



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR DEL SINDROME  
ANTISINTETASA: DESCRIPCION DE LA EVOLUCION CLINICA Y  
RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN**

**NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**Dra. Nancy Fabiola Fernández Figueroa**

**ASESOR:**

**Dr. Jorge Rojas Serrano**

**MÉXICO, D.F. Agosto 2010.**





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 esta 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.

---

Dr. Jorge Salas Hernández.  
Director de Enseñanza.  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

---

Dr. Juan Carlos Vázquez García.  
Profesor Titular del Curso de Neumología.  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

---

Tutor: Dr. Jorge Rojas Serrano  
Medico Adscrito al Servicio de Reumatología  
Maestro en Ciencias  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

## CONTENIDO

---

1. Introducción	1
2. Justificación	3
3. Objetivos	4
4. Hipótesis	5
5. Material y métodos	6
6. Resultados	10
7. Discusión	13
8. Conclusiones	15
9. Bibliografía	16
10. Anexos.	21

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis Padres por su amor infinito y todo el apoyo que me han brindado en todo momento, los amo.

A mis hermanos que están conmigo en todo momento, los llevo siempre en mi corazón.

A los médicos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por todas sus enseñanzas.

A mi amigo Mariano Díaz por ser mi compañía en esta Ciudad Extraña en estos tres años, muchas gracias por tus cuidados, tu tiempo y tu manera de ser.

# **ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR DEL SINDROME ANTISINTETASA: DESCRIPCION DE LA EVOLUCION CLINICA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

## **RESUMEN**

El síndrome antisintetasa (SAS) es un trastorno poco frecuente, incluido hasta ahora dentro de las miopatías inflamatorias, que se caracteriza por presentar los anticuerpos antisintetasa (ACAS) en suero suero y algunas características comunes como la presencia de fiebre, artritis, enfermedad intersticial pulmonar, y lesiones cutáneas en manos denominadas manos de mecánico. De los ACAS el más conocido y primero en describirse es el anti Jo-1. Desde los primeros casos descritos, fue evidente que el daño pulmonar era el principal factor de riesgo asociado a mortalidad en estos pacientes, y de hecho está descrito que los pacientes con síndrome antisintetasa tienen un mal pronóstico, y que no responden a tratamiento. El objetivo de este estudio es describir la evolución clínica de los pacientes con síndrome antisintetasa y la respuesta al tratamiento en el Instituto Nacional De Enfermedades Respiratorias.

Se incluyó a los pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con diagnóstico de enfermedad intersticial pulmonar asociada a síndrome antisintetasa, Se documentó los valores de las espirometría, DLCO, pletismografía, y prueba de caminata de 6 minutos. En el cuadro 1 se describen las variables que fueron tomadas en cuenta para este estudio.

A todos los pacientes se les realizó una gasometría arterial al aire ambiente, además se les realizó una TCAR de tórax, misma que fue nuevamente evaluada para motivos de este estudio, por un médico neumólogo con amplia experiencia en la valoración de este estudio. Se les estimó el grado de inflamación y fibrosis de acuerdo a la escala de Kazerooni. A todos los pacientes se les midió por método de ELISA, la presencia de anticuerpos antinucleares y anti citoplasmáticos.

Los pacientes fueron tratados de acuerdo a al criterio de sus médicos. Por lo tanto no tuvieron un tratamiento estandarizado, se registró el uso de corticosteroides y de inmunosupresores, así como dosis y duración del tratamiento. Se registró el tiempo de seguimiento y en base a esto se estimó el tiempo de sobrevivencia de los pacientes. Se documentó la presencia de recaída definida esta como la presencia de nuevos síntomas pulmonares, una vez excluidas otras causas, y/o la elevación de enzimas musculares (CPK). Se incluyeron 9 pacientes, con una mediana de edad de 43 años (valor máximo y mínimo, 25-70 años) de los cuales 5 son mujeres. En el cuadro 1 se encuentra la descripción de los pacientes incluidos en el estudio. De las características clínicas, el síntoma más común fue la tos que se presentó en el 100% y la disnea en el 89% de los casos respectivamente. Ocho de 9 (89%) pacientes fueron positivos para el patrón citoplasmático en la prueba de inmunofluorescencia con células Hep2. En la primera evaluación de la CVF, se obtuvo una mediana del 65% del predicho ( IIQ 52 a 81%) y en la segunda valoración se obtuvo una mediana del 69% del predicho (IIQ 58-84%) para un

valor de  $P = 0.09$ . La  $pO_2$  tiene una mediana de 46.2 (IIQ 42.6 a 54.2,) en la segunda valoración la mediana es de 54.2 (IIQ 28.2 a 63.8). En cuanto a los valores de la DLCO, en la primera evaluación se encontró una mediana de 52 (IIQ 42-105) y en la segunda la mediana fue 59 (IIQ 47-64) sin que se alcanzara una diferencia significativa ( $P=0.59$ ), En general todos los pacientes fueron considerados respondedores a tratamiento. Los patrones de daño pulmonar documentado mediante tomografía de alta resolución, 7/9 pacientes fueron clasificados como Neumopatía intersticial no específica (NINE), 1 paciente como enfermedad de la vía aérea pequeña y 1 paciente con neumonía organizada de acuerdo a los criterios mencionados anteriormente, se califico en grado de inflamación y fibrosis de acuerdo a la escala de Kazerooni en la TCAR obtenida al ingreso de los pacientes y en la TCAR de seguimiento a los 12 meses, en la primera evaluación se obtuvo una mediana de fibrosis de 2 (DE  $\pm 1$ ) y en la segunda evaluación se obtuvo una mediana de 2 (DE  $\pm 1$ ) para una p de 0.7 y una mediana de inflamación en la primera evaluación de 2 ( DE  $\pm 0.8$ ) y en la segunda una mediana de inflamación de 1.5 ( DE  $\pm 1.06$ ) para una p de 0.04 . Ningún paciente falleció durante el periodo de seguimiento (mediana de seguimiento de 1.9 años, IIQ de 1.24 – 3, valores min, max: 0.8 años- 6 años), Tres pacientes presentaron recaída, uno a los 6 años de seguimiento. No se encontró diferencias en los que recayeron y los que no.

En este trabajo se describe que existe mejoría en los parámetros de las pruebas de función respiratoria como CVF, DLCO y  $paO_2$  en los pacientes con

síndrome antisintetasa, si bien no se alcanzó diferencia estadística por el pequeño tamaño de la muestra, la relevancia clínica es indudable.

**PALABRAS CLAVE:**

Enfermedad intersticial pulmonar, síndrome antisintetasa, anticuerpos anti Jo-1, capacidad vital forzada, volumen espiratorio forzado al primer segundo, relación FEV1/FVC, difusión de monóxido de carbono, tomografía computada de alta resolución, escala Kazerooni, Neumonía intersticial no específica, recaída, mortalidad.

# **ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR DEL SINDROME ANTISINTETASA: DESCRIPCION DE LA EVOLUCION CLINICA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

## **INTRODUCCION .**

Las miopatías inflamatorias son enfermedades sistémicas de etiología desconocida, que involucran varios órganos y sistemas como el musculo estriado, el corazón, el sistema gastrointestinal, la piel, las articulaciones y los pulmones. [1] Desde el primer reporte de enfermedad intersticial pulmonar (EIP) en un caso de dermatomiositis realizado en 1956 por Mills y Mathews, ésta asociación (DM/PM – EIP) ha sido ampliamente documentada [2]. A pesar de ser poco frecuente, afecta gravemente la función física y puede comprometer la vida. La presencia de EIP en pacientes con miositis afecta el pronóstico y contribuye substancialmente a la morbilidad y mortalidad [3]. La incidencia reportada de EIP en DM/PM varía entre el 5% y el 46%, aunque se han reportado estudios en los que hasta el 65% de los pacientes tiene afección pulmonar. [4]

El síndrome anti sintetasa (SAS) es un trastorno poco frecuente, incluido hasta ahora dentro de las miopatías inflamatorias, que se caracteriza por presentar los anticuerpos antisintetasa (ACAS) en suero [19] . Los ACAS son anticuerpos tipo IgG dirigidos contra la enzima sintetasa, que media la unión el ARN con un determinado aminoácido, para formar el ARN transferente (ARNt), existen varios tipos de ACAS, de ellos, el primero descrito y más frecuentemente

encontrado es el anti-Jo1, documentado por Nishikai y Reichlin[20] , que va dirigido contra la sintetasa que media la unión entre el ARN y la histidina.

En la década de los noventa se empezaron a describir pacientes con miositis, ACAS en suero y algunas características comunes como la presencia de fiebre, artritis, enfermedad intersticial pulmonar, y lesiones cutáneas en manos denominadas manos de mecánico, que vinieron a denominarse SAS [21]. Desde los primeros casos descritos, fue evidente que el daño pulmonar era el principal factor de riesgo asociado a mortalidad en estos pacientes, y de hecho está descrito que los pacientes con síndrome antisintetasa tienen un mal pronóstico, y que no responden a tratamiento. Actualmente toda la información proviene de estudios retrospectivos, con información limitada con respecto a la respuesta al tratamiento. No hay ensayos clínicos controlados que evalúen distintos tratamientos para esta entidad.

## **JUSTIFICACION**

El síndrome antisintetasa es una enfermedad poco frecuente, por lo tanto existe poca experiencia en la evolución y respuesta al tratamiento de los pacientes con afección intersticial pulmonar. El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias es el centro de atención de tercer nivel de referencia en México de enfermedades pulmonares. El contribuir con la experiencia de los pacientes atendidos en nuestro Instituto, aportará información valiosa con respecto al pronóstico en esta entidad.

## **OBJETIVOS**

Describir la evolución clínica de los pacientes con síndrome antisintetasa y la respuesta al tratamiento en el Instituto Nacional De Enfermedades Respiratorias.

## **HIPOTESIS**

- a) Por ser un estudio descriptivo, no requiere de hipótesis.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Serie de casos, descriptiva, retrospectiva.

## **METODOLOGIA**

Se incluyó a los pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con diagnóstico de enfermedad intersticial pulmonar asociada a síndrome antisintetasa, la cual se define como la presencia de miositis (debilidad o muscular o elevación de enzimas musculares), enfermedad pulmonar intersticial, síntomas sistémicos como artritis no erosiva, fiebre, manifestaciones cutáneas (manos de mecánico). Los pacientes pudieron tener otras manifestaciones como fenómeno de Raynaud o síndrome seco. Se documentó la causa principal de consulta a nuestro Instituto, así como los valores de las espirometría, DLCO, pletismografía, y prueba de caminata de 6 minutos de acuerdo a las recomendaciones del ATS [24]. Los pacientes tienen consultas frecuentes y se les realizan pruebas de función respiratorias de manera frecuente, así que se estimaron los mismos parámetros anteriormente descritos en las pruebas de función respiratorias realizadas al menos 6 meses después del ingreso del paciente al Instituto.

En el cuadro 1 se describen las variables que fueron tomadas en cuenta para este estudio.

A todos los pacientes se les realizó una gasometría arterial al aire ambiente, además se les realizó una TCAR de tórax, misma que fue nuevamente

evaluada para motivos de este estudio, por un médico neumólogo con amplia experiencia en la valoración de este estudio. Se les estimó el grado de inflamación y fibrosis de acuerdo a la escala de Kazerooni, sacando el promedio de todos los lobulillos pulmonares para tener una calificación única [25]( ver cuadro 1) y se clasificó a la TCAR como compatible con los siguientes patrones de daño pulmonar: neumonía no específica (fibrótica, celular o mixta) definida por la presencia de opacidades en vidrio deslustrado, engrosamiento interlobulillar e intralobulillar septal, de distribución basal y periférica y con disminución de los volúmenes de lóbulos inferiores; neumonía intersticial usual definida por la presencia de reticulaciones y panal de abeja de forma bilateral y simétrica de involucro en bases y región subpleural; neumonía organizada por la presencia de opacidades en vidrio deslustrado, áreas de consolidación en parches de predominio subpleural y enfermedad de la vía aérea pequeña definida por la presencia de opacidades en vidrio deslustrado en parches que se evidencian en la fase espiratoria de la TCAR y la presencia de micromódulos diseminados . Se buscó también la tomografía que se realizó un año después del ingreso al Instituto y se determinaron los mismos puntajes. A todos los pacientes se les midió por método de ELISA, la presencia de anticuerpos antinucleares y anti citoplasmáticos.

Los pacientes fueron tratados de acuerdo a al criterio de sus médicos. Por lo tanto no tuvieron un tratamiento estandarizado, se registró el uso de corticosteroides y de inmunosupresores, así como dosis y duración del tratamiento. Se registró el tiempo de seguimiento y en base a esto se estimó el

tiempo de supervivencia de los pacientes. Si un paciente no había acudido en un periodo de 6 meses a sus citas, se le buscó vía telefónica y se documentó si estaba vivo, y se reprogramaron sus citas a nuestro Instituto. Se clasificó a los pacientes como respondedores al tratamiento si presentaban una mejoría de al menos un 10% de los valores de la CVF basales, en la primera espirometría realizada 6 meses después de iniciado el tratamiento. Se documentó también la frecuencia de pacientes que alcanzaron pruebas de función respiratorias dentro de parámetros normales esperados para la edad y sexo. Se registró si los pacientes presentaron empeoramiento (deterioro de  $\geq 10\%$  de los valores de la CVF, de la DLCO o bien, si empeoraban sintomáticamente. Se documentó la presencia de recaída definida esta como la presencia de nuevos síntomas pulmonares, una vez excluidas otras causas, y/o la elevación de enzimas musculares (CPK).

#### **Análisis estadístico:**

Se utiliza la mediana, valores mínimos y máximos para describir a las variables numéricas, las categóricas con frecuencias y porcentajes. Para evaluar los valores de la CVF y de los otros estudios fisiológicos, se utilizó la prueba de Wilcoxon para muestra pareadas (signed Rank Wilcoxon) o bien la prueba de t pareada de acuerdo a la distribución de las variables. Se hizo una comparación entre los pacientes con mejoría de sus parámetros respiratorios con los que no con la prueba exacta de Fisher, y con t de Student o la prueba de rangos sumados de Wilcoxon según corresponda. EL valor de P se establece como

significativo  $< 0.05$ , a dos colas. Los cálculos en su totalidad se realizaron utilizando el paquete estadístico Stata v10.1.

## **RESULTADOS.**

Se incluyeron 9 pacientes, con una mediana de edad de 43 años (valor máximo y mínimo, 25-70 años) de los cuales 5 son mujeres. En el cuadro 1 se encuentra la descripción de los pacientes incluidos en el estudio. De las características clínicas, el síntoma más común fue la tos que se presentó en el 100% y la disnea en el 89% de los casos respectivamente. Ocho de 9 (89%) pacientes fueron positivos para el patrón citoplasmático en la prueba de inmunofluorescencia con células Hep2. Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo al criterio del médico tratante. Todos recibieron tratamiento con corticosteroides a dosis variables y 8/9 recibieron algún fármaco inmunosupresor, (ciclofosfamida o azatioprina), un paciente recibió además metotrexate.

### **Valores de las pruebas respiratorias.**

En la primera evaluación de la CVF, se obtuvo una mediana del 65% del predicho ( IIQ 52 a 81%) y en la segunda valoración se obtuvo una mediana del 69% del predicho (IIQ 58-84%) para un valor de  $P = 0.09$ . La  $pO_2$  tiene una mediana de 46.2 (IIQ 42.6 a 54.2,) en la segunda valoración la mediana es de 54.2 (IIQ 28.2 a 63.8) (figura 1). Si bien la diferencia no es estadísticamente significativa, ( $P0.15$ ) la diferencia clínica, con el 75% de los resultados de la segunda  $pO_2$  por arriba de la mediana de la primera evaluación, son clínicamente significativos. En cuanto a los valores de la DLCO, en la primera evaluación se encontró una mediana de 52 (IIQ 42-105) y en la segunda la

mediana fue 59 (IIQ 47-64) sin que se alcanzara una diferencia significativa ( $P=0.59$ ). En general a todos los pacientes se les clasifico como respondedores a tratamiento. El cuadro 3 resume las diferencias de la primera y segunda evaluación.

### **Hallazgos tomográficos y como se clasificó finalmente el diagnóstico final de los pacientes.**

Los patrones de daño pulmonar documentado mediante tomografía de alta resolución, 7/9 pacientes fueron clasificados como Neumopatía intersticial no específica (NINE), 1 paciente como enfermedad de la vía aérea pequeña y 1 paciente con neumonía organizada de acuerdo a los criterios mencionados anteriormente, se califico en grado de inflamación y fibrosis de acuerdo a la escala de Kazerooni en la TCAR obtenida al ingreso de los pacientes y en la TCAR de seguimiento a los 12 meses, en la primera evaluación se obtuvo una mediana de fibrosis de 2 (DE  $\pm 1$ ) y en la segunda evaluación se obtuvo una mediana de 2 (DE  $\pm 1$ ) para una p de 0.7 y una mediana de inflamación en la primera evaluación de 2 (DE  $\pm 0.8$ ) y en la segunda una mediana de inflamación de 1.5 (DE  $\pm 1.06$ ) para una p de 0.04 . Se comparo a aquellos pacientes con que fueron clasificados como NINE fibrótica ( 55.5% ) en relación a los parámetros de las pruebas de función respiratoria con aquellos que tuvieron diagnostico diferente y se obtuvo que aquellos pacientes que tuvieron diagnostico de NINE fibrótica, encontrándose que aquellos pacientes con diagnostico de NINE fibrótica tienen una mediana de CVF de 1.96 L (IIQ 1.6-2.3) y para aquellos pacientes que fueron clasificados en otras patologías la

mediana de CVF fue de 2.82 ( IIQ .8-4.6) sin alcanzar una diferencia estadística significativa. Así mismo en la segunda evaluación la mediana de CVF para los pacientes en el grupo de NINE fibrótica fue de 2.36 L ( IIQ 2-3.3) y para aquellos pacientes clasificados en otras patologías la mediana de CVF fue de 2.92 L (IIQ 1.5 a 4.3) sin alcanzarse una diferencia estadísticamente significativa con una similar respuesta al tratamiento entre ambos grupos. En el cuadro 3 se detalla el resto de las pruebas de función respiratoria que fueron analizadas.

### **Evolución.**

Ningún paciente falleció durante el periodo de seguimiento (mediana de seguimiento de 1.9 años, IIQ de 1.24 – 3, valores min, max: 0.8 años- 6 años), Tres pacientes presentaron recaída, uno a los 6 años de seguimiento. No se encontró diferencias en los que recayeron y los que no.

## **DISCUSION**

En este trabajo se describe que existe mejoría en los parámetros de las pruebas de función respiratoria como CVF, DLCO y paO<sub>2</sub> en los pacientes con síndrome antisintetasa, si bien no se alcanzó diferencia estadística por el pequeño tamaño de la muestra, la relevancia clínica es indudable. Así mismo pudo observarse una mejoría significativa en cuanto a la calificación de inflamación por escala de Kazerooni sin progresión de fibrosis en la TCAR de seguimiento. El 55.5% de los pacientes fueron clasificados como NINE fibrótica de acuerdo a los criterios por TCAR al realizar la comparación de estos pacientes con las pruebas de función respiratoria pudimos ver que la mediana de los valores de CVF y PaO<sub>2</sub> fueron menores en este grupo de pacientes comparados con aquellos pacientes clasificados en otras patologías como NO o enfermedad de la vía aérea pequeña, así mismo la mejoría posterior al tratamiento fue menor en el grupo de pacientes de NINE fibrotica lo cual nos indica que este patrón pudiera ser un factor asociado a mala respuesta al tratamiento en los pacientes con síndrome antisintetasa, pero se necesitan estudios con un mayor número de individuos. Otro aspecto importante es que tenemos un seguimiento de hasta 6 años sin presentarse el fallecimiento de ningún paciente y solo tenemos 3 pacientes que han presentado recaída.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran principalmente el pequeño número de pacientes, en segundo lugar que no se cuenta con biopsia

pulmonar de todos los pacientes de tal forma que no tenemos diagnostico histopatológico, por último otra de las limitantes es la falta de estandarización del tratamiento.

## **CONCLUSIONES.**

El síndrome antisintetasa es una entidad poco frecuente que compromete la función de varios órganos y sistemas incluyendo los pulmones, a nivel mundial, según lo reportado en la literatura los pacientes con esta entidad tienen un pronóstico pobre y en general demuestran mala respuesta al tratamiento, contrario a esto en nuestra serie de casos se demuestra que existe mejoría clínica importante tras la instauración del tratamiento con esteroides sistémicos e inmunosupresores. Es necesario realizar más investigación al respecto de esta entidad y sobre todo ensayos clínicos aleatorizados.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. - Fathi M; Lundberg I; Tornling G. Pulmonary complications of polymyositis and Dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 451-458
2. - Chen Y; Chun-Ying WU; Shen J. Predicting factors of interstitial lung disease in dermatomyositis and polymyositis. *Acta derm venereal* 2007; 87: 33-38
3. - Mills ES, Mathews WH. Interstitial pneumonitis in dermatomyositis. *JAMA* 1956; 160:1467—1470.
- 4.- Schnabel A; Reuter M; Biederer J, Richter C; Gross W. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Arthritis Rheum* 2003 32: 273-284.
5. – Strange Ch; Highland K. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2004 25: 549-559
6. – Yang Y; Fujita J; Tokuda M; Bandom S; Ishida J. Chronological evaluation of the onset of histologically confirmed interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Internal Medicine* 2002 41: 1135-1141
7. - Arakawa H; Yamada H; Kurihara Y; Nakajima Y; Takeda A; Fukushima Y; Fujioka M. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis. *Chest* 2003 123: 1096-1103
8. – Fathi M; Dastmalchi M; Rasmussen E; Lundberg IE; Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2004 63: 297-301

9. – Woodhead F; Chir M; Athol U; Desai S. Pulmonary complications of connective tissue diseases. Clin Chest Med 2008 29: 149-164
10. – Fathi M; Vikgren J; Boijesen M; Tylen U; Jorfeldt L; Tornling G; Lundberg I. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology. Arthritis Rheum 2007 59: 677-685.
11. – Won Huh J; Soon Kim D; Keun Lee Ch; Yoo B; Bum Seo J; Kitachi M; Colby Th. Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. Resp Med 2007 101: 1761-1769
- 12.- Bonnefoy O; Ferretti G; Calaque O; Coulomb M; Begueret H; Beylot M; Laurent F. Serial chest CT findings in interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. Eur J Radiol 2004 49: 235-244
13. – Yamasaki Y; Yamada M; Yamasaki M; Ohkubo M; Azuma K; Matsuoka S; Kurihara Y; Osada H; Satoh M; Ozaki S. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis-dermatomyositis. Rheumatology 2007 46: 124 – 130
14. – Andrade L; Irazoque F. Características de las miopatías inflamatorias idiopáticas en la población mexicana. Anales médicos 1999 4: 153-158
- 15.- Vanca A; Csipo I. Characteristics of interstitial lung disease in SS-A/ Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. Rheumatology international.
- 16.- Santiago Villalobos, J. Síndrome antisintetasa y afección pulmonar intersticial. Descripción de 6 casos. Arch. Bronconeumol; 2002;38(10): 495-8

- 17.- Kalluri M, Sahn S. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. CHEST 2009; 135; 1550-1556.
- 18.- Di Martino S, Lawrence J. Newer Therapeutic approaches: Inflammatory muscle disorders. Rheum Dis Clin N Am 32(2006) 121-128.
19. Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis: characterization of the Jo-1 antibody system. Arthritis Rheum 1980; 23: 881-8.
- 20.- Marguerie C, Bunn C. Polymyositis pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. Q J Med 1990; 77: 1019-38.
- 21.- Love L, Reff R. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy : myositis specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. Medicine (Baltimore) 1991; 70: 360 – 74.
22. ATS. Standardization of spirometry. 1994. Update. Am J Resp Crit Care Medicine. 1995; 152: 1107 – 1136.
- 23.- ATS. Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. 2002. Am J Resp Crit Care Medicine. 2002; 166: 111 – 117.
- 24.- Miller MR. General Considerations for lung function testing. Eur Respir J. 2005; 26: 319-338.
- 25.- Selman, Lama Moisés. Neumopatías Intersticiales Difusas. Editorial Medica Panamericana. 1997.
- 26.- Kazerooni, Elia. Thin-Section CT Obtained at 10mm Increments versus Limited Three-Level Thin-Section CT for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Correlation with Pathologic Scoring. AJR:169; 977-983. October, 1997

**ANEXOS:**

**Cuadro 1.** Descripción de las variables utilizadas en este estudio.

TIPO	NOMBRE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	MEDIDA
CUALITATIVAS DICOTÓMICAS	Disnea	Sensación de falta de aire	NO
	Tos	Reflejo de protección de la vía aérea consistente en contracción espasmódica de la vía aérea acompañada de sonido característico.	Sí
	Expectoración	Expulsión de sustancia (esputo) producida en la vía aérea.	
	Crepitantes	Ruido respiratorio anormal que se produce con la apertura de los alveolos	
	Mialgias	Síntoma caracterizado por dolor muscular que afecta a	
	Acropaquias		

	<p>Artritis</p> <p>Eritema malar</p> <p>Recaída</p> <p>. Signo del chal</p> <p>.Manos de mecánico</p>	<p>uno o varios músculos</p> <p>Ensanchamiento anormal de las falanges distales de manos y pies</p> <p>Inflamación de dos o más articulaciones periféricas, no erosiva.</p> <p>Dermatosis caracterizada por cambios de coloración y edema en área malar bilateral</p> <p>Disminución de la FVC en <math>\geq 10\%</math> y/o caída de <math>\geq 15\%</math> de la DLCO y/o aumento de la tos y/o aumento de la disnea.</p> <p>D. Placas cutáneas con áreas de hiper o hipopigmentación, atróficas y con telangiectasias, con marcada fotodistribución afectando la "V" del escote y</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p>cuello</p> <p>1. Áreas de hiperqueratosis y fisuración de las caras laterales y palmares de los dedos de las manos.</p>	
<p>Cualitativa</p> <p>Ordinal</p>	<p>Debilidad Muscular</p>	<p>Falta o pérdida de la fuerza en los músculos de la cintura escapular y/o pélvica</p>	<p>0. Ausente</p> <p>1. Mínima: contracción muscular visible sin movimiento</p> <p>2. Escasa: Movimiento eliminada la gravedad</p> <p>3. Regular: Movimiento completo sólo contra gravedad</p> <p>4. Buena: Movimiento completo contra</p>

	Escala de Kazeroni	Escala de calificación del grado de inflamación y fibrosis mediante la tomografía de alta resolución de tórax	<p>la gravedad y resistencia mínima</p> <p>5. Normal: Movimiento completo contra resistencia total</p> <p>Escala de fibrosis:</p> <p>0.No fibrosis</p> <p>1.Engrosamiento interlobular septal</p> <p>2.Panalización &lt;25% del lóbulo</p> <p>3.Panalización 25-49% del lóbulo</p> <p>4. Panalización del 50-75% del lóbulo</p> <p>5. Panalización</p>
--	--------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>de &gt;75% del lóbulo</p> <p>Escala de inflamación</p> <p>0.No vidrio deslustrado</p> <p>1.Vidrio deslustrado <math>\leq 5\%</math> del lóbulo</p> <p>2.Vidrio deslustrado de 5- &lt;25% del lóbulo</p> <p>3.Vidrio deslustrado del 25-49% del lóbulo</p> <p>4.Vidrio deslustrado del 50-75% del lóbulo</p> <p>5. Vidrio</p>
--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Patrón tomográfico</p>	<p>Imagen predominante en el tórax obtenida mediante tomografía computada de alta resolución</p>	<p>deslustrado de &gt; 75% del lóbulo.</p> <p>1. Llenado alveolar: Opacidades de ocupación alveolar</p> <p>2. Intersticial: opacidades lineales que dependen de el intersticio peribroncovascular, y subpleural</p> <p>3. Bronquiectasias: presencia de dilatación bronquial con relación vaso-bronquio <math>\leq 1:1.5</math></p>
--	---------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>y bronquio visible hasta la periferia.</p> <p>4. Vidrio deslustrado: opacidad que permite ver estructuras anatómicas</p> <p>5. Panalización: Imágenes de hiperclaridad areolar de distribución subpleural en 2 hileras.</p>
<p>Cuantitativa continua</p>	<p>Anticuerpos anti Jo</p> <p>2 Anticuerpos anti citoplasmáticos</p> <p>Hemoglobina</p>	<p>Patrón de Ac antinucleares medidos por método de ELISA en células Hep 2.</p> <p>Medición directa por espectrofotometría en sangre</p>	<p>Dilución</p> <p>U/ml</p> <p>Gr/L</p>

		venosa.	%
	Hematocrito	Porcentaje obtenido posterior a centrifugación de la sangre venosa en el tubo de hematocrito.	mg/dl
	Glucosa	Medición directa de la concentración de glucosa plasmática mediante electrodo enzimático.	mg/dl
	Urea	Medición de la concentración plasmática por método enzimático.	g/L
	Creatinina	Medición directa en suero por fotometría.	g/L
	Proteínas totales	Medición en suero	U/L
	Albumina	Medición en suero	U/L
	Globulina	Medición en suero	% predicho
	DHL	Medición en suero	% predicho
	CPK	Medición en suero	% predicho
	FVC	Medición en suero	% predicho
	FEV 1	Medición en suero Volumen pulmonar obtenido mediante maniobra de espiración forzada por	% predicho

	Capacidad pulmonar total	espirometría. Volumen espiratorio forzado al primer segundo medido por espirometría.	% predicho
	Volumen residual	Volumen pulmonar total medido por pletismografía.	mmHg
	pH	Volumen residual medido por pletismografía.	mmHg
	pCO2	Potencial de hidrogeniones en sangre medido por gasometría arterial.	mEq/L
	pO2	Presión de CO2 disuelto en sangre medido por gasometría	
	HCO3	Presión de O2 disuelto en sangre medido por gasometría	
	Diferencia alveolo - arterial	Bicarbonato en sangre medido por gasometría arterial	
Cuantitativa	Leucocitos	Medición en sangre venosa	Cel/mm3

discontinua	Neutrofilos	de la cantidad de células blancas por citometría de flujo.	Cel/mm3
	Linfocitos	Cantidad de neutrofilos medidos en sangre venosa por citometría de flujo.	Cel/mm3
	Plaquetas		Cel/mm3
	FEV1 / FVC	Cantidad de linfocitos en sangre venosa medidos por citometría de flujo.	%
	DLCO		U
	Saturación	Cantidad de plaquetas en sangre venosa medidos por citometría de flujo.	%
			mmHg
	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Calculo obtenido del porcentaje de la FVC que corresponde al FEV1.	%
	.Presión sistólica de la arteria pulmonar	.Difusión de CO alveolar	%

		obtenida en 1 respiración.	
	.Macrófagos en LBA	. Saturación de oxihemoglobina medida por gasometría.	% Días
	.Linfocitos en LBA	.Calculo obtenido mediante ecocardiografia transtoracica.	Días
	.Neutrófilos en LBA	.Calculo obtenido mediante ecocardiografia transtoracica.	
	.Eosinófilos en LBA		
	.Seguimiento		
	Días de seguimiento al momento de recaída	.Porcentaje de macrófagos en LBA obtenido mediante conteo manual .Porcentaje de linfocitos en LBA obtenido mediante conteo manual .Porcentaje de neutrofilos en LBA obtenido mediante conteo manual .Porcentaje de eosinofilos en LBA obtenido mediante	

		<p>conteo manual</p> <p>.Días de seguimiento registrados en el expediente desde su ingreso al Instituto.</p> <p>.Días de seguimiento registrados en el expediente desde su ingreso al Instituto hasta el momento de la recaída.</p>	
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Cuadro 2. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio.

<b>Variable</b>	<b>N: 9</b> <b>n(%)</b>
Mujeres	5/9 ( 56)
Edad (mediana, RIQ)	43 ( 34-54)
Tiempo de evolución previo al ingreso (semanas, mediana RIQ)	12 (4-20)
<b>Síntomas</b>	
Tos	9/9 (100)
Tos productiva	6/9 (67)
Disnea	8/9 (89)
Fiebre	
Artritis	8/9 (89)
Manos de mecánico	8/9 (89)
Estertores	7/9 (78)
Acropaquias	3/9 (33.3)
Anti Jo	9/9 (100)
Debilidad muscular	8/9 ( 89)
Signo de chal	1/9 (11)
Eritema	2/9 (22)

Nivel de CPK al ingreso. (mediana, RIQ)	984 (640-1603)
Anticuerpos citoplasmáticos por inmunofluorescencia en células Hep2	8/9 (89)

Cuadro 3. Descripción de los parámetros por espirometría y gasometría arterial.

<b>Variable</b>	<b>N: 9</b>
<b>Gasometría arterial</b>	
pH	7.43 (7.42-7.43)
paO <sub>2</sub>	46.2 (42.6-52.4)
paCO <sub>2</sub>	31.6 (31-34.3)
HCO <sub>3</sub>	21.5 (20.5-22.4)
Saturación de oxígeno	85.2 (82.5-89.5)
<b>Espirometría</b>	
CVF (%)	65(52-81)

---

VEF 1(%)	69(54-75)
----------	-----------

Relación CVF/VEF 1	84(79-92)
--------------------	-----------

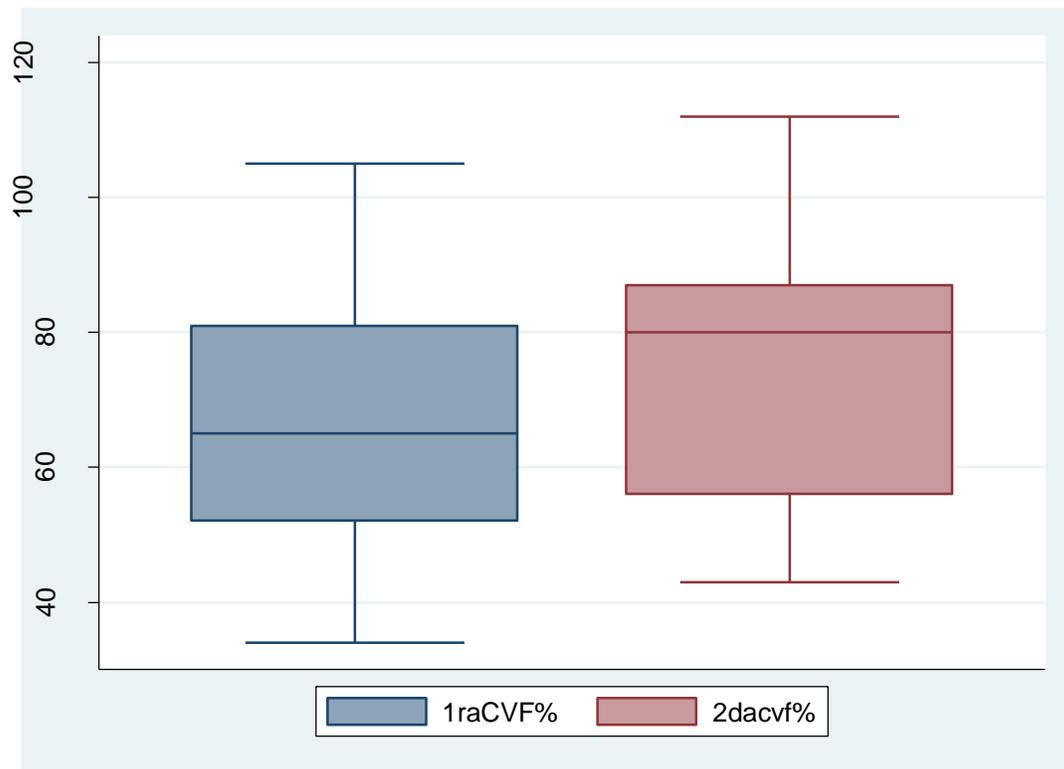
---

DLCO	52 (42-105)
------	-------------

---



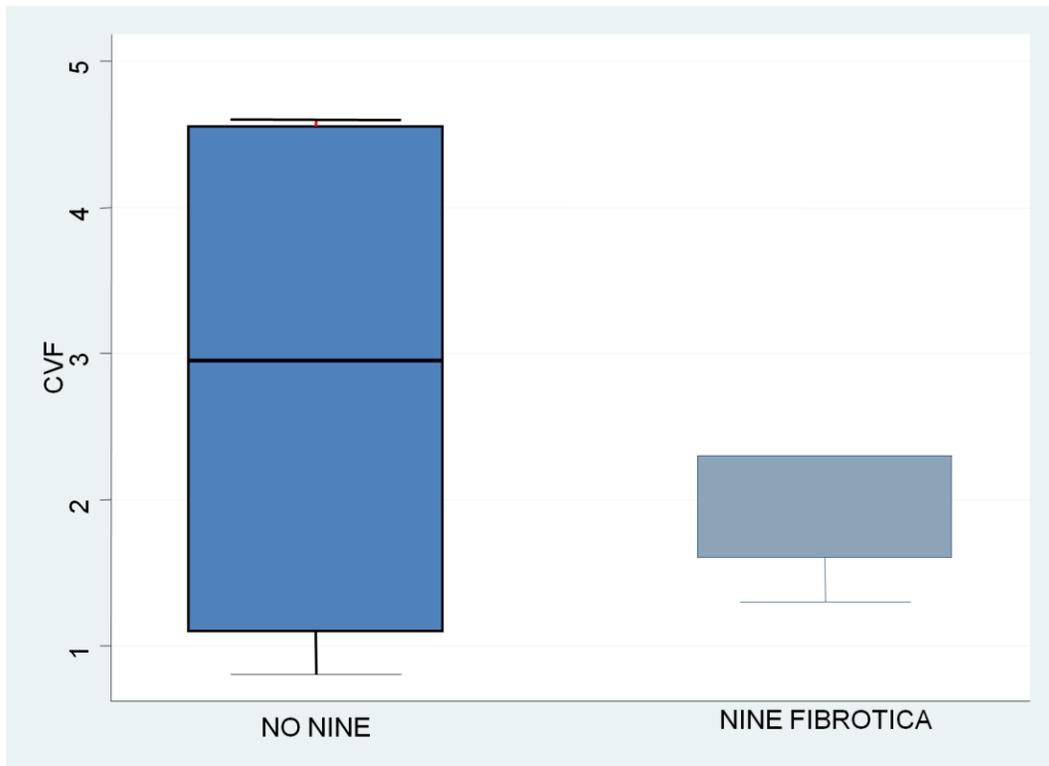
**FIGURA 1.-** Gráfica de cajas y bigotes que compara entre la primera medición de CVF y la medición de los seis meses en la cual puede observarse un aumento en la mediana.



**Figura 2.-** Gráfica de cajas y bigotes de la comparación de la CVF en porcentajes del predicho entre los pacientes con síndrome antisintetasa en la primera y segunda evaluación en la cual puede observarse un aumento en la mediana.



**FIGURA 4.-** Gráfica de cajas y bigotes en la cual se observa la comparación de la medición de PaO<sub>2</sub> arterial de los pacientes con síndrome antisintetasa en la primera y segunda evaluación en la cual puede observarse un aumento en la mediana.



**FIGURA 5.-** Gráfica de barras y bigotes en la que se muestra la comparación de la primera evaluación de CVF en los pacientes catalogados como NINE fibrotica y aquellos con otros diagnóstico diferentes en la que se observa como la mediana de los pacientes con diagnósticos diferentes es mayor.

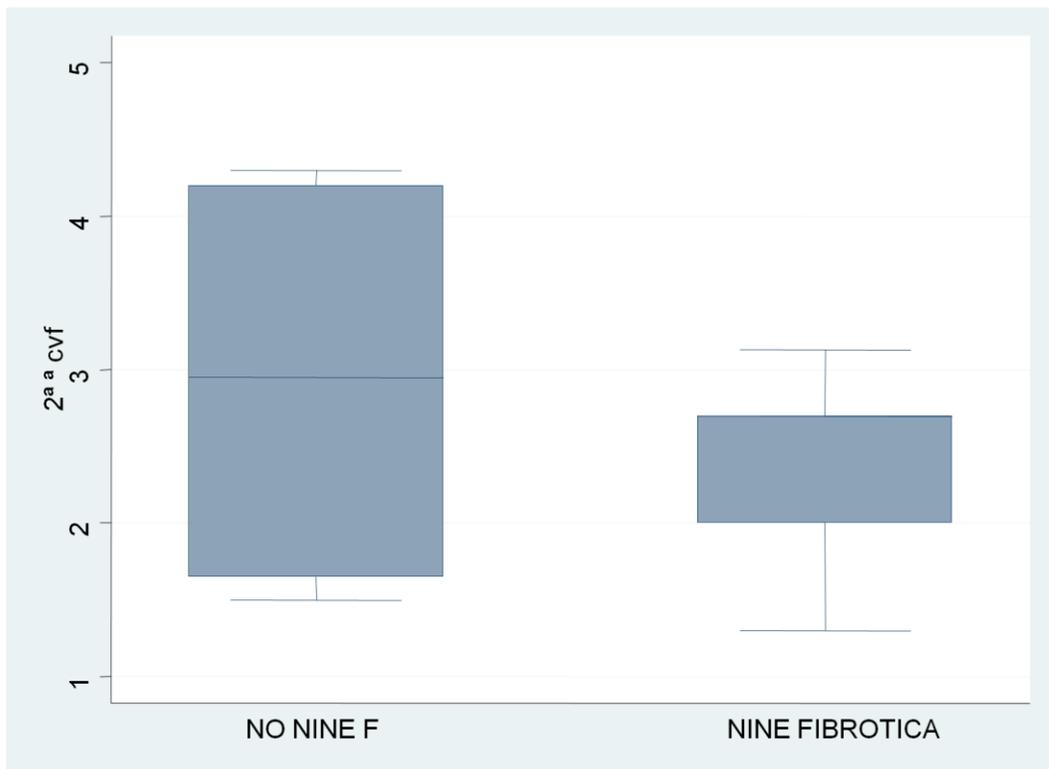


FIGURA 6.- Gráfica de barras y bigotes que muestra la comparación de la CVF de los pacientes clasificados como NINE fibrótica y aquellos con diagnósticos diferentes en la segunda evaluación en la cual se demuestra que los pacientes en el grupo de No NINE tienen una mediana mayor que aquellos con NINE fibrótica.

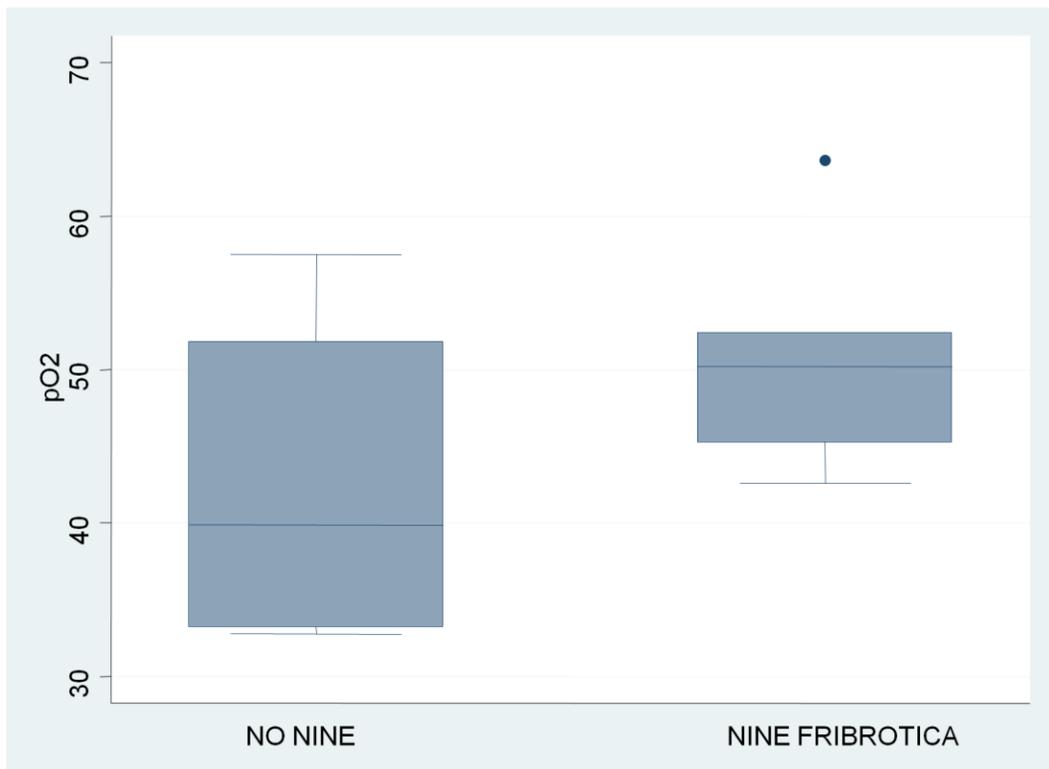
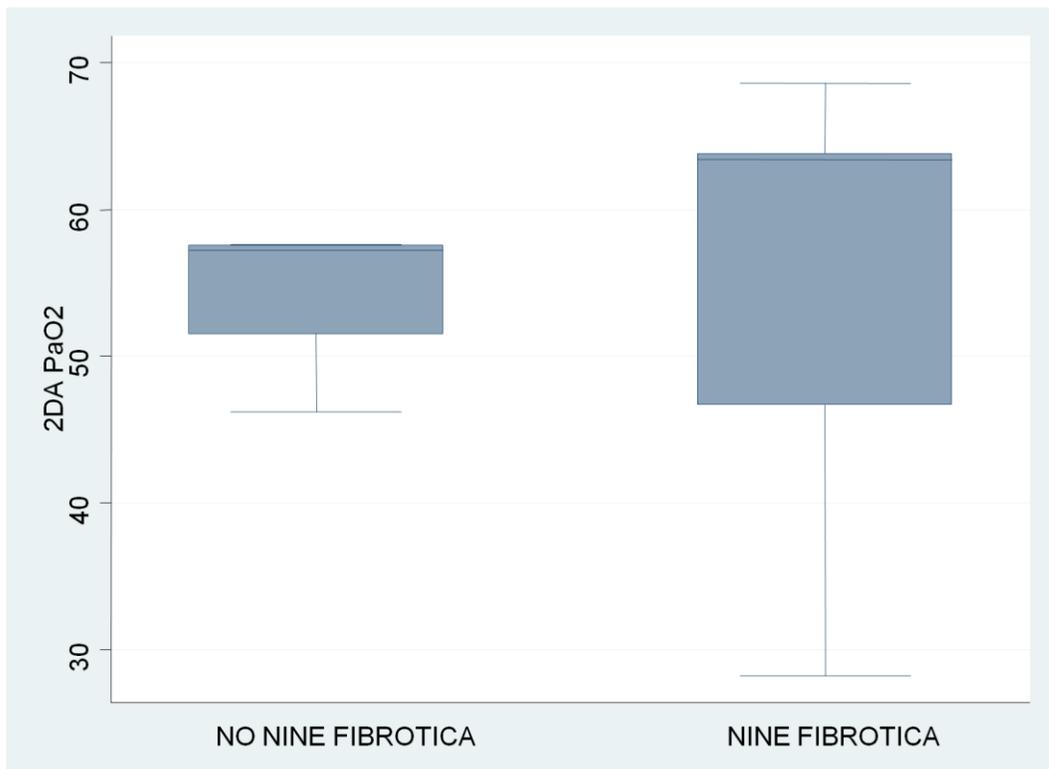


FIGURA 7.- Gráfica de barras y bigotes en la cual se muestra la comparación de la PaO2 en los pacientes catalogados como No NINE fibrótica y aquellos con el diagnóstico de NINE fibrótica en la cual podemos observar que la mediana es mayor en aquellos pacientes con diagnóstico de NINE fibrótica aunque el rango intercuartilar es mayor en aquellos pacientes con diagnósticos diferentes.



**Figura 8.-** Gráfica de barras y bigotes en la cual se muestra la diferencia en la segunda evaluación de la PaO2 de ambos grupos de pacientes en la cual se evidencia que aquellos pacientes con diagnósticos diferentes a NINE fibrótica tienen una mediana menor que aquellos pacientes con diagnóstico de NINE fibrótica.

Variable	Primera evaluación	Segunda evaluación	P
CVF %	65 (52-81)	80 (56-87)	0.096
DLCO	64.33 (28- 107)	59.4 (22-105)	0.59
paO <sub>2</sub>	46.2 (42.6-52.4)	57.5 (46.7-63.4)	0.15
paCO <sub>2</sub>	34.2 (25-60.4)	32.4 (24.2-53.2)	0.16

**Cuadro 4.-** Resumen de las pruebas de función respiratoria en la primera y segunda evaluación.

	<b>Primer evaluación</b>	<b>Segunda evaluación</b>	<b>P</b>
CVF	1.96 L ( IIQ 1.6- 2.3)	2.36 L ( IIQ 2- 3.3 )	NS
PaO2	50.8 mmHg ( IIQ 45.3 – 63.6 )	54.14 mmHg ( IIQ 46.7 – 68.6)	NS

**Cuadro 5.-** Cuadro que muestra las diferencias entre las mediciones de CVF y PaO2 de los pacientes con diagnostico de NINE fibrótica por TACAR en la primera y segunda evaluación.

	<b>Primer evaluación</b>	<b>Segunda evaluación</b>	<b>P</b>
CVF	2.82 L ( IIQ 0.8 - 4.6)	2.92 L ( IIQ 1.5 - 4.3 )	NS
PaO2	42.52 mmHg ( IIQ 32.8 – 57.5 )	54.5 mmHg ( IIQ 46.2 – 57.6)	NS

**Cuadro 6.-** Cuadro que resume los valores de CVF y PaO2 en los pacientes con otros diagnósticos diferentes a los de NINE fibrótica en la primera y segunda evaluación.