres y 1 varón. Los 3 correspondieron a diagnóstico de DM (12,5% de todas las DM), siendo negativos en el resto de pacientes con otras MII.

No se observaron diferencias significativas (DS) en el análisis de los datos de laboratorio en el subgrupo de pacientes con anti-TIF positivos respecto a los negativos.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, se objetivó que 2 de los 3 pacientes con Anti-TIF positivos (66,7%) presentaron neoplasia respecto a los 3 de los 24 pacientes con anti-TIF negativos (12,5%) con DS ( $p=0,027$ ). Todos los pacientes Anti-TIF

positivos presentaron signo de Holster frente a 6 pacientes con anti-TIF negativos (25%) con DS ( $p=0,006$ ).

### **Anti JO1**

Los anticuerpos anti-JO1 fueron recogidos en 46 pacientes, con resultado positivo en 3 mujeres y 2 varones. Un paciente correspondió a DM (4,1% de DM) y 4 a ASS (50% de ASS), siendo negativos en el resto de pacientes con otras MII.

La media de aldolasa en los pacientes con anti Jo1 positivo fue de 106,9 UI/l respecto al grupo de pacientes con anticuerpos negativos donde la media fue de 20,84 UI/l, con DS ( $p<0,001$ )

Con respecto a las manifestaciones clínicas, un paciente con Anti-Jo1 positivo presentó fiebre respecto a los 3 anti-Jo1 negativos (7,3%) con DS ( $p=0,024$ ). Se determinó que 2 pacientes Anti-Jo1 positivos presentaron EPID respecto a 9 anti-Jo1 negativos (21,9%) con DS ( $p=0,028$ ).

### **Anti Mi2**

Los anticuerpos anti-Mi2 fueron recogidos en 43 pacientes, con positividad en 4 mujeres y 1 varón. Los 5 correspondieron a DM (20,83% de DM), siendo negativos en el resto de pacientes con otros diagnósticos.

No se observaron DS en el análisis de los datos de laboratorio en el subgrupo de pacientes con anti-Mi2 positivos respecto al grupo con anticuerpos negativos.

En relación con las manifestaciones clínicas, 1 de los 5 pacientes con Anti-Mi2 positivos (20%) presentó neoplasia respecto a 5 anti-Mi2 negativos (13,8%) con DS ( $p=0,03$ ). Cuatro de los 5 pacientes Anti-Mi2 positivos (80%) presentaron afectación cutánea frente a 18 pacientes anti-Mi2 negativos (47,3%) con DS ( $p=0,002$ ).

### **Anti HMGCR**

Los anticuerpos anti-HMGCR fueron recogidos en 12 pacientes y positivos en 2 mujeres con diagnóstico de MNIM (50% de MNIM) en relación con la toma de estatinas.

No se observaron DS en el análisis de los datos de laboratorio ni en las manifestaciones clínicas o pruebas realizadas en el subgrupo de pacientes con anti-HMGCR positivos respecto al grupo con anticuerpos negativos.

### **Anti MDA5 (CADM-140)**

Fueron realizados en 20 pacientes con resultados positivos en una mujer y un varón, asociados a DM hipo o amiopática (8,3% de DM).

No se observaron DS en el análisis de los datos de laboratorio en el subgrupo con anti-MDA5 positivos respecto al grupo con anticuerpos negativos.

Se objetivó que los 2 pacientes Anti-MDA5 positivos presentaron *signo de Holster* respecto a 4 anti-MDA5 negativos. (22,2%) con DS ( $p=0,024$ ). Los 2 pacientes Anti-MDA5 positivos presentaron *eritema en heliotropo y pápulas de Gottron* respecto a 1 (5,5%) y 7 (38,8%) de los pacientes anti-MDA5 negativo, con DS en ambos casos ( $p=0,001$  y  $p=0,048$ ).

Una paciente Anti-MDA5 positiva presentó *manos de mecánico* y fiebre al diagnóstico frente a 2 (11,1%) y ninguno de los paciente anti-MDA5 negativos respectivamente, con DS ( $p=0,012$  y  $p=0,066$ ).

### **Anti SAE**

Fueron realizados en 46 pacientes, y positivos en una mujer y 3 varones, todos con diagnóstico de DM.

No se observaron DS en el análisis de los datos de laboratorio, ni en las manifestaciones clínicas y pruebas complementarias realizadas en el subgrupo de pacientes con anti-SAE positivos respecto al grupo con anticuerpos negativos.

	n	MSA	TIF	JO1	MI2	HMGCR	MDA5	SAE
Neoplasia	8	7	2	1	1	1	0	2
Alt. cutánea	27	16	3	2	4	0	2	2
Holster	12	10	3	0	3	0	2	0
E.Heliotropo	8	6	1	0	2	0	2	1
P. Gottron	14	10	2	0	3	0	2	1
M. mecánico	4	2	0	2	0	0	1	0
Fiebre	4	3	0	1	1	0	1	0
Articular	6	4	1	0	1	0	1	0
Raynaud	3	1	0	0	0	0	0	0
Sensitiva	5	0	0	0	0	0	0	0
Debilidad	34	16	3	2	3	2	1	1
EPID	12	5	0	2	0	0	0	1
Disfagia	1	0	0	0	0	0	0	0

**Tabla 6. MSA con manifestaciones clínicas**

	n	MSA	TIF	JO1	MI2	HMGCR	MDA5	SAE
CPK	38	4472,1	6820,3	3723,5	3146	3796,5	886,0	214,0
LDH	41	568,2	520,3	656,0	503,8	678,5	365,5	221,0
Aldolasa	28	45,5	7,97	106,9	33,2	51,4	33	8,67
AST	30	153,9	81,6	153,2	151	132	80,5	32,3
ALT	27	106,5	55,3	118	100,6	302,5	116	23,3
PCR	9	4,79	5,72	8,45	10,44	2,75	0,045	1,92
Hb	0	13,8	12,3	13,6	14,5	13,7	14	14,5

**Tabla 7. MSA con resultados de laboratorio**

### **AC ASOCIADOS A MIOSITIS (MAA)**

Únicamente se comparó Anti-PM Scl con el resto de variables, siendo excluidos en anti-KU y anti U1-RNP por el pequeño tamaño muestral.

#### **Anti PM Scl 100/75**

Los anticuerpos anti-PM Scl 100/75 fueron recogidos en 46 pacientes y resultaron positivos en 2 mujeres y 2 varones correspondientes a 2 casos de DM (8,3% de DM) y 2 con ASS (25% de ASS).

No se observaron DS en el análisis de los datos de laboratorio, ni en las manifestaciones clínicas y pruebas complementarias realizadas en el subgrupo de pacientes con anti PM Scl positivos respecto al grupo con anticuerpos negativos.

### **Otros Anticuerpos No específicos**

#### **Anticuerpos Antinucleares (ANA)**

Se realizaron en 46 pacientes, de los cuales fueron positivos en 31 pacientes, 18 mujeres y 13 varones y 18 correspondieron a DM (75% de DM), 5 a PM (45,45% de PM), 6 con ASS (75% de ASS), 1 a MNIM (25% de MNIM) y 1 con EMTC.

No se observaron DS en el análisis de los datos de laboratorio en el subgrupo de pacientes con ANA positivos respecto al grupo con anticuerpos negativos.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, 20 pacientes ANA positivos (64,5%) presentaron afectación cutánea respecto a los 5 pacientes ANA negativos (33,3%) con DS ( $p=0,047$ ). De igual forma, 16 pacientes ANA positivos (51,6%) presentaron un resultado patológico en la capilaroscopia respecto a 2 pacientes ANA negativos (13,3%) con DS ( $p=0,033$ ).

#### **Anti Ro (SSA)**

Fueron realizados en 46 pacientes con positividad en 4 mujeres y un varón. Correspondieron a 2 pacientes con DM (8,3% de DM), 2 con PM (18,18% de PM) y 1 paciente con ASS (12,5% de ASS).

Un paciente Anti-Ro positivo presentó fiebre y otro fenómeno de Raynaud frente a 3 (7,3%) y 2 (4,8%) pacientes anti-Ro negativos, con DS ( $p=0,002$  y  $p=0,001$ ). Finalmente 2 de los 5 pacientes Anti-Ro positivos (40%) presentaron EPID respecto a 10 pacientes anti-Ro negativos (24,3%) con DS ( $p=0,002$ ).

#### **Anti La (SSB)**

Se registraron en 46 pacientes y fueron positivos en 2 mujeres y 1 varón, con diagnóstico de DM en uno de ellos (4,16%) y 2 con PM (18,18%).

No se observaron DS en el análisis de los datos de laboratorio, ni en las manifestaciones clínicas y pruebas complementarias realizadas en el subgrupo de pacientes con anti-La positivos respecto al grupo con anticuerpos negativos.

	n	ANA	Ro	La
Neoplasia	8	7	1	1
Alt. Cutánea	26	20	1	1
Holster	12	9	0	0
E. Heliotropo	8	6	0	0
P. Gottron	14	11	0	0
M. mecánico	4	2	0	0
Fiebre	4	3	1	0
Articular	6	5	0	1
Raynaud	3	3	1	1
Sensitiva	5	2	0	1
Debilidad	34	21	3	3
EPID	12	9	2	0
Disfagia	1	0	1	0

**Tabla 8. Otros AC no específicos con manifestaciones clínicas**

	n	ANA	Ro	La
CPK	38	3278,3	294	426
LDH	41	519,4	365,5	496,8
Aldolasa	28	30,04	9,07	11,6
AST	30	125,1	30,2	39,5
ALT	27	60,3	31	38
PCR	9	4,30	0,33	0,34
Hb	0	13,9	13,5	13,7

**Tabla 9. Otros AC no específicos con resultados de laboratorio**

El resumen de resultados comparativos descritos se refleja en las tablas 10 y 11 el

**Anexo 1**

## 9. DISCUSIÓN

La clasificación de los distintos subgrupos de MII ha sido durante muchos años motivo de controversia, debido a las escasas diferencias encontradas en cuanto a presentaciones clínicas y patrones histológicos entre las distintas patologías. La aparición de los MSA y MAA ha permitido una clasificación más exacta y una mejor caracterización de las MII permitiendo su agrupación en diferentes fenotipos característicos.<sup>2,3</sup>

El diagnóstico de PM, anteriormente muy frecuente en las series clásicas publicadas, cada vez está siendo más desplazado por otros diagnósticos, y en la actualidad se considera a menudo, un diagnóstico de exclusión.<sup>2,3,5,24</sup> En nuestra serie (figuras 3 y 4) hemos comprobado este aspecto, mediante la comparación de los diagnósticos de MII previos y posteriores al año 2010, encontrando un mayor porcentaje de PM en los años anteriores.

En este estudio hemos encontrado en las diferentes MII un claro predominio del sexo femenino (dos terceras partes) y una mayor afectación en la 5ª década de la vida. Estos resultados son similares a los descritos en numerosos estudios publicados.<sup>6,25,26</sup> De igual forma la distribución de los diferentes diagnósticos es similar a la de otros estudios con un claro predominio de la DM (50%), seguida de la PM y un creciente número de casos, de más reciente diagnóstico como los 4 casos de MNIM (diagnosticados entre 2013-2019).<sup>7,26</sup> En nuestra cohorte no hemos diagnosticado ningún caso de MCI, muy posiblemente por las peculiares características de este proceso, debido a su cronicidad y las importantes atrofiás musculares que la acompañan, lo que motiva que frecuentemente estos pacientes sean diagnosticados y tratados por otros servicios como Neurología.

Respecto a las comorbilidades asociadas en nuestros pacientes con MII no difieren de las referidas por otros autores. Es frecuente la asociación de MII con otras Enfermedades Autoinmunes como S. Sjögren, LES, artritis reumatoide y esclerosis sistémica y se describen frecuentemente síndromes de superposición entre las mismas, muy probablemente relacionado por la presencia de AutoAc en común (ANA, MAA y otros no específicos).<sup>2,4,15,24</sup> En nuestra serie en el 14,5% de pacientes se asoció otra enfermedad autoinmune, siendo el S. de Sjögren la más frecuente.

Son muchos los estudios que reflejan la asociación entre MII y neoplasias<sup>12,16</sup> principalmente en casos de DM y PM, aunque esta asociación es mucho más fuerte en la DM, con un aumento de incidencia de cáncer de 5-7 veces respecto a la población general.<sup>14</sup> Se ha descrito en DM una frecuencia de cáncer de 9,4%.<sup>14</sup> En nuestro

estudio detectamos neoplasias relacionadas con la MII en 8 pacientes (16,6%), 6 de ellos en casos de DM (25% de DM). En una amplia serie china encontraron un 11,7% de tumores malignos y un 14,3% correspondieron a DM.<sup>13</sup> En otro estudio esta cifra fue mucho mayor con un 47,7% de neoplasias en DM.<sup>12</sup>

Los tipos de malignidad encontrados en nuestro estudio (digestivos, ginecológicos, y pulmón) no difieren de lo reflejado en la literatura.<sup>14</sup>

La relación temporal con la neoplasia es variable y puede aparecer antes, simultáneamente o con posterioridad al diagnóstico de la MII, con un periodo de hasta 5 años de diferencia. En nuestro estudio, 3 de las neoplasias se diagnosticaron de forma simultánea a la MII y 5 entre 1 y 5 años después.

En cuanto a la asociación con Ac, se ha establecido una asociación positiva de riesgo con el TIF1y y con el NXP-2.<sup>14</sup> Nosotros encontramos 2 casos de neoplasia asociada a TIF1y y con el único paciente con NXP-2, todos ellos con diagnóstico de DM paraneoplásica.

Por otra parte se ha planteado una asociación negativa de riesgo con los Ac antisintetasa, anti Mi-2, SRP, anti RNP, anti PM-Scl y anti KU). Además en pacientes con estos Ac se ha descrito un aumento de riesgo de EPID.<sup>14</sup> En nuestra serie de los 19 pacientes con positividad a estos anticuerpos, solo 3 fueron diagnosticados de neoplasia (15,7%): 1 Jo1+, 1 RNP+ y 1 anti Mi2+. Con respecto a la EPID, hemos comprobado esta asociación con positividad de 2 anti Jo1, 2 anti Mi2, 2 PM Scl, 1 RNP, 1 PI12 y 1 PI7 (9 de los 12 pacientes afectos: 75%).

En pacientes con MII se recomienda realizar un *screening* de neoplasia, tanto inicial como durante varios años de seguimiento, basado en historia clínica detallada y las pruebas complementarias necesarias. Aunque tiene una elevada sensibilidad para la detección de neoplasias, no está bien definido el papel de la PET-TAC en todos los pacientes con MII.<sup>2, 14</sup>

La afectación cutánea era la principal característica diferencial de la DM respecto al resto de MII, hasta el descubrimiento de los diferentes MSA. Las lesiones típicas de DM se reflejan en porcentajes variables en los diferentes estudios, siendo mayores y mejor valoradas cuando los estudios han sido realizados por Dermatólogos.<sup>8, 9, 27</sup> Así la mayor parte de autores las encuentran en un 100%<sup>27</sup> y otros en elevados porcentajes (85%) ya que también existen formas de DM adermatopáticas.<sup>15</sup> Nosotros hemos encontrado un 56,2% de afectación cutánea en el total de casos de MII,

correspondiendo todas ellas a DM (100%), excepto 3 pacientes con ASS que presentaron “manos de mecánico”.

En diferentes series se han descrito *pápulas de Gottron* entre el 52 y el 96%<sup>12, 15, 27</sup> frente al 58,3% en nuestros pacientes; *eritema en heliotropo* entre 36,8 y 88%<sup>12, 15, 27</sup> y en nuestra serie fue del 33%. El *signo de Holster* fue muy frecuente en nuestro estudio (50%) respecto a otros en los que se encontró en el 25%.<sup>27</sup>

Destacamos en nuestra serie un caso de DM hipomiopática MDA5 positivo con graves lesiones cutáneas, incluidas diferentes úlceras persistentes, al igual que refieren otros autores en este fenotipo.<sup>2, 10, 28</sup>

En cuanto a la debilidad muscular, considerada la principal manifestación de las MII y su forma de presentación más común, nuestros resultados reflejaron que se presentó en 34 pacientes (70,8%), datos similares a otras series<sup>7</sup> de los cuales 16 (47%) presentaban MSA positivos.

Otros estudios, como el publicado por Mariampillai et al.<sup>15</sup> encuentran un diferente patrón de afectación muscular según el tipo de MII, describiendo que en los paciente con MNIM anti-HMGCR positivos la debilidad muscular fue mayor en la cintura pelviana, respecto a otros diagnósticos como DM con anti Mi2, MDA5 y antiTIF1 con predominio en extremidades superiores.

Nosotros no hemos revisado la diferente afectación entre extremidades superiores e inferiores en nuestros pacientes con MII, pero es de destacar la mayor gravedad de la afectación muscular en nuestros pacientes con MNIM.

En nuestro estudio encontramos un 25% de pacientes con MII acompañadas de EPID, siendo ASS el subtipo principalmente asociado (62,5% de ASS), seguido de DM amiopática (12,5% del total de DM y 33,3% de las amiopáticas). Estos datos no difieren mucho de otras publicaciones en las que se describe la EPID en ASS entre el 70 y 95%,<sup>18</sup> y en DM amiopáticas entre el 15 al 20%,<sup>3</sup> algunos casos descritos como fatales y rápidamente progresivos.<sup>2, 3</sup> En nuestra serie al menos 2 pacientes con ASS y EPID precisaron ingreso en UCI y Ventilación Mecánica por insuficiencia respiratoria grave y uno de ellos falleció. Nuestros dos pacientes MDA5 positivos no han presentado por el momento EPID.

Las pruebas analíticas que mejor reflejan la afectación de músculo esquelético son los niveles séricos de CPK, LDH, AST y aldolasa.<sup>5</sup> En nuestro estudio, cerca del 80% de los pacientes tenían CPK por encima del rango normal con una media de 2.883,7 U/l,

correspondiendo los valores más altos a los pacientes con Ac Anti-TIF1 positivos (6820,3 U/L), seguidos de los Anti-HMGCR (3796,5 U/L) en los dos casos de MNIM. Otros autores como Selva<sup>21</sup> y Mariampillai<sup>25</sup> obtuvieron unos resultados similares, pero el subtipo de MII con niveles enzimáticos más altos correspondió al de MNIM con Anti-HMGCR positivos.

La aldolasa se encontró más elevada de forma significativa (media 106 U/l, frente a la media global de 29,4 U/l) en los 5 pacientes con anti Jo1 positivo, 4 de ellos con ASS, al igual que otros autores<sup>18</sup> que también encontraron las cifras más altas en este subtipo de pacientes. También encontramos DS en la media de aldolasa en pacientes MSA positivos respecto a los negativos.

Respecto a las capilaroscopias realizadas en nuestro estudio, cabe señalar que esta prueba se instauró en nuestra Unidad en el año 2010, y por ello no todos los pacientes disponen de ella (40%). En pacientes con DM es muy a menudo patológica, comprobando un patrón esclerodermiforme muy parecido a la esclerodermia<sup>29</sup> como pudimos comprobar en nuestros pacientes (94% fueron patológicas)

La positividad de MSA en diferentes series varía ampliamente en relación con el año del estudio, con muy diferentes resultados que varían desde: 48% (2016),<sup>6</sup> 65,5% (2019),<sup>7</sup> frente a ninguno detectado en una serie española de DM publicada en 2011.<sup>27</sup> Nosotros hemos encontrado un resultado global de positividad en el 50% de pacientes, con claro predominio en los últimos años.

Aunque anteriormente se aceptaba que cada paciente con MII sólo se asociaba a un MSA,<sup>4</sup> en algunos estudios se han encontrado asociaciones de varios MSA en un mismo paciente. Así Gómez et al.<sup>6</sup> encuentran en 3 de 12 pacientes hasta 3 MSA simultáneamente y Li S et al.<sup>7</sup> encontraron 2 clases de MSA en un 6,15% de casos. Nosotros solo encontramos un caso con doble positividad (SAE+NXP2).

En la mayoría de las series el Ac Jo1 es el Ac más prevalente<sup>4</sup> y se detecta entre el 11-33% de pacientes con DM o PM. Sin embargo otros autores encuentran con mayor frecuencia otros MSA como el PI12 y Mi2<sup>6</sup> o anti TIF1 y MDA5.<sup>7</sup> Nosotros encontramos mayor número de pacientes con Mi2 y Jo1 en igual proporción.

En las enfermedades autoinmunes en general al igual que en las MII se ha establecido una posible implicación patogénica de los diferentes AutoAc: cada Ac se asocia a un fenotipo clínico y ayudan a definir mejor los subtipos de enfermedad, su actividad y pronóstico.<sup>4</sup>

La DM con positividad de MDA5 tiene unas características bien definidas con mayor potencial de gravedad con respecto a otras formas de DM. La prevalencia de este Ac es de un 10% de las DM y en población asiática de hasta 40%.<sup>4</sup> En pacientes MDA5 se han descrito 3 patrones principales: EPID rápidamente progresiva, alteraciones cutáneas graves y EPID menos agresiva similar a ASS.<sup>28</sup> Nuestros 2 pacientes no han desarrollado EPID hasta la actualidad y una de ellos ha cursado con lesiones cutáneas graves como úlceras de tórpida evolución.

En cuanto al Mi2, su prevalencia se estima entre el 18-35% de DM. No se asocia a ningún fenotipo característico ni se correlaciona con actividad de la enfermedad,<sup>4</sup> pero sí que parece existir asociación con mayor afectación cutánea típica.<sup>2, 3</sup> En nuestra serie ha sido uno de los Ac más prevalentes y también con asociación significativa de lesiones cutáneas respecto a pacientes con Mi2 negativos. También se le atribuye una relación negativa con respecto al riesgo de neoplasias.<sup>14</sup>

La prevalencia del TIF1y oscila entre el 13-38% y presenta fuerte asociación con cáncer en DM (sensibilidad 78% y especificidad 89%)<sup>3</sup>. En nuestro estudio se encontró presente en 2 pacientes con neoplasia, pero no se pudo realizar en varios pacientes fallecidos por neoplasia en años anteriores, por su no utilidad sistémica.

Hasta dos terceras partes de pacientes con MNIM presentan Ac Anti-HMGCR o SRP<sup>2</sup> en lo que coincidimos en nuestro trabajo con 2 y 1 de 4 pacientes respectivamente. Los Ac anti-HMGCR son positivos en las dos terceras partes de pacientes que toman estatinas<sup>4</sup> pero hay que tener en cuenta que pueden resultar positivos en pacientes no expuestos al fármaco.<sup>21</sup>

Es evidente que la aparición de los MSA ha permitido una mejor clasificación de las MII en la última década con respecto a criterios diagnósticos anteriormente utilizados, y que en un futuro, el conocimiento de nuevos AutoAc nos permitirá avanzar todavía más en la caracterización de estos procesos.<sup>2</sup>

## 10. CONCLUSIONES

1. En nuestra serie hemos comprobado un elevado número de anticuerpos específicos de miositis con una buena correlación entre ellos y el subtipo de miopatía inflamatoria.
2. Los anticuerpos específicos de miositis más frecuentemente encontrados han sido Anti-Mi2 y Anti-Jo1.
3. En los últimos años hemos apreciado un cambio en la distribución de las distintas miopatías inflamatorias: menor número de polimiositis y diagnóstico de nuevos subtipos no diagnosticados anteriormente en nuestro centro, por la contribución de los anticuerpos específicos de miositis.
4. Las manifestaciones clínicas que mejor se han correlacionado con los anticuerpos han sido las cutáneas, neoplasias y enfermedad pulmonar intersticial.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Trallero Araguas E. Miopatías Inflamatorias: Clínica y diagnóstico. Máster de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. 2ª Edición. 2016-2018. Cátedra Medicina Interna SEMI. Universidad de Barcelona
2. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen A. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol*. 2018 septiembre; 17: 816-28.
3. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on evaluation and treatment. *NeuroTherapeutics*. 2018 Oct; 15: 976-994
4. Didier K, Bolko L, Giusti D, Toquet S, Robbins A, Antonicelli F, Servettaz A. Autoantibodies Associated with Connective Tissue Diseases: what Meaning for Clinicians?. *Frente Immunol*. 2018; 9: 541
5. Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of Idiopathic Inflammatory Myopathies. *J Intern Med*. 2016 July ; 280(1): 39–51.
6. Gómez GN, Gagiulo MA, Perez N, Collado MV, Suarez LV, Khoury M, Sarano J. Autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies in Buenos Aires. *Medicina (B Aires)*. 2016; 76(3): 129-34
7. Li S, Ge Y, Yang H, Wang T, Zheng X, Peng Q, Lu X, Wang G. The spectrum and clinical significance of myositis-specific autoantibodies in Chinese patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Rheumatol*. 2019; 38: 2171-9
8. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Cutaneous manifestations in Dermatomyositis: key clinical and serological features- a comprehensive review. *Clin Rev Allerg Immunol* 2016; 51: 293-302.
9. Dourmishev L A. In ammatory Myopathies with Cutaneous Involvement: from Diagnosis to Therapy. *Folia Med (Plovdiv)*. 2017; 59: 7-13
10. Parronchi P, Radice A, Palterer B, Liotta F y Scaletti C. MDA5-positive dermatomyositis: an uncommon entity in Europe with variable clinical presentations. *Clin Mol Allergy* 2015; 13:22
11. Li L, Wang Q, Yang F, Wu C, Chen S, Wen X, Liu C, Li Y. Anti-MDA5 antibody as a potential diagnostic and prognostic biomarker in patients with dermatomyositis. *Oncotarget*. 2017; 8: 26552-64
12. Tang MM, Thevarajah S. Paraneoplastic dermatomyositis: A 12-year retrospective review in the department of dermatology hospital Kuala Lumpur. *Med J Malasia*. 2010; 65: 138-42
13. Yang H, Peng Q, Yin L, Li S, Shi J, Zhang Y, Lu X, Shu X, Zhang S, Wang G. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in

- idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018; 20: 71
14. Miller ML. Malignancy in dermatomyositis and polymyositis. UpToDate. Actualizado abril 2020.  
[https://www.uptodate.com/contents/malignancy-in-dermatomyositis-and-polymyositis?search=malignancy%20in%20dermatomyositi&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/malignancy-in-dermatomyositis-and-polymyositis?search=malignancy%20in%20dermatomyositi&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  15. Troyanov Y, Targoff IN, Payette MP, Raynauld JP, Chartier S, Goulet JR, Bourré-Tessier J, Rich E, Grodzicky T, Fritzier MJ, Joyal F, Koenig M, Sénécal JL. A Description of New Diagnostic Criteria That Differentiate Pure Dermatomyositis From Overlap Myositis With Dermatomyositis Features. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 318-32.
  16. Yang Z, Lin F, Qin B, Liang Y, Zhong R. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metanálisis study. *J Rheumatol* 2015; 42: 282-91.
  17. Greenberg SA. Pathogenesis of inflammatory myopathies. UpToDate Actualizado abril 2020.  
[https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-inflammatory-myopathies?search=pathogenesis%20of%20inflammatory%20myopathies&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-inflammatory-myopathies?search=pathogenesis%20of%20inflammatory%20myopathies&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  18. Cojocarú M, Cojocarú IM, Chicos B. New insights into antisynthetase syndrome. *Maedica (Buchar).* 2016; 11: 130-5
  19. Musset L, Allenbach Y, Beneviste O, Boyer O, Bossuyt X, Bentow C, Phillips J, Mammen A, Van Damme P, Westhovens R, Ghirardello A, Doria A, Choi ME, Fritzier MJ, Schmeling H, Muro Y, Garcia-De la Torre I, Ortiz-Villalbo MA, Bizarro N, Infantino M, Imbastaro T, Peng, Wang G, Vencovsky J, Klein M, Krystufkova O, Franceschini F, Fredi M, Hue S, Belmondo T, Danko K, Mahler M. Anti-HMGCR antibodies as a biomarker for immune-mediated necrotizing myopathies: A history of statins and experience from a large international multicenter study. *Autoimmun Rev.* 2016; 15: 983-93
  20. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with Autoimmune Necrotizing Myopathies. Inconstant exposure to statin. *Medicine.* 2014; 93: 150-7
  21. Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernández I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Martínez MA, Marín A, Labrador-Horrillo M, Juárez C, Grau-Junyent JM. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Experto Rev Clin Immunol.* 2018; 14: 215-24

22. Hamann PD, Cooper RG, McHugh NJ, Chinoy H. Statin-induced necrotizing myositis – A discrete autoimmune entity within “the statin induced myopathy spectrum”. *Autoimmun Rev.* 2013; 12: 1177-81
23. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain.* 2011; 134: 3176–84
24. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis.* 2018; 5: 109-29
25. Mariampillai K 1, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, Meyer A, Tohmé A, Charuel JL, Musset L, Allenbach Y, Benveniste O. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol.* 2018; 75: 1528-37
26. Srivastava P, Dwivedi S, Misra R. Myositis-specific and myositis-associated autoantibodies in Indian patients with inflammatory myositis. *Rheumatol Int* 2016; 36: 935-43
27. Ciudad-Blanco C, Avilés Izquierdo JA, Campos-Dominguez M, Suárez-Fernández R y Lázaro Ochaíta P. Dermatomiositis: estudio y seguimiento de 20 pacientes. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102: 448-55
28. Labrador-Horrillo M, Martínez MA, Selva-O’Callaghan A, et al. Anti-MDA5 Antibodies in a large mediterranean population of adults with dermatomyositis. *J Immunol Res* 2014; 2014: 290797
29. Todoli Parra JA y Calabuig Alborch JR. Manual de Capilaroscopia periungueal. 2ª ed. Madrid: Editorial Adalia SL; 2009

## Anexo 1

En las siguientes tablas (Tabla 10 y 11) se recoge el porcentaje de AutoAc positivos en relación al número de pacientes estudiados para cada uno de ellos y su asociación clínica según los resultados del análisis.

<b>MSA</b>	<b>Frecuencia en MII (%)</b>	<b>Asociaciones clínicas DS</b>
TIF	11,1%	DM paraneoplásica, signo de Holster
Jo1	10,9%	ASS, DM paraneoplásica, parámetros de laboratorio alterados (elevación de aldolasa) y EPID
Mi2	11,6%	DM miopática, amiopática y paraneoplásica, afectación cutánea
HMGCR	16,7%	MNIM
MDA5	10%	DM hipo/amiopática, signo de Holster, eritema en Heliotropo, pápulas de Gottron, manos de mecánico y fiebre,
SAE	8,6%	DM paraneoplásica, miopática y amiopática

**Tabla 10. Resultados de Ac Específicos de Miositis (MSA)**

<b>MAA y otros AC</b>	<b>Frecuencia en MII (%)</b>	<b>Asociaciones clínicas</b>
ANA	67,4%	Todos subgrupos de MII, afectación cutánea, resultados patológicos en capilaroscopia
Anti Ro (SSA)	10,86%	DM, PM, ASS, neoplasias, fenómeno de Raynaud y EPID
Anti La (SSB)	6,52%	DM, PM
Anti PM Scl 100/75	8,3%	DM amiopática, ASS

**Tabla 11. Resultados de Ac Asociados a Miositis (MAA) y otros AC**

Anexo 2

<b>Título del Proyecto:</b> Miopatías inflamatorias: revisión de casos y estudio comparativo de perfil de autoanticuerpos en las distintas patologías.			
<b>Nombre del Responsable:</b> Begoña de Escalante Yangüela		<b>Categoría profesional:</b> X Jefe Sección Medicina Interna	
<b>Dirección:</b> Hospital Clínico Zaragoza	<b>Teléfono de contacto:</b> Extensión: 162603	<b>E-mail de contacto:</b> bescalantester@gmail.com	
<b>Tutor del Proyecto:</b> (Nombre del Tutor, Categoría profesional, Centro Sanitario del Sector III, y Servicio en el que trabaja) Begoña de Escalante Yangüela Jefe Sección Medicina Interna A. HCUZ sector III Borja del C. Gracia Tello FEA Medicina Interna A. HCUZ sector III Santiago López-Garrido. MIR Medicina Interna A. HCUZ sector III Miguel García Gil. MIR Dermatología HCUZ sector III Beatriz Santos López. Estudiante 6º Curso Facultad Medicina Zaragoza			
<b>Tipo de Proyecto:</b>			
<input type="checkbox"/> Tesis doctoral	<input type="checkbox"/> Tesina	<input type="checkbox"/> Proyecto FIS o similar	
X Comunicación	<input type="checkbox"/> Trabajo de campo	X	TFG
<b>Resumen: (máximo 300 palabras)</b>			
<b>1.- Justificación:</b> En los últimos años, la determinación de nuevos Autoanticuerpos ha permitido una mejor clasificación de las miopatías inflamatorias. Nos planteamos revisar dichos autoanticuerpos y su asociación con las distintas patologías musculares inflamatorias, estudiadas en nuestra Unidad de Enfermedades Autoinmunes			
<b>2.- Objetivos:</b> Realizar una valoración de los pacientes diagnosticados de Miopatías Inflamatorias en el HCUZ mediante manifestaciones clínicas, enzimas musculares, perfil de autoanticuerpos, biopsia muscular, enfermedades asociadas y evolución			
<b>3.- Metodología:</b> Estudio retrospectivo mediante recogida de datos de historias clínicas e Historia Electrónica de pacientes diagnosticados de Miopatía Inflamatoria desde el año 2000 hasta la actualidad.			
<b>4.- Aspectos Éticos:</b> Compromiso de confidencialidad sobre los datos obtenidos, por parte de todos los participantes en el estudio.			
<b>5.- Conflicto de intereses:</b> Ninguno			

Anverso del **Anexo I**: PE-03-1\_Z3(X)\_Rev.B\_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

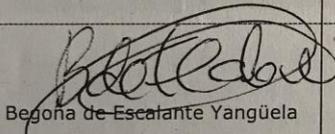
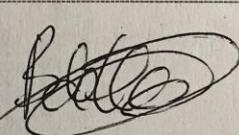
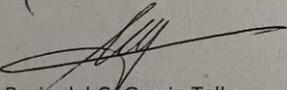
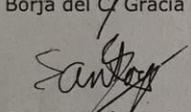
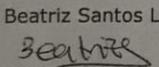
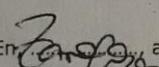
Anexo 3



**GOBIERNO DE ARAGON**  
Departamento de Sanidad



**salud**  
servicio aragonés de salud  
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO "LOZANO BLESA"  
Avda. San Juan Bosco, 15  
50009-ZARAGOZA

<b>Recursos solicitados:</b>					
<input checked="" type="checkbox"/>	Revisión de historias clínicas	<input checked="" type="checkbox"/>	Uso de bases de datos	<input type="checkbox"/>	Aplicación de encuestas
<input type="checkbox"/>	* Realización de pruebas diagnósticas	<input type="checkbox"/>	* Aplicación de tratamientos	<input type="checkbox"/>	* Otros
<p><i>*Nota: Describir el tipo de pruebas diagnósticas, tratamiento a utilizar o en su caso cualquier otro recurso solicitado.</i></p>					
<p><b>Duración y cronograma de actividades:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Creación de Base de Datos: noviembre-diciembre 2019</li> <li>-Recogida de datos de Historias Clínicas: diciembre 2019 –marzo 2020</li> <li>-Estudio estadístico: abril 2020</li> <li>-Redacción de los estudios/comunicaciones: mayo-junio 2020</li> </ul>					
<p><b>Análisis de costes:</b> <i>(Especificar los costes derivados de la realización del Proyecto)</i></p> <p>Este estudio no genera gastos</p>					
<b>Firma del Solicitante:</b>		<b>Firma del Tutor:</b>		<b>Firma del Jefe de Servicio y/o Coordinador del Centro de Salud dónde se desarrolle:</b>	
 Begonia de Escarante Yangüela					
 Borja del C. Gracia Tello					
 Santiago López-Garrido.					
Miguel García Gil.					
 Beatriz Santos López.					
<b>Lugar y Fecha</b>					
En  a 2 de noviembre de 2019.					