



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

SECRETARIA DE SALUD

“DESENLACE A LARGO PLAZO DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN UNA  
COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL  
POSITIVOS PARA ANTICUERPOS ANTISINTETASA. ESTUDIO DE COHORTE  
DE UN SOLO CENTRO”

T E S I S   D E   P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TITULO Y GRADO DE ESPECIALISTA EN

NEUMOLOGÍA

P R E S E N T A:

DR JOSE GUILLERMO MEJIA HURTADO

TUTOR

DR JORGE ROJAS SERRANO



CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE 2017



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.

**SECRETARIA DE SALUD  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”  
NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA**  
Director de Enseñanza  
Profesor Titular de la Especialidad de Neumología

---

**DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA**  
Subdirectora de Enseñanza

---

**DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS**  
Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

---

**DR JORGE ROJAS SERRANO**  
Asesor de Tesis

## AGRADECIMIENTOS

Primero quisiera agradecer a Dios por darme la capacidad de explotar mis habilidades y haberme llenado de salud e inteligencia para lograr todas las metas hasta ahora propuestas.

A mis padres, que siempre me han apoyado en mis locuras y han sido parte de ellas, incluyendo la mayor en la que me he metido “ser médico”.

A Cristina Leyva Gómez que ha estado conmigo desde hace 3 años y hemos compartido, aventuras y locuras, buenos y malos momentos, pero siempre ha estado ahí apoyándome y que gracias a ella he podido completar todas mis metas.

Al Dr. Jorge Rojas Serrano, que gracias a su tenacidad y entusiasmo por la ciencia, a su sed de conocimiento, me permitió ser parte de su equipo y, tras largas y arduas horas de trabajo, poder colaborar para la realización de este manuscrito

A la Dra. Mayra Mejía, excelente neumóloga, experta en la materia de enfermedades intersticiales del pulmón y extraordinaria persona. Me ha enseñado a ser aguerrido y siempre luchar por lo que uno busca, me permitió ser parte en varias ocasiones del equipo extraordinario del pabellón de intersticiales y de donde aprendido no solo del tema si no de convivencia y amigos.

Al Dr. Heidegger Mateos con el que comparto y ha reforzado entusiasmo y la mística de pertenecer a esta institución, gran compañero y amigo.

A la UNAM que ha sido parte angular en mi formación y que me ha permitido pertenecer a esta gran familia desde mis inicios en la medicina y me ha abierto sus puertas para poder seguir adelante.

Al INER por dejar desarrollar mis habilidades y ser parte de la adquisición de nuevos conocimientos, excelente institución y una gran familia.

“Por mi raza hablara el espíritu”

## **DEDICATORIA**

Este nuevo logro se lo dedico principalmente a mi abuelo José Mejía Mohedano, un hombre excepcional, magnifico padre de familiar y hombre aguerrido que siempre estuvo al pie del cañón y que gracias a sus ejemplos me ayudo a formarme con carácter y con ganas de siempre seguir adelante y querer siempre mas sin descuidar a mis seres queridos. En paz descanse.

Y en segundo lugar a mi hermano con el que siempre he compartido la vida y las aventuras, y que a pesar de ser el menor, siempre me ha enseñado y dado ejemplo de cómo lograr tus meta, es un ejemplo a seguir .

## INDICE

### PRIMERA PARTE (TESIS EN ESPAÑOL)

Resumen .....	5
Introducción .....	6
Pacientes y Métodos .....	8
Pruebas de función respiratoria .....	10
Tomografía axial computarizada de alta resolución .....	10
Autoanticuerpos .....	11
Análisis estadístico .....	12
Resultados .....	13
Función pulmonar basal .....	16
Función pulmonar durante el seguimiento .....	16
Factores asociados a la progresión de la enfermedad pulmonar .....	21
Discusión .....	24
Conclusión .....	27

### SEGUNDA PARTE (TESIS EN INGLES EN FORMATO Y LISTA PARA PUBLICACIÓN)

Abstract .....	28
Introduction .....	29
Patients and Methods .....	31
Pulmonary function tests .....	32
High-resolution chest tomography evaluation .....	33
Autoantibodies .....	33
Statistical analysis .....	34
Results .....	35
Baseline pulmonary function.....	38
Pulmonary function at follow up .....	38
Factors associated with lung disease progression .....	43
Discussion .....	46
Conclusion .....	49
References .....	50

## Resumen

**Introducción:** Se ha sugerido que el tipo de autoanticuerpo antisintetasa (ASAB) está asociado tanto a la gravedad de la enfermedad pulmonar como a la supervivencia, teniendo mejor supervivencia y menor gravedad de enfermedad pulmonar los pacientes con anti-Jo1 positivo, a diferencia de los pacientes positivos para anticuerpos No-Jo1 (PL7, PL12, Ej. , Oj)

**Objetivo:** Describir la evolución de la función pulmonar (CVF y DLCO) a largo plazo de una cohorte con síndrome antisintetasa (SAS) y comparar si la evolución de la función pulmonar está asociada con el tipo de ASAB. Finalmente, se analizará la supervivencia en cuanto a funcionalidad de los pacientes con SAS.

**Métodos:** Los pacientes fueron evaluados en el período comprendido de febrero de 1996 a julio de 2017. Todos los pacientes tenían diagnóstico de EPID confirmado con TACAR y al menos uno de los ASAB positivos: Jo1, PL7, PL12, Ej o Oj. Se registraron las pruebas basales de función pulmonar. Se registró la evolución clínica, incluyendo la progresión, el tiempo hasta la muerte o final de seguimiento, y la mejora de la enfermedad pulmonar (aumento o disminución de la CVF > 10% y/o aumento o disminución > 15% de la DLCO)

**Resultados:** Se incluyeron 131 pacientes (mujeres: 95 (73%), edad: 59,03 ± 11,72). El ASAB más frecuente fue Jo1 en el 49% de los pacientes. Los autoanticuerpos no eran mutuamente excluyentes, con 11 pacientes con 2 autoanticuerpos concomitantes y 4 con 3 autoanticuerpos concomitantes. Catorce pacientes murieron durante el seguimiento. No hubo diferencias en la gravedad basal de la enfermedad pulmonar según el perfil ASAB. Ochenta y cinco pacientes (65%) tuvieron mejoría de la enfermedad pulmonar. Además, no se encontraron diferencias en los porcentajes de pacientes que lograron mejorar de acuerdo al perfil de autoanticuerpos. Los pacientes No-Jo1 no tienen diferencia en supervivencia que los pacientes Jo1 positivos.

**Conclusión:** Contrariamente a los informes anteriores, no hubo diferencias en la gravedad de la enfermedad pulmonar según el perfil ASAB, ni en las pruebas de función pulmonar basal o en el seguimiento. El 65% de los pacientes presentó mejoría significativa de la función pulmonar durante el seguimiento. No se encontraron diferencias en la supervivencia según el perfil de autoanticuerpos.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de antisintetasa (SAS) es un trastorno autoinmune caracterizado por miositis, artritis, signo de manos de mecánico, fiebre, fenómeno de Raynaud y enfermedad pulmonar intersticial (EPID) [1]. El SAS se describió por primera vez en pacientes con miopatías inflamatorias (MI) [3], pero hoy en día, parece claro que la presentación clínica del SAS es más heterogénea de lo que se pensaba anteriormente. Muchos pacientes sólo pueden presentar enfermedad pulmonar sin cumplir los criterios de clasificación de la miositis. La EPID es, por mucho, la manifestación más grave del SAS y está presente en alrededor del 80% de los pacientes con SAS (60-100%), y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad [4].

Aunque se sabe que la EPID es una manifestación grave del SAS, poco se sabe sobre la evolución de la función pulmonar de los pacientes con SAS y su relación con el pronóstico. Andersson et al. [5] describió a los pacientes con SAS con una mediana de 6 años de evolución, los pacientes tuvieron una disminución significativa en la función pulmonar en comparación con los controles sanos, y la diferencia más importante se encontró en la difusión de la capacidad pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), con un valor medio 53% en los pacientes con SAS. Pinal-Fernández et al., [6] recientemente describió que el tipo de ASAB, se asociaba con el pronóstico de la afectación pulmonar. Los pacientes con PL7 y PL12 tuvieron peor función pulmonar en comparación con Jo1 pacientes positivos. Los pacientes con anti-Jo1 tuvieron mejores valores de DLCO en el seguimiento, en comparación con los pacientes no-Jo1 (PL7 y PL12). Marie et al., [7] sugirió



que valores más bajos de CVF, CV y DLCO al el diagnóstico de la EPID; Patrón tomográfico de NIU y EPID refractaria a esteroides eran factores predictivos de un mal pronóstico de la EPID. Por otro lado, aunque el tratamiento actual se basa en corticosteroides y en un amplio número de fármacos inmunosupresores, en la actualidad no se han reportado ensayos clínicos sobre esta condición. Hasta donde sabemos, los datos actuales que describen la respuesta al tratamiento médico son escasos. Con este antecedente, el objetivo de este estudio es describir la evolución de la función pulmonar (CVF y DLCO) en el seguimiento a largo plazo de una cohorte de pacientes con SAS en un solo centro de referencia, y comparar si la evolución de la función pulmonar está asociada con el tipo de anticuerpo antisintetasa. Finalmente, se analizó la función de supervivencia de los pacientes con SAS.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

Todos los pacientes fueron evaluados y manejados en el servicio de enfermedades pulmonares intersticiales difusas y reumatología (SEPID & R), en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas (INER). El SEPID & R es un centro nacional de referencia para la evaluación y el manejo de enfermedades pulmonares intersticiales. Los pacientes incluidos fueron evaluados en el período comprendido entre febrero de 1996 y julio de 2017. Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente por neumólogos con experiencia en EPIDs y un reumatólogo experimentado en la evaluación y manejo de pacientes con EPID-ETC. Para ser incluidos, los pacientes debieron tener el diagnóstico confirmado de EPID mediante tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) y tener positivo al menos uno de los siguientes autoanticuerpos: Jo1, PL7, PL12, Ej o Oj. Los pacientes fueron evaluados mediante los criterios de Bohan y Peter (B & P) para MI [8], [9], y en el caso de no cumplir con los criterios de B & P, los pacientes fueron evaluados si cumplieron con los nuevos criterios de la ATS / ERS 2017 para neumonía intersticial con características autoinmunes (NICA) [10].

Se revisó el expediente médico para poder registrar las pruebas de función respiratorias (PFR's) basales, que incluyeron DLCO, espirometría y pletismografía. Se registró el nivel de creatinina quinasa sérica, así como el antecedente de haber presentado fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, presencia de alteraciones dermatológicas sugestivas de dermatomiositis y disfagia proximal. Se registraron los fármacos que se prescribieron específicamente en el SEPID & R, utilizados

para tratar la EPID y posteriormente, se registró la evolución clínica de los pacientes incluyendo la progresión, el tiempo hasta la muerte o final de seguimiento, mejora o los cambios en el tratamiento médico de la EPID y la razón del cambio.

En el seguimiento, todos los pacientes con EPID tienen al menos dos visitas al año con los neumólogos y dos visitas al año con el reumatólogo del SEPID & R. En el primer año de seguimiento, los pacientes son evaluados con espirometría y DLCO a los 6 y 12 después de haber iniciado el tratamiento para la EPID. Posteriormente, las PFR's se realizaron de acuerdo al criterio del médico a cargo. La mayoría de los pacientes tienen una espirometría y DLCO anual. Se registraron las PFR's basales antes del inicio de cualquier terapia para la EPID, y a los 6 y 12 meses de seguimiento. También se registró la última espirometría y DLCO realizada a los pacientes al final del seguimiento. La progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en PFR's se definió como disminución o aumento de la CVF mayor o menor de 10% del predicción respectivamente y/o disminución o aumento de la DLCO mayor o menor del 15% del predicho respectivamente, similar a los criterios establecidos para la fibrosis pulmonar idiopática [20],[21] . Los pacientes que murieron en el seguimiento se consideraron también como haber tenido progresión de la enfermedad pulmonar.

### **Pruebas de función respiratoria**

La evaluación de las PFR's se realizó de acuerdo a los estatutos de la American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) utilizando un equipo estándar [11, 12]. La CVF fue medida mediante espirometría (usando un espirómetro easyone); y la DLCO se obtuvo mediante el método de una sola respiración (utilizando equipo easyone pro). Los datos se expresaron como porcentajes de los valores predichos. Los valores predichos para cada sujeto, basado en el sexo, edad, altura y peso, se obtuvieron a partir del estudio PLATINO [13] y tablas del NHANES [14]. La función pulmonar se consideró anormal cuando los volúmenes en CVF fueron <80% del predicho y cuando la DLCO fue <80% del predicho.

### **Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR)**

Se realizó una evaluación inicial con TACAR con cortes axiales de 1,0 o 1,5 mm de grosor tomado a intervalos de 1 cm cada uno y se reconstruyó utilizando un algoritmo de alta frecuencia espacial. Se obtuvieron entre 20 y 25 imágenes para cada paciente. Las TACAR fueron evaluadas por un experto (Dra. Mayra Mejía), cegado a los datos clínicos. El experto evaluó las TACAR y clasificó las imágenes de acuerdo con los estatutos de la ATS / ERS sobre la Clasificación Internacional Multidisciplinaria de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas [15]. El componente fibrótico, definido por aumento de la atenuación con patrón reticular y la inflamación por aumento de la atenuación con patrón en vidrio deslustrado, se clasificó de acuerdo con las puntuaciones de Kazerooni [16] y Goh [17].

## **Autoanticuerpos**

Los IgG de los ASAB (Jo1, PL7, PL12, Ej, Oj) se midieron usando tiras de inmunoblot EUROIMMUN (EUROLINE: Perfil de Miositis 3) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El perfil de miositis EUROLINE es un inmunoensayo cualitativo para la detección de autoanticuerpos IgG humanos. Este inmunoensayo comercial para el diagnóstico de miositis fue evaluado para conocer su exactitud diagnóstica contra la inmunoprecipitación del ARN, todo esto fue revisado en una cohorte multicéntrica de pacientes con MI. La especificidad general fue del 100% para autoanticuerpos anti-Jo1, anti-PL-7 y anti-PL-12.

El comité de ética del instituto aprobó el protocolo de estudio. Los pacientes recibieron y firmaron una carta de consentimiento informado para participar en el estudio.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables se describieron según su naturaleza: las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y porcentajes y las variables numéricas se describieron mediante media  $\pm$  DE o medianas (IQR) según la distribución de las mismas (paramétrica o paramétrica). Se utilizó la prueba de Kruskal Wallis o ANOVA para comparar las PFR's en su evaluación basal, así como en el seguimiento según el perfil de ASAB, si al momento del análisis se encontró alguna diferencia, se realizaba posteriormente una comparación entre cada grupo según la corrección de Bonferroni. Para evaluar si había alguna diferencia entre las frecuencias de la función pulmonar en cuanto a la mejoría o progresión de la enfermedad pulmonar, se utilizó la prueba exacta de Fischer en el caso de las variables categóricas.

Se compararon los pacientes con respuesta en la función pulmonar contra los pacientes sin respuesta, utilizando el test de Wald en un análisis de regresión logística univariado, con el fin de estimar un Odds Ratio crudo (cOR). Posteriormente, se ajustó mediante un análisis de regresión logística multivariado para factores de confusión, con el fin de para estimar el OR ajustado (aOR). Para elaborar estos modelos, se incluyeron variables que en el análisis de regresión univariado tuvieron una  $P < 0,15$ . Se utilizó la misma estrategia de análisis estadístico para analizar qué factores estaban asociados a la progresión de la enfermedad pulmonar. Todos los análisis fueron a dos colas, el error  $\alpha$  se estableció a 5%, a menos que se especifique lo contrario. Utilizamos el software estadístico Stata v. 14.1 para realizar todos los análisis.

## RESULTADOS

Se incluyeron 131 pacientes con EPID y positivos para cualquier ASAB mencionados anteriormente. La descripción de la cohorte se encuentra en la tabla 1. El autoanticuerpo encontrado con mayor frecuencia fue anti-Jo1 en el 49% de los pacientes. Es importante mencionar que los autoanticuerpos no fueron mutuamente excluyentes y que hubo superposición de algunos autoanticuerpos; 11 pacientes tuvieron 2 autoanticuerpos concomitantes y 4 pacientes tuvieron 3 autoanticuerpos concomitantes. Los dos hallazgos tomográficos más frecuentes que se encontraron fueron el patrón de neumonía organizada (NO) en 45% de los pacientes, seguido del patrón de neumonía intersticial no específica (NINE) en 39% de los pacientes. Catorce pacientes murieron durante el seguimiento. Las causas de muerte fueron: sepsis en 6 pacientes; insuficiencia respiratoria debida a la progresión de la EPID en 4 pacientes; infarto agudo al miocardio en 3 pacientes; y hemorragia cerebral en un paciente.

Ochenta y cinco pacientes (65%) tuvieron mejoría de la enfermedad pulmonar. Por otra parte, en la tabla 2 se describen los diversos esquemas de tratamiento utilizados para tratar la EPID en el SEPID & U durante y al final del seguimiento. En este apartado observamos que los médicos tratantes modificaron los esquemas de tratamiento durante el seguimiento, la causa más frecuente fue secundaria a la falta de respuesta según el criterio clínico de cada médico tratante. Después de observar este hecho, también informamos del último esquema de tratamiento utilizado al final del seguimiento. La mayoría de los pacientes tenían la combinación de metotrexato y leflunomida (51,2%) al final del seguimiento.

**Tabla 1.** Descripción de la cohorte

Variable	N: 131
Edad al inicio de la evaluación	53.23 ± 11.65
Hombres: Mujeres	36 (27%): 95 (73%)
Pacientes anti-Jo 1	60 (46 %)
Pacientes Non-Jo1	
Pacientes con PL 7	14 (11%)
Pacientes con PL 12	19 (14 %)
Pacientes con Ej	19 (14 %)
Pacientes con Oj	4 (3 %)
Pacientes con 2 o 3 autoanticuerpos (11 con 2 autoanticuerpos concomitantes y 4 con 3 autoanticuerpos concomitantes).	15 (12 %)
Neumonía intersticial por TACAR	131 (100%)
Vidrio deslustrado y consolidación con o sin reticulación (patrón de neumonía organizada).	60 (45%)
Vidrio deslustrado, reticulación sin consolidación (Patrón de neumonía intersticial no específica)	51 (39%)
Reticulación con distribución subpleural y periférica de predominio basal (patrón de neumonía intersticial usual).	15 (11%)
Patrones tomográficos superpuestos	5 (5%)
Vidrio deslustrado por TACAR mediante escala de Kazerooni	2.66 (2.33 – 3.33)
Fibrosis por TACAR mediante escala de Kazerooni	0.83 (0.33 – 1.5)
Extensión de la lesión pulmonar por TACAR de acuerdo a la escala de Goh	50 (38 – 66)
Extensión del vidrio deslustrado por TACAR de acuerdo a la escala de Goh	44.2 (32 – 56.2)
Extensión de la fibrosis por TACAR de acuerdo a la escala de Goh	5.88 (2.61 – 11.4)
Pacientes que cumplieron los criterios para MI de B&P	50 (38%)
Pacientes con 2 criterios, posible polimiositis	31
Pacientes con 3 criterios, probable polimiositis	13
Pacientes con 4 criterios, polimiositis definitiva	5
Pacientes con 5 criterios, dermatomiositis definitiva	1
Pacientes que cumplieron los criterios para NICA de la ATS/ERS 2015	81 (61.5 %)
Pacientes que no cumplieron con los criterios de B&P ni de NICA de la ATS/ERS 2015	1 (0.5 %)
Porcentaje del valor predicho de la CVF basal*	56 (42-76)
Porcentaje del valor predicho de la DLCO basal**	50.21 ± 27.4
Niveles séricos basales de creatinquinasa U/L (mediana IQR)	128 (56 -576) Min, max. (18 – 7460)
Artritis	91 (69 %)
Fiebre	76 (58 %)
Signo de manos de mecánico	62 (47 %)
Debilidad muscular proximal	90 (69 %)
Esclerodactilia/Esclerodermia	27 (20 %)

\* Datos de 119 pacientes, 13 pacientes fueron incapaces de realizar la espirometría debido a la gravedad de la enfermedad pulmonar.

\*\* Datos de 101 pacientes, 31 pacientes fueron incapaces de realizar la DLCO debido a la gravedad de la enfermedad pulmonar.



**Tabla 2.** Fármacos utilizados para el tratamiento de la EPID durante y al final del seguimiento. 55 pacientes cambiaron del esquema inicial debido a falta de respuesta o poca tolerancia al mismo.

Tratamiento utilizado en cualquier momento del seguimiento	N
<b>Dosis alta de corticosteroides sistémicos con ciclofosfamida</b>	16
<b>Dosis alta de corticosteroides sistémicos con azatioprina</b>	28
<b>Dosis alta de corticosteroides sistémicos con metotrexato</b>	79
<b>Pacientes tratados con dosis alta de corticosteroides sistémicos más metotrexato y leflunomida</b>	53
<b>Dosis alta de corticosteroides sistémicos con leflunomida sin metotrexato</b>	2
<b>Dosis alta de corticosteroides sistémicos y rituximab</b>	7
<b>Dosis alta de corticosteroides sistémicos y micofenolato de mofetilo</b>	21
<b>Esquema de tratamiento final para el manejo de la EPID*, todos los tratamientos fueron administrados con o sin prednisona a dosis bajas. N = 131 (%)</b>	
<b>Sin tratamiento</b>	2 (1.5)
<b>Metotrexato</b>	6 (4.6)
<b>Metotrexato + leflunomida</b>	67 (51.2)
<b>Metotrexato + leflunomida + rituximab</b>	8 (6.1)
<b>Metotrexato + micofenolato de mofetilo</b>	10 (7.6)
<b>Metotrexato + rituximab</b>	2 (1.5)
<b>Metotrexato + azatioprina</b>	3 (2.3)
<b>Metotrexato + ciclofosfamida</b>	1 (0.8)
<b>Micofenolato de mofetilo</b>	11 (8.4)
<b>Micofenolato de mofetilo + rituximab</b>	3 (2.3)
<b>Rituximab</b>	2 (1.5)
<b>Rituximab + leflunomida</b>	1 (0.8)
<b>Azatioprina</b>	5 (3.8)
<b>Azatioprina + ciclofosfamida</b>	1 (0.8)
<b>Ciclofosfamida</b>	2 (1.5)
<b>Prednisona sola</b>	7 (5.3)

\*El esquema final de tratamiento se definió como el último tratamiento prescrito por el médico tratante para el manejo de la EPID.

### **Función pulmonar basal**

La mediana del porcentaje basal del valor predicho de la CVF fue de 56% (42% - 76%), y la media del porcentaje basal del valor predicho de la DLCO fue de 50,21%  $\pm$  27,4%. La CVF se estimó con los datos de 119 pacientes y la DLCO se estimó con los datos de 101 pacientes. La causa por la cual los pacientes no realizaron la espirometría o la DLCO, fue debido a la gravedad de la enfermedad pulmonar. Se comparó el porcentaje basal del valor predicho de la CVF, DLCO y los porcentajes de los pacientes que no realizaron las PFR's de acuerdo al fenotipo de los ASAB. Los pacientes positivos a dos o más autoanticuerpos se consideraron como un grupo separado en el análisis. En la tabla 3 se describe la comparación de la CVF, DLCO y las frecuencias de los pacientes incapaces de realizar las pruebas de función respiratorias. No se encontraron diferencias.

### **Función pulmonar durante el seguimiento.**

Se observó mejoría en las PFR's (aumento de >10% del valor basal de la CVF y / o un aumento de >15% del valor basal de la DLCO) en 85 pacientes (65%). No se encontró diferencia significativa de acuerdo al perfil del ASAB (Tabla 3). Se compararon a los pacientes que tuvieron mejoría en la función pulmonar de los que no tuvieron mejoría (Tabla 4). Sólo tuvieron tendencia en el análisis univariado la edad al inicio de la evaluación y la extensión de la enfermedad pulmonar de acuerdo a la escala de Goh, se realizó un análisis multivariado de regresión logística, en el que se incluyeron dichas variables. Las variables incluidas en este modelo no mostraron un cambio significativo en el OR ni en la tendencia hacia la diferencia estadística. El modelo multivariado se encuentra en la tabla 5. En la

tabla 6 se describen los valores porcentuales de la CVF y DLCO respecto al valor predicho para cada una de ellas al inicio de la evaluación y al final del seguimiento, se utilizo la prueba de t de student y el test de rangos señalados de Wilcoxon para realizar el análisis estadístico de la DLCO y CVF respectivamente de acuerdo a su distribución (paramétrica y no paramétrica), se encontró diferencia estadísticamente significativa. En los diagramas de caja y bigotes se observan las diferencias de los porcentajes del valor predicho al inicio de la evaluación y al final del seguimiento de la CVF (Figura 1) y de la DLCO (Figura 2).

**Tabla 3.** Comparación de pruebas de función respiratoria basales y porcentajes de pacientes incapaces de realizar espirometría o DLCO de acuerdo al perfil de ASAB. Los pacientes con 2 o 3 ASAB se consideraron un grupo independiente.

Variable	Pacientes positivos para Jo1 N: 60	Pacientes positivos para PL7 N: 14	Pacientes positivos para PL12 N: 19	Pacientes positivos para EJ N: 19	Pacientes positivos para OJ N: 4	Pacientes con 2 o 3 ASAB N: 15	P †
<b>% basal del predicho de la CVF**</b>	60 (40 -83)	64 (38 -77)	53 (45 -66)	50 (39 -59)	43 (38 -59)	65 (48 -81)	0.48
<b>Pacientes incapaces de realizar espirometría debido a la gravedad de la enfermedad pulmonar *</b>	6 (10 %)	2 (14 %)	0	2 (11 %)	1 (25 %)	3 (20 %)	0.28
<b>% basal del predicho de la DLCO**</b>	53 ± 29.47	49.63 ± 34.5	45.9 ± 19.33	46.35 ± 27.93	34.66 ± 17.61	48.9 ± 21.9	0.81
<b>Pacientes incapaces de realizar DLCO debido a la gravedad de la enfermedad pulmonar *</b>	15 (25 %)	3 (21 %)	4 (21 %)	5 (26 %)	1 (25 %)	4 (27 %)	0.99
<b>Pacientes con mejoría en la CVF (&gt; 10%) o en la DLCO (&gt;15 %)</b>	38 (63 %)	8 (57 %)	11 (58 %)	13 (68 %)	3 (75 %)	12 (80 %)	0.77

\*Las variables categóricas están descritas en porcentajes.

\*\*Las variables numéricas están descritas en medias ± DE, o medianas (IQR) de acuerdo a su distribución (paramétricas o no paramétricas).

† La P es estadísticamente significativa con un valor < 0.05

**Tabla 4.** Comparación de pacientes que tuvieron mejoría en las PFRs

Variable	Pacientes con mejoría N=85	Pacientes sin mejoría N=46	OR (95% CI) P
<b>Edad al inicio de la evaluación</b>	51.85 ± 11.89	55.78 ± 10.88	0.97 (0.94 – 1.002) 0.07*
<b>Género masculino</b>	21 (25 %)	15 (33 %)	0.67 (0.28 – 1.62) 0.41
<b>Vidrio deslustrado por TACAR mediante escala de Kazerooni</b>	2.66 (2.3 – 3.16)	3 (2.3 – 3.33)	0.8 (0.5 – 1.25) 0.32
<b>Fibrosis por TACAR mediante escala de Kazerooni</b>	0.83 (0.33 -1.5)	1 (0.33 – 1.83)	0.9 (0.61 -1.33) 0.6
<b>Extensión de la lesión pulmonar por TACAR de acuerdo a la escala de Goh</b>	46 (34 -62)	56 (44 -72)	0.98 (0.96 – 1.0007) 0.06*
<b>Extensión del vidrio deslustrado por TACAR de acuerdo a la escala de Goh</b>	41.36 (32 – 56)	48.6 (33.12 – 58.28)	0.99 (0.97 – 1.012) 0.52
<b>Extensión de la fibrosis por TACAR de acuerdo a la escala de Goh</b>	5.4 (2.56 – 8.68)	6.38 (2.99 – 13.44)	0.97 (0.93 – 1.009) 0.14*
<b>% basal de la DLCO</b>	48.53 ± 28.59	52.62 ± 24.37	0.99 (0.97 – 1.009) 0.48
<b>% basal de la FVC</b>	58.72 ± 22.23	59.34 ± 22.32	0.99 (0.98- 1.015) 0.88
<b>Pacientes incapaces de realizar DLCO debido a la gravedad de la enfermedad pulmonar</b>	18 (21%)	14 (30.4 %)	0.61 (0.27 – 1.38) 0.24
<b>Pacientes incapaces de realizar espirometría debido a la gravedad de la enfermedad pulmonar</b>	9 (11 %)	5 (11 %)	0.97 (0.27 -3.94) 0.96

\* Estas variables presentaron tendencia a la significancia estadística ( $P < 0.15$ ) en el análisis univariado.

**Tabla 5.** Análisis de regresión logística multivariado ajustado a factores confusores del análisis de variables asociadas con mejoría de la enfermedad pulmonar. Sólo se incluyeron en este modelo variables que presentaron tendencia ( $P < 0,15$ )

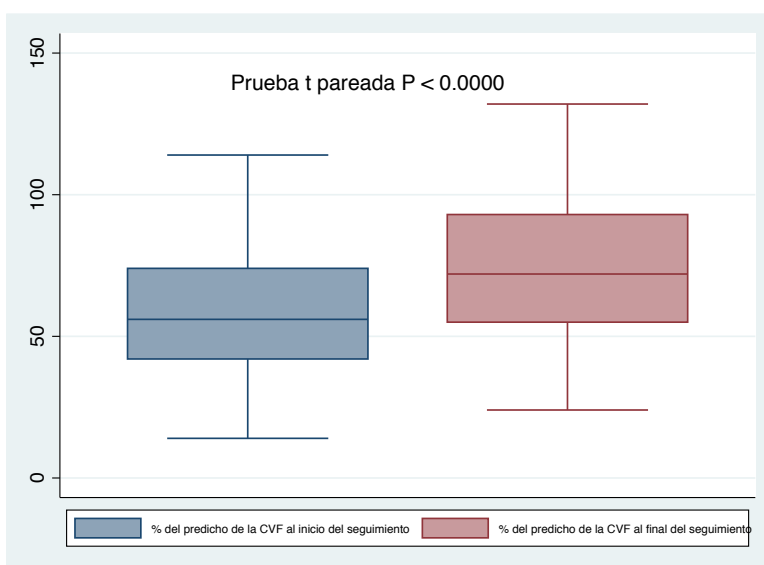
Variable	aOR*	95% CI	P
<b>Edad al inicio de la evaluación</b>	0.97	0.93 – 1.003	0.07
<b>Extensión de la lesión pulmonar por TACAR de acuerdo a la escala de Goh</b>	0.98	0.96 – 1.0005	0.058

\*No cambió la interpretación del OR con respecto al análisis univariado.

**Tabla 6.** Descripción de los porcentajes del valor predicho para la CVF y DLCO al inicio de la evaluación y al final del seguimiento

Variable	Inicial	Final	Diferencia	P
<b>% del valor predicho de la CVF*</b>	59.12 (54.51 – 63.72)	73.86 (68.70 – 79.02)	-14.74 (-19.38 - -10.09)	0.0000
<b>% del valor predicho de la DLCO*</b>	50.95 ± 27.95	66.54 ± 34.36	-15.58 ± 30.15	0.0001

\*Las variables están descritas en medias ± DE, o medianas (IQR) de acuerdo a su distribución (paramétricas o no paramétricas).

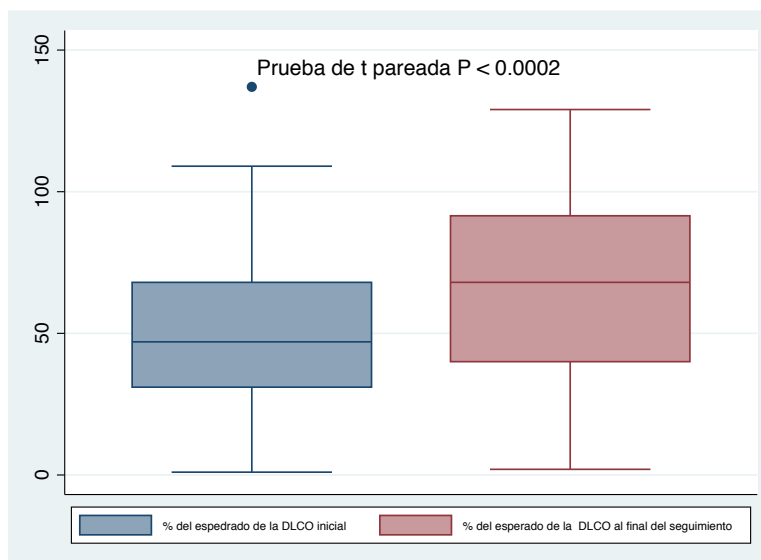


**Figura 1.** Comparación del porcentaje del valor predicho de la CVF en los pacientes al inicio de la evaluación y al final del seguimiento mediante un diagrama de caja y bigotes

\*El análisis estadístico se llevó a cabo mediante la comparación de grupos relacionados con la prueba de t pareada para datos emparejados

**Figura 2.** Comparación del porcentaje del valor predicho de la DLCO en los pacientes al inicio de la evaluación y al final del seguimiento mediante un diagrama de caja y bigotes

\*El análisis estadístico se llevó a cabo mediante la comparación de grupos relacionados con la prueba de t pareada para datos emparejados

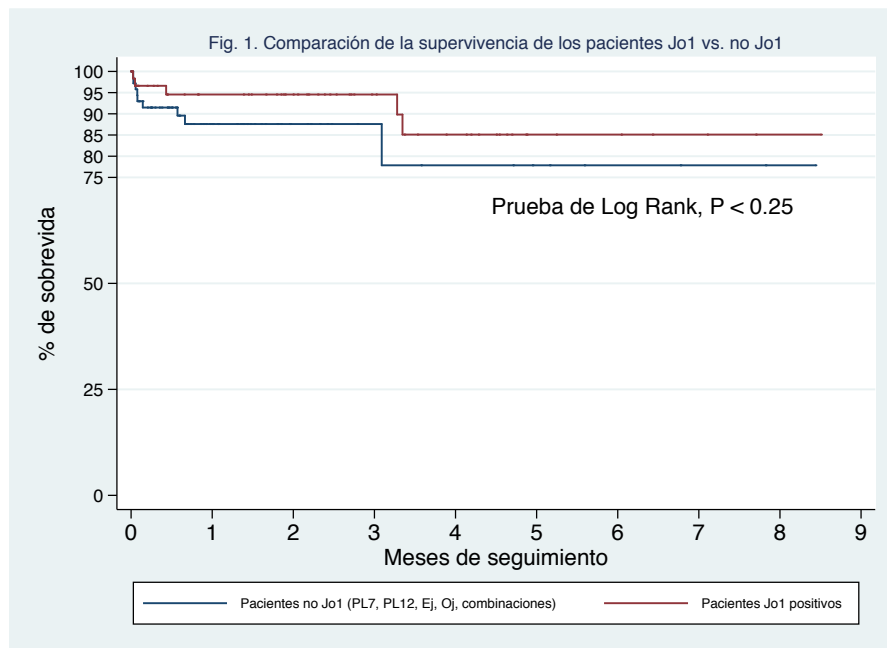


### Factores asociados a la progresión de la enfermedad pulmonar.

La edad al inicio de la evaluación y la incapacidad para realizar la DLCO (secundario a la gravedad de la enfermedad pulmonar) fueron factores que se asociaron con progresión (disminución de >10% del valor de la CVF, disminución de >15% del valor de la DLCO o muerte durante seguimiento). En la tabla 7 se describe mediante el análisis univariado el OR y en la tabla 8 se describe el aOR asociado a la progresión mediante el análisis de regresión logística multivariado que incluyó las variables que mostraron tendencia ( $P < 0,15$ ). No se encontraron cambios significativos en la interpretación de la cOR con la aOR. Por último, se comparó la supervivencia de los pacientes con anti-Jo1 positivo y los pacientes sin anti-Jo1 positivo, (Figura 3) no se encontraron diferencias.

**Figura 3.** Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida estimada de los pacientes con anti-Jo1 comparado con los pacientes No-Jo1 durante el seguimiento.

No se encontró diferencia estadística durante el seguimiento a largo plazo.



**Tabla 7.** Comparación de pacientes muertos y con progresión en las PFRs.

Variable	Pacientes muertos o con progresión de enfermedad pulmonar N: 30	Pacientes sin progresión o con mejoría. N: 101	OR (95% CI) P
<b>Edad al inicio de la evaluación</b>	57.66 ± 10.44	51.92 ± 11.72	1.04 (1.006 -1.08) 0.02
<b>Género masculino</b>	9 (30 %)	27 (27 %)	1.17 (0.41 – 3.08) 0.72
<b>Vidrio deslustrado por TACAR mediante escala de Kazerooni</b>	2.66 (2.31 -3.41)	2.66 (2.33 -3.16)	1.24 (0.75 -2.06) 0.39
<b>Fibrosis por TACAR mediante escala de Kazerooni</b>	1 (0.33 – 1.91)	0.83 (0.33 – 1.4)	1.08 (0.69 – 1.67) 0.71
<b>Extensión de la lesión pulmonar por TACAR de acuerdo a la escala de Goh</b>	54 (42 -70)	48 (34 – 64)	1.01(0.99 – 1.03) 0.14
<b>Extensión del vidrio deslustrado por TACAR de acuerdo a la escala de Goh</b>	49.46 (31.6 – 57.25)	41.5 (32 -56.26)	1.005 (0.98 – 1.02) 0.61
<b>Extensión de la fibrosis por TACAR de acuerdo a la escala de Goh</b>	6.38 (2.56 – 14.52)	5.76 (2.61 -8.96)	1.01 (0.97 – 1.05) 0.49
<b>% basal de la DLCO</b>	52.61 ± 27.44	49.23 ± 27.34	1.004 (0.98 – 1.02) 0.63
<b>% basal de la FVC</b>	61.69 ± 26	58.2 ± 21.17	1.007 (0.98 -1.02) 0.48
<b>Pacientes incapaces de realizar DLCO debido a la gravedad de la enfermedad pulmonar</b>	12 (40 %)	20 (19 %)	2.7 (1.005 -7.04) 0.023
<b>Pacientes incapaces de realizar espirometría debido a la gravedad de la enfermedad pulmonar</b>	5 (17 %)	9 (9 %)	2.04 (0.48 – 7.5) 0.23
<b>Perfil de ASAB*</b>			
<b>Jo1</b>	15 (25% / 50%)	45 (75% / 44%)	
<b>PL7</b>	4 (29% / 13%)	10 (71% / 10%)	
<b>PL12</b>	4 (21% / 13%)	15 (79% / 15%)	0.93
<b>EJ</b>	4 (21% / 13%)	15 (79% / 15%)	
<b>OJ</b>	1 (25% / 4%)	3 (75% / 3%)	
<b>Pacientes con 2 o 3 ASAB</b>	2 (13% / 7%)	13 (87% / 13%)	

\*Los porcentajes dentro del paréntesis a la izquierda corresponden al porcentaje del perfil, por ejemplo, hay 60 pacientes con anti-Jo1, de los cuales 15 (25%) están muertos o con progresión, y 45 (75%) sin progresión o con mejoría. Los porcentajes dentro del paréntesis a la derecha, corresponden a los porcentajes del total de pacientes muertos o con progresión y los pacientes sin progresión o con mejoría. Por ejemplo, de los 30 pacientes muertos o con progresión, 15 tenían anti-Jo1 positivo y corresponden al 50%. No se encontró ninguna diferencia

\*\* Estas variables presentaron tendencia (P < 0.15) en el análisis univariado.



**Tabla 8.** Análisis multivariado ajustado para confusores del análisis de variables asociadas con muerte o progresión de enfermedad pulmonar. Solo se incluyeron variables que presentaron tendencia ( $P < 0.15$ ).

Variable	ORa*	95% CI	P
<b>Age at the baseline evaluation</b>	1.04	1.004 – 1.086	0.02
<b>Extent of lung disease in HRCT according the Goh score</b>	1.01	0.99 – 1.03	0.22
<b>Patients unable to perform DLCO due to the severity of lung disease</b>	2.56	0.95 – 6.85	0.06

\*No cambió la interpretación del OR con respecto al análisis univariado.

## DISCUSIÓN

En este estudio de cohorte unicéntrico con una gran población de pacientes con SAS, diseñado para describir la evolución a largo plazo de la función pulmonar (CVF y DLCO), y comparar si la evolución de la función pulmonar se asociaba con el tipo de ASAB, encontramos que el 65% de los pacientes con SAS tuvieron mejoría de la función pulmonar clínicamente significativa durante el seguimiento a largo plazo. Contrariamente a los informes anteriores, no encontramos diferencias de acuerdo al perfil de ASAB en la gravedad de la enfermedad pulmonar al inicio de la evaluación ni en el seguimiento a largo plazo. Veintidós por ciento de los pacientes murieron o tuvieron progresión de la enfermedad pulmonar. Además, no se encontraron diferencias en la supervivencia según el perfil ASAB. Los resultados de este estudio son relevantes para el conocimiento sobre el pronóstico del SAS, y sugiere que el mal pronóstico asociado al perfil ASAB anteriormente reportado no es determinante o puede ser modificado con tratamiento médico.

Varios autores han descrito que el pronóstico de los pacientes no-Jo1 en el SAS es peor que los pacientes con anti-Jo1 positivo. Aggarwal et al., [18] describieron que la supervivencia era peor en los pacientes no-Jo 1, pero se especuló acerca de si la peor supervivencia se relacionaba con la asociación de más manifestaciones pulmonares que presentaban los pacientes no-Jo1. Posteriormente, Rojas-Serrano et al. [19], en una cohorte de pacientes con SAS, todos con EPID, también describieron que los pacientes no-Jo1 tenían peor supervivencia, por lo que parecía que el peor pronóstico era inherente al perfil de ASAB. Por otra parte, Pinal-Fernández et al. [6], describieron que los pacientes

con SAS positivos para PL7 o PL12 tenían mayor gravedad de la enfermedad pulmonar intersticial en comparación con los pacientes con anti-Jo1 positivo, y también describieron que los pacientes positivos para PL7 y PL12 tenían mayor prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial y que los pacientes con anti-Jo1 positivo tenían con mayor frecuencia compromiso muscular. Utilizando una extensión de la cohorte originalmente descrita por Rojas-Serrano et al. [19], en esta ocasión con mayor número de pacientes que en el informe original, así como mayor tiempo de seguimiento, la peor supervivencia originalmente descrita, desapareció.

Existen varias explicaciones posibles a este fenómeno. En primer lugar, el mismo equipo clínico que asiste a los pacientes con SAS se ha mantenido a lo largo de este tiempo, por lo que el equipo clínico ha adquirido mayor experiencia y posterior a conocer que los pacientes no-Jo1 tenían peor pronóstico, es posible que algunos cambios se hayan implementado caso por caso en la atención médica que reciben los pacientes no-Jo1 en nuestra institución. Estos cambios son casi imposibles de describir en un estudio como este, sin embargo, es evidente que el pronóstico de los pacientes no-Jo1 en nuestra institución ha mejorado en los últimos años. El mensaje clave de este fenómeno es que el pronóstico de los pacientes no-Jo1 no es peor que los pacientes Jo1 positivos en nuestra institución y que este fenómeno puede ser replicado en otras instituciones.

En cuanto a la evaluación pulmonar utilizada en este estudio, decidimos definir la respuesta al tratamiento como una mejoría en la función pulmonar como un aumento de >10% del valor basal de la CVF y/o un aumento de >15% de la DLCO

basal. Esta definición de mejoría es clínicamente relevante y es exactamente contraria a la definición de progresión de la enfermedad pulmonar descrita previamente en la fibrosis pulmonar idiopática [20], [21] como un surrogado de mortalidad y como evidencia de la progresión de la enfermedad. También se analizó la frecuencia de los pacientes con progresión de la enfermedad pulmonar. Una vez más, el perfil de ASAB no se asoció ni a la mejora ni a la progresión. Los factores asociados con la progresión fueron: edad avanzada al inicio de la evaluación y la incapacidad, debida a la gravedad de la enfermedad pulmonar, para realizar la DLCO. En el análisis multivariado, la edad avanzada fue la única que continuó asociada a la progresión de la enfermedad pulmonar.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, una es el tamaño de la muestra. Sin embargo, esta cohorte es una de las más grandes recolectadas en un solo centro y todos los pacientes fueron evaluados por el mismo grupo de médicos. Otra limitación es que los pacientes de la cohorte han sido tratados según el criterio del médico tratante. Este hecho resulta en tratamientos muy heterogéneos, sin permitir evaluar si un tratamiento es mejor que el otro. Un hecho importante que observamos al recolectar los datos para este estudio es que muchos pacientes tuvieron cambios en el tratamiento durante el seguimiento, secundarios a una respuesta inadecuada según los criterios del médico tratante. Para nosotros, es importante mencionar que el tratamiento más frecuente al final del seguimiento fue la combinación de metotrexato más leflunomida, con o sin prednisona a dosis bajas. Finalmente, otra limitación en nuestra cohorte es que está restringida por la presencia de enfermedad pulmonar intersticial. Nuestra unidad es centro de

referencia nacional de un país con 120.000.000 de habitantes. Por lo tanto, los pacientes referidos pueden no ser representativos del total de pacientes con SAS evaluados en otro lugar.

En conclusión, encontramos que el 65% de los pacientes con SAS tuvieron mejoría clínicamente significativa de la función pulmonar durante el seguimiento a largo plazo. No se encontraron diferencias significativas según el perfil ASAB en la gravedad de la enfermedad pulmonar ni al inicio de la evaluación ni en el seguimiento a largo plazo. Veintidós por ciento de los pacientes fallecieron o tuvieron progresión de la enfermedad pulmonar, y este resultado no estuvo asociado al perfil ASAB. Además, no se encontraron diferencias en la supervivencia según el perfil ASAB. Los resultados de este estudio sugieren que el peor pronóstico asociado al perfil ASAB previamente descrito no es determinante o puede ser modificado con tratamiento médico adecuado y oportuno

# LONG-TERM OUTCOME OF PULMONARY FUNCTION AND PROGNOSIS IN A COHORT OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE PATIENTS POSITIVE TO ANTISYNTHEASE ANTIBODIES. A SINGLE CENTER COHORT STUDY.

José Guillermo Mejía-Hurtado<sup>1</sup>, Montserrat Ixchel González Pérez<sup>1</sup>, Diana Isabel Pérez Román<sup>1</sup>, Ivette Buendía-Roldán<sup>4</sup>, Mayra Edith Mejía-Ávila<sup>1</sup>, Ramces Falfán-Valencia<sup>3</sup>, Heidegger Mateos-Toledo<sup>1</sup>, Jorge Rojas-Serrano<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Interstitial Lung Disease and Rheumatology Unit, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas, Calzada de Tlalpan 4502, Tlalpan, Sección XVI, 14080 México City, México

<sup>2</sup> Master's and Doctorate in Medical Sciences Program, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México city, México

<sup>3</sup> HLA Laboratory, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Calzada de Tlalpan 4502, Tlalpan, Sección XVI, 14080, México City, México

<sup>4</sup> Research Direction, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Calzada de Tlalpan 4502, Tlalpan, Sección XVI, 14080, Mexico City, Mexico

## Abstract

**Introduction:** It has been suggested that the type of anti-synthetase autoantibody (ASAB) is associated both to lung disease severity and survival, with Jo1 positive patients having better survival and less severe pulmonary disease than No Jo1 positive patients (PL7, PL12, Ej, Oj)

**Objective:** To describe the evolution of the pulmonary function (FVC and DLCO) at long follow up in a ASSD cohort, and to compare if the evolution of pulmonary function is associated with the type of ASAB. Finally, we analyze the survival function of ASSD patients.

**Methods:** Patients were evaluated in the period from February 1996 to July 2017. All patients had a diagnosis of ILD confirmed with HRCT and positive to at least one of the ASAB: Jo1, PL7, PL12, Ej or Oj. We registered baseline pulmonary function tests. The clinical evolution, including progression, time until death or censoring, and improvement of lung disease (improvement or drop of FVC > 10% or DLCO improvement or drop > 15%) was registered.

**Results:** 131 patients were included (females: 95 (73%), age: 59.03 ± 11.72). The most frequent ASAB was Jo1 in 49 % of the patients. Autoantibodies were not mutually exclusive, with 11 patients having 2 concomitant autoantibodies and 4 with 3 concomitant autoantibodies. Fourteen patients died during follow up. There was no difference in the baseline severity of pulmonary disease according the ASAB profile. Eighty-five patients (65%) have an improvement of lung disease. Also, no differences were found in the percentages of patients achieving improvement with the autoantibody profile. Non-Jo1 patients have no different survival than Jo1 positive patients.

**Conclusion:** Contrarious to previous reports, there were no differences in the severity of lung disease according the ASAB profile, neither in baseline pulmonary function tests or in the follow up. 65% of patients had a significant improvement in the pulmonary function in the follow up. No differences in survival were found according the autoantibody profile.

## INTRODUCTION

The anti-synthetase syndrome (ASSD) is an autoimmune disorder characterized by myositis, arthritis, mechanic's hand sign, fever, Raynaud's phenomenon and interstitial lung disease (ILD) [1], [2]. The ASSD was first described in patients with inflammatory myopathies (IM) [3] but nowadays, it seems clear that the clinical presentation of the ASSD is more heterogeneous than previously thought. Many patients can present only with ILD without fulfilling myositis classification criteria. ILD is by far, the most severe manifestation of ASSD and it is present in around 80% of ASSD patients (60-100%), and it is associated with high morbidity and mortality [4].

Although it is known that ILD is a severe manifestation of the ASSD, little is known about the evolution of the pulmonary function of the ASSD patients, and its relationship with prognosis. Andersson et al.[5] described those ASSD patients with a median of 6 years of evolution, they had a significant decline in pulmonary function compared with healthy controls, and the most important difference was found in diffusing lung capacity for Carbon Monoxide (DLCO), with a mean 53% lower value in ASSD patients. Pinal-Fernandez et al.[6] recently described that the type of antisynthetase autoantibody (ASAB), was associated with the prognosis of the pulmonary involvement. Patients with PL7 and PL12 had worse pulmonary function compared to Jo1 positive patients. Jo1 patients had better DLCO values at long follow up, compared to no Jo1 patients (PL7 and PL12). Marie et al.[7] suggested that lower values of forced vital capacity (FVC), vital capacity (VC), and DLCO at ILD diagnosis; UIP HRCT pattern and steroid-refractory ILD were

predictive factors of a poor outcome of ILD. On the other hand, although current treatment is based on corticosteroids and a wide number of immunosuppressant drugs, now a day no clinician's trials on this condition had been reported. To the best of our knowledge, the current data describing the response to medical treatment is scarce. With this background, the aim of this study, is to describe the evolution of the pulmonary function (FVC and DLCO) at long term follow up in a large single center ASSD patients cohort and to compare if the evolution of pulmonary function is associated with the type of antisyntetase autoantibody. Finally, we analyzed the survival function of ASSD patients.



## **PATIENTS AND METHODS**

All patients were evaluated and managed at the Interstitial Lung Disease and Rheumatology Unit (ILD&RU), at the Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas (INER). The ILD&RU is a national referral center for the evaluation and management of interstitial lung diseases. Included patients were evaluated in the period from February 1996 to July 2017. All patients were clinically assessed by pulmonologists with expertise in ILDs and a rheumatologist seasoned in the evaluation and management of ILD-CTD patients. To be included, patients must have had the diagnosis of ILD confirmed with high-resolution computed tomography (HRCT), and be positive to at least one of the following autoantibodies: Jo1, PL7, PL12, Ej or Oj. Patients were evaluated with Bohan and Peter (B&P) criteria for IM[8],[9] , and in the case of not fulfilling the B&P criteria, patients were evaluated if they fulfilled the new ATS/ERS 2017 interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) criteria[10].

We reviewed their medical records to register baseline pulmonary function tests (PFTs) that included DLCO, spirometry, and plethysmography. Their serum creatinine kinase level was registered, as well as the history of Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, dermatomyositis rash, and proximal dysphagia. We registered the drugs that were specifically prescribed at the ILD&RU, used to treat the ILD, then after, we registered the clinical evolution of patients, including progression, time until death or censoring, improvement or changes in medical treatment for ILD and the reason of the change.

In the follow up, all ILD patients have at least two visits per year with the pulmonologists, and two visits per year with the rheumatologist of the ILD&RU. In the first year of follow up, patients are evaluated with spirometry and DLCO at 6 and 12 months after the initiation of a therapy for ILD. Then after, PFTs were done according the attending physician's criteria. Most patients have PFTs like spirometry and DLCO annually. We registered the baseline PFTs prior to initiation of any therapy for ILD, and then at 6 and 12 months of follow up of PFTs. Also, the last spirometry and DLCO done to patients, at the end of follow up was registered. Disease progression and treatment response on PFTs was defined as decline or increase in FVC by more or less 10% of predicted respectively, and/or decline or increase in DLCO by more or less than 15% of predicted respectively, similar to criteria established for idiopathic pulmonary fibrosis [20],[21]. Patients who died in the follow up were considered also as having progression in lung disease.

### **Pulmonary Function Tests**

PFTs assessments were made according to the American Thoracic Society (ATS) guidelines using standard equipment [11],[12] . FVC was measured by spirometry (using an easyone spirometer); DLCO was obtained by the single-breath method (using easyone pro equipment). Data are expressed as percentages of the predicted values. The predicted values for each subject, based on sex, age, height, and weight, were obtained from PLATINO study [13] and NHANES tables [14]. Lung function was considered abnormal when volumes in FVC were <80% of the predicted values and when DLCO was <80% of the predicted values.

## **High-resolution chest tomography evaluation**

HRCT was performed at baseline evaluation with a 1.0 or 1.5 mm thick axial section taken at 1 cm intervals and was reconstructed using a high spatial frequency algorithm. Between 20 and 25 CT scan images were acquired for each patient. HRCTs were evaluated by one expert blinded to clinical data (Mayra Mejia MD). The expert evaluated the HRCTs and classified the images according to the official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias [15]. The fibrotic component, defined by reticular opacities and inflammation by ground glass opacities, was graded according to the Kazerooni [16] and the Goh [17] scores.

## **Autoantibodies**

The IgG ASAB (Jo1, PL7, PL12, Ej, Oj) were measured using EUROIMMUN immunoblot strips (EUROLINE: Myositis Profile 3) according to the manufacturer's instructions. Myositis Profile EUROLINE is a qualitative line immunoassay for the detection of human IgG autoantibodies. This commercial line blot assay for myositis diagnosis was assessed on its diagnostic accuracy against RNA immunoprecipitation in a multicenter cohort of patients with IIM. The overall specificity of the line blot is 100 % for anti-Jo1, anti-PL-7 and anti-PL-12.

The local institutional review board approved the study protocol. An informed consent was given to all patients to participate in the study.

## STATISTICAL ANALYSIS

Variables are described according their nature: categorical variables with frequencies and percentages, numerical variables with mean  $\pm$  SD, or medians (IQR) according the parametrical or no parametrical distribution of the variables. We used the Kruskal Wallis test or one-way ANOVA to compare the pulmonary functions tests in the baseline evaluation and in the follow up according to the ASAB profile, if a difference was found, a comparison between each group was done according the Bonferroni correction. In the case of categorical variables, to evaluate if there was a difference in the frequencies of lung function improvement or progression of lung disease, we used the exact Fischer test.

We compared pulmonary responders with no responders, using the Wald test in a univariate logistic regression analysis, in order to estimate a crude Odds Ratio (cOR). Then, we adjusted for confounding factors in a multivariate logistic regression analysis to estimate adjusted OR (aOR). To elaborate the models, we included variables that in the univariate regression analysis had a  $P < 0.15$ . The same statistical analysis strategy was used to analyze which factors were associated to pulmonary lung disease progression. All analyzes were two sided,  $\alpha$  was set at 5%, unless specified otherwise. We used the statistical software Stata v. 14.1 to perform all analyzes.

## RESULTS

One hundred thirty-one patients with ILD and positive to any ASAB mentioned above were included. The description of the cohort is in table 1. The most frequent autoantibody was Jo1 in 49 % of the patients. It is important to mention, that autoantibodies were not mutually exclusive, and there was superposition of autoantibodies, with 11 patients having 2 concomitant autoantibodies and 4 with 3 concomitant autoantibodies. The two most frequent HRCT findings were organized pneumonia pattern (OP) followed by nonspecific interstitial pneumonia pattern (NSIP). Fourteen patients died during follow up. Causes of death were: sepsis in 6 patients; respiratory failure due to progression of ILD in 4 patients; acute myocardial infarction in 3 patients; and cerebral hemorrhage in one patient.

Eighty-five patients (65%) had an improvement of lung disease. In table 2 we describe the multiple treatment schemes used to treat ILD in the ILD&RU at any time of the follow up. We observed that physicians modified treatment schemes during follow up; most frequently cause was due to non-response according physician's criteria. After observing this fact, we also report the last treatment scheme used at the end of the follow up. Most of the patients had the combination of methotrexate and leflunomide 67 (51.2%) at the end of follow up.

**Table 1.** Description of the cohort.

Variable	N: 131
Age at baseline evaluation	53.23 ± 11.65
Males: Females	36 (27%): 95 (73%)
Jo 1 positive patients	60 (46 %)
Non-Jo1 patients	
PL 7 positive patients	14 (11%)
PL 12 positive patients	19 (14 %)
Ej positive patients	19 (14 %)
Oj positive patients	4 (3 %)
Patients with 2 or 3 autoantibodies (11 patients had 2 concomitant autoantibodies and 4 had 3 concomitant autoantibodies).	15 (12 %)
Interstitial lung disease on HRCT scan	131 (100%)
Ground glass and consolidation with or without reticulation (organized pneumonia pattern).	60 (45.45%)
Ground glass, reticulation without consolidation (Nonspecific interstitial pneumonia pattern)	51 (39%)
Basal predominant reticular abnormality with peripheral and sub pleural distribution (usual interstitial pneumonia pattern).	15 (11%)
Overlapping of HRCT patterns	5 (5%)
Kazerooni ground glass baseline score in HRCT	2.66 (2.33 – 3.33)
Kazerooni fibrosis baseline score in HRCT	0.83 (0.33 – 1.5)
Extent of lung disease in HRCT according the Goh score	50 (38 – 66)
Extent of ground glass in HRCT according the Goh score	44.2 (32 – 56.2)
Extent of fibrosis in HRCT according the Goh score	5.88 (2.61 – 11.4)
Patients fulfilling B&P criteria for IM	50 (38%)
Patients with 2 criteria, possible polymyositis	31
Patients with 3 criteria, probable polymyositis	13
Patients with 4 criteria, definitive polymyositis	5
Patients with 5 criteria, definitive dermatomyositis	1
Patients fulfilling ATS/ERS 2015 IPAF criteria	81 (61.5 %)
Patients not fulfilling neither B&P criteria or ATS/ERS 2015 IPAF criteria	1 (0.5 %)
Baseline % of predicted value of forced vital capacity (FVC)*	56 (42-76)
Baseline % of predicted value of diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO)**	50.21 ± 27.4
Creatin-kinase serum levels at baseline U/L (median (IQR)	128 (56 -576) Min, max. (18 – 7460)
Arthritis	91 (69 %)
Fever	76 (58 %)
Mechanic´s hand sign	62 (47 %)
Proximal muscle weakness	90 (69 %)
Sclerodactyly/Scleroderma	27 (20 %)

\* Data from 119 patients, 13 patients were unable to perform spirometry because of the severity of lung disease.

\*\* Data from 101 patients, 31 patients were unable to perform DLCO because of the severity of lung disease.

**Table 2.** Drugs used to treat ILD during follow up. 55 patients changed the initial treatment scheme due to bad response or not tolerance.

Treatment used at any time during follow up	N
High dose of corticosteroids with cyclophosphamide	16
High dose of corticosteroids with azathioprine	28
High dose of corticosteroids with methotrexate	79
Patients concomitantly treated with high dose of corticosteroids, methotrexate and leflunomide	53
High dose of corticosteroids with leflunomide without methotrexate	2
High dose of corticosteroids and rituximab	7
High dose of corticosteroids and mycophenolate mofetil	21
Final treatment scheme prescribed by treating physicians to treat ILD*, N = 131 (%)	
all treatments were administered with or without low dose of prednisone	
No treatment	2 (1.5)
Methotrexate alone	6 (4.6)
Methotrexate + leflunomide	67 (51.2)
Methotrexate + leflunomide + rituximab	8 (6.1)
Methotrexate +mycophenolate mofetil	10 (7.6)
Methotrexate + rituximab	2 (1.5)
Methotrexate + azathioprine	3 (2.3)
Methotrexate + cyclophosphamide	1 (0.8)
Mofetil mycophenolate	11 (8.4)
Mofetil mycophenolate + rituximab	3 (2.3)
Rituximab	2 (1.5)
Rituximab + leflunomide	1 (0.8)
Azathioprine	5 (3.8)
Azathioprine + cyclophosphamide	1 (0.8)
Cyclophosphamide	2 (1.5)
Prednisone alone	7 (5.3)

\*The final treatment scheme was defined as, the last treatment prescribed by treating physicians for ILD management.

## **Baseline pulmonary function**

The baseline % median of predicted FVC was of 56 (42 -76), and the mean baseline % of predicted DLCO was of  $50.21 \pm 27.4$ . The FVC was estimated only with the data of 119 patients and the DLCO was estimated with the data of 101 patients. The reason patients were unable to perform the spirometry or the DLCO was due to the lung disease severity. We compared the baseline % of predicted FVC, DLCO and percentages of patients that did not realize the PFTs according the ASAB phenotype. Patients positive to two or more autoantibodies were considered as a separate group in the analysis. Table 3 describes the comparison of FVC, DLCO and frequencies of patients unable to perform pulmonary function tests. No differences were found.

## **Pulmonary function at follows up.**

Improvement in PFTs (increase of >10% in baseline % of FVC and/or an increase of >15% in the baseline % of DLCO) was seen in 85 patients (65 %). No differences were found according de ASAB profile (Table 3). Also we compared patients achieving improvement of pulmonary function of with those who did not achieve this response (Table 4.) Only age at baseline evaluation and the extent of lung disease according the Goh score had a tendency in the univariate analysis. We elaborate a multivariable logistic regression analysis including age at baseline evaluation and extent of lung disease with the Goh score. Variables included in this model did not show a significant change in its OR neither in the tendency towards statistical difference. The multivariable model is in table 5. Table 6 describes the



percentage values of the FVC and DLCO with respect to the predicted value for each of them at baseline and at the end of the follow-up, t student test and the Wilcoxon rank test were used to perform the statistical analysis of the DLCO and FVC respectively according to their distribution (parametric and non-parametric), we found statistically significant difference. Boxplots diagrams show differences in predicted percentages at baseline and at the end of follow-up of FVC (Graph 1) and DLCO (Graph 2).

**Table 3.** Comparison of pulmonary function tests, percentages of patients unable to perform spirometry or DLCO according the autoantibody profile. Patients with 2 or 3 ASAB were considered as an independent group.

Variable	Jo1 positive patients N: 60	PL7 positive patients N: 14	PL12 positive patients N: 19	EJ positive patients N: 19	OJ positive patients N: 4	Patients with 2 or 3 ASAB N: 15	P †
Baseline % of predicted value of FVC**	60 (40 -83)	64 (38 -77)	53 (45 -66)	50 (39 -59)	43 (38 -59)	65 (48 - 81)	0.48
Patients unable to perform spirometry due to the severity of lung disease*	6 (10 %)	2 (14 %)	0	2 (11 %)	1 (25 %)	3 (20 %)	0.28
Baseline % of predictive value of DLCO**	53 ± 29.47	49.63 ± 34.5	45.9 ± 19.33	46.35 ± 27.93	34.66 ± 17.61	48.9 ± 21.9	0.81
Patients unable to perform DLCO due to the severity of lung disease*	15 (25 %)	3 (21 %)	4 (21 %)	5 (26 %)	1 (25 %)	4 (27 %)	0.99
Patients with improvement in FVC (> 10%) or in DLCO (>15 %)	38 (63 %)	8 (57 %)	11 (58 %)	13 (68 %)	3 (75 %)	12 (80 %)	0.77

\*Categorical variables are described with percentages.

\*\*Numerical variables are described with mean ± SD, or medians (IQR) according the parametrical or no parametrical distribution of the variables.

† P is statistically significantly with a value < 0.05

**Table 4.** Comparison of patients achieving improvement in PFTs.

Variable	Patients with improvement N=85	Patients without improvement N=46	OR (95% CI) P
<b>Age at baseline evaluation</b>	51.85 ± 11.89	55.78 ± 10.88	0.97 (0.94 – 1.002) 0.07*
<b>Male sex</b>	21 (25 %)	15 (33 %)	0.67 (0.28 – 1.62) 0.41
<b>Kazerooni ground glass score in HRCT</b>	2.66 (2.3 – 3.16)	3 (2.3 – 3.33)	0.8 (0.5 – 1.25) 0.32
<b>Kazerooni fibrosis score in HRCT</b>	0.83 (0.33 -1.5)	1 (0.33 – 1.83)	0.9 (0.61 -1.33) 0.6
<b>Extent of lung disease in HRCT according the Goh score</b>	46 (34 -62)	56 (44 -72)	0.98 (0.96 – 1.0007) 0.06*
<b>Extent of ground glass in HRCT according the Goh score</b>	41.36 (32 – 56)	48.6 (33.12 – 58.28)	0.99 (0.97 – 1.012) 0.52
<b>Extent of fibrosis in HRCT according the Goh score</b>	5.4 (2.56 – 8.68)	6.38 (2.99 – 13.44)	0.97 (0.93 – 1.009) 0.14*
<b>Baseline % of DLCO</b>	48.53 ± 28.59	52.62 ± 24.37	0.99 (0.97 – 1.009) 0.48
<b>Baseline % of FVC</b>	58.72 ± 22.23	59.34 ± 22.32	0.99 (0.98- 1.015) 0.88
<b>Patients unable to perform DLCO due to the severity of lung disease</b>	18 (21%)	14 (30.4 %)	0.61 (0.27 – 1.38) 0.24
<b>Patients unable to perform spirometry due to the severity of lung disease</b>	9 (11 %)	5 (11 %)	0.97 (0.27 -3.94) 0.96

\* These variables presented a tendency (P < 0.15) in the univariate analysis.

**Table 5.** Multivariate logistic regression analysis adjusted for confounding factors of the analysis of variables associated with improvement of lung disease. Only variables with a tendency (P < 0.15) were included in this model.

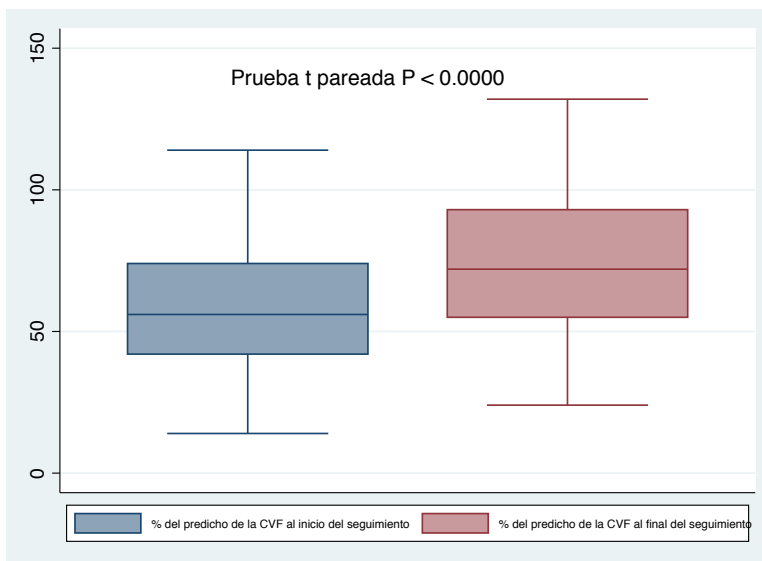
Variable	aOR*	95% CI	P
<b>Age at the baseline evaluation</b>	0.97	0.93 – 1.003	0.07
<b>Extent of lung disease in HRCT according the Goh score</b>	0.98	0.96 – 1.0005	0.058

\*The OR did not change in its interpretation with respect the univariate analysis.

**Table 6.** Description of percentages of predicted value for FVC and DLCO at baseline and at the end of follow-up

Variable	Baseline	End of follow up	Deference	P
<b>Baseline % of predicted value of FVC *</b>	59.12 (54.51 – 63.72)	73.86 (68.70 – 79.02)	-14.74 (-19.38 - -10.09)	0.0000
<b>Baseline % of predictive value of DLCO *</b>	50.95 ± 27.95	66.54 ± 34.36	-15.58 ± 30.15	0.0001

\* The variables are described as means ± SD, or median (IQR) according to their distribution (parametric or non-parametric).

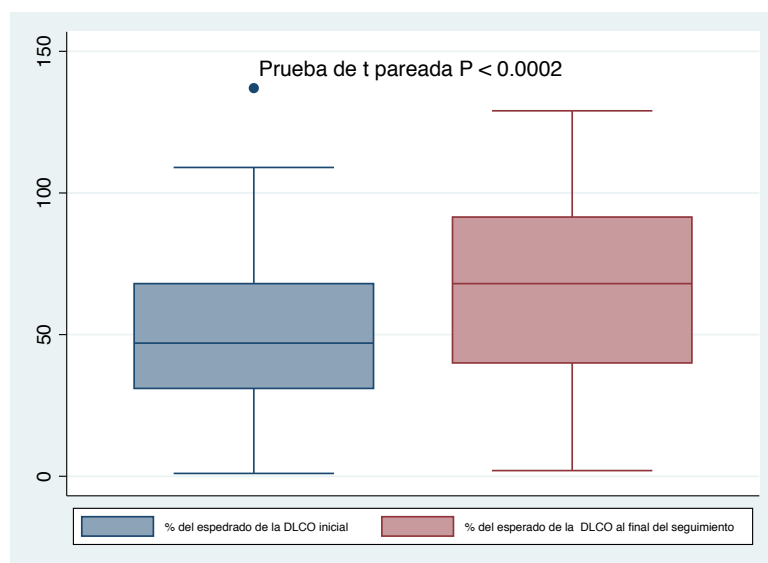


**Graph 1.** Comparison of the percentage of the predicted value of FVC in the patients at baseline and at the end of the follow-up using a boxplots diagram.

\* Statistical analysis was performed by comparing groups related to the paired t-test for paired data

**Graph 2.** Comparison of the percentage of the predicted value of DLCO in the patients at baseline and at the end of the follow-up using a boxplots diagram.

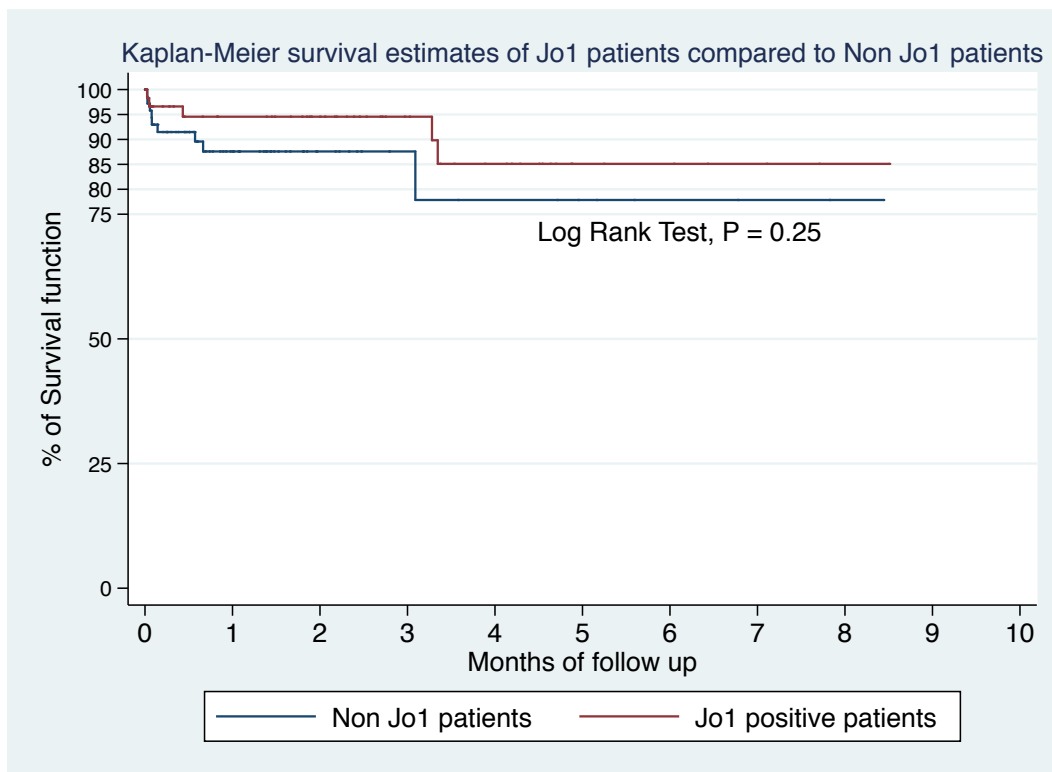
\* Statistical analysis was performed by comparing groups related to the paired t-test for paired data



### Factors associated with lung disease progression.

Progression (drop in FVC > 10%, drop in DLCO > 15% or death in follow up) was associated with age at the baseline, and being unable to perform DLCO at baseline, this secondary to lung disease severity. Table 6 describes the OR in the univariate analysis and table 7 describes the aOR in a multivariate logistic regression analysis including variables with a tendency ( $P < 0.15$ ) in the univariate analysis associated with progression. No significant changes were found in the interpretation of the cOR with the aOR. Finally, we compared the survival of Jo1 patients with no Jo1 patients (Graph 1), no differences were found.

**Graph 3.** Survival estimates of Jo1 positive patients compared with Non-Jo1 patients during follow up. No statistical difference were found in the long term follow up



**Table 7.** Comparison of dead patients and with progression in PFTs.

Variable	Dead patients or with progression of lung disease N: 30	Patients without progression or with improvement. N: 101	OR (95% CI) P
<b>Age at baseline evaluation</b>	57.66 ± 10.44	51.92 ± 11.72	1.04 (1.006 -1.08) 0.02
<b>Male sex</b>	9 (30 %)	27 (27 %)	1.17 (0.41 – 3.08) 0.72
<b>Kazerooni ground glass score in HRCT</b>	2.66 (2.31 -3.41)	2.66 (2.33 -3.16)	1.24 (0.75 -2.06) 0.39
<b>Kazerooni fibrosis score in HRCT</b>	1 (0.33 – 1.91)	0.83 (0.33 – 1.4)	1.08 (0.69 – 1.67) 0.71
<b>Extent of lung disease in HRCT according the Goh score</b>	54 (42 -70)	48 (34 – 64)	1.02(0.99 – 1.03) 0.14
<b>Extent of ground glass in HRCT according the Goh score</b>	49.46 (31.6 – 57.25)	41.5 (32 -56.26)	1.005 (0.98 – 1.02) 0.61
<b>Extent of fibrosis in HRCT according the Goh score</b>	6.38 (2.56 – 14.52)	5.76 (2.61 -8.96)	1.01 (0.97 – 1.05) 0.49
<b>Baseline % of DLCO</b>	52.61 ± 27.44	49.23 ± 27.34	1.004 (0.98 – 1.02) 0.63
<b>Baseline % of FVC</b>	61.69 ± 26	58.2 ± 21.17	1.007 (0.98 -1.02) 0.48
<b>Patients unable to perform DLCO due to the severity of lung disease</b>	12 (40 %)	20 (19 %)	2.7 (1.005 -7.04) 0.023
<b>Patients unable to perform spirometry due to the severity of lung disease</b>	5 (17 %)	9 (9 %)	2.04 (0.48 – 7.5) 0.23
<b>ASAB profile*</b>			
<b>Jo1</b>	15 (25% / 50%)	45 (75% / 44%)	
<b>PL7</b>	4 (29% / 13%)	10 (71% / 10%)	
<b>PL12</b>	4 (21% / 13%)	15 (79% / 15%)	0.93
<b>EJ</b>	4 (21% / 13%)	15 (79% / 15%)	
<b>OJ</b>	1 (25% / 4%)	3 (75% / 3%)	
<b>Patients with 2 or 3 ASAB</b>	2 (13% / 7%)	13 (87% / 13%)	

\*The percentages of the left inside the parenthesis corresponds to each profile percentage, e.g. there are 60 Jo1 positive patients, of which 15 (25%) are death or with progression, and 45 (75%) without progression or with improvement. The percentages at the right inside the parenthesis, corresponds to the percentages of the total of dead patients or with lung disease progression, or the patients without progression or with improvement as corresponding, e.g. of the 30 dead patients or with progression, 15 were Jo1 positive and corresponds to 50%. No difference was found.

\*\* These variables presented a tendency (P < 0.15) in the univariate analysis

**Table 8.** Multivariable analysis to adjust for confounding of the analysis of variables associated with death or progression of lung disease. Only variables with a tendency ( $P < 0.15$ ) were included in the model. The OR did not change in its interpretation with respect the univariate analysis.

Variable	aOR	95% CI	P
<b>Age at the baseline evaluation</b>	1.04	1.004 – 1.086	0.02
<b>Extent of lung disease in HRCT according the Goh score</b>	1.01	0.99 – 1.03	0.22
<b>Patients unable to perform DLCO due to the severity of lung disease</b>	2.56	0.95 – 6.85	0.06

## DISCUSSION

In this study, designed to describe the evolution of the pulmonary function (FVC and DLCO) at long follow up in a large single center ASSD cohort, and to compare if the evolution of pulmonary function is associated with the type of ASAB, we found that 65% of ASSD patients have a clinical significant improvement of lung function at long term follow up. Contrary to previous reports, we did not find differences in the severity of lung disease neither at baseline or at long term follow up according the ASAB profile. Twenty-two percent of the patients died or had lung disease progression. Also, no differences in survival according the ASAB profile were found. The results of this study are relevant in the knowledge of the prognosis of the ASSD, and suggest that the previous reported worse prognosis associated to the ASAB profile is not deterministic or may be modified with medical treatment.

Several authors have described that the prognosis of non-Jo1 patients in the ASSD is worse than Jo1 patients. Aggarwal et al.[18] described that survival is worse in Non-Jo 1 patients, but speculated if worse survival was related to the association of more pulmonary manifestations of non-Jo1 patients. Later, Rojas-Serrano et al,[19] in a cohort of ASSD patients all with ILD, also described that Non Jo1 patients had worse survival, so it seemed that the worse prognosis was inherent of the ASAB profile. Moreover, Pinal-Fernández et al.[6] described that ASSD patients, positive to PL7 or PL12 had a more severe interstitial lung disease compared to Jo1 patients, and also described that PL7 and PL12 patients have more prevalence of interstitial lung disease and that Jo1 patients had more frequently muscle involvement, Now, in this manuscript. Using an extension of the



cohort originally described by Rojas-Serrano et al.[19], with more patients than in the original report and more time of follow up, the worse survival originally described, disappeared.

There are several possible explanations to this phenomenon. First, the same clinical team attending ASSD has been maintained during this time, so the clinical team has gained experience and after knowing that non Jo1 patients have worse prognosis, it is possible that some changes in the medical attention that non Jo1 patients receive at our institution has been implemented in a case by case basis. These changes are almost impossible to describe in a study like this, nevertheless, is evident that the prognosis of Non-Jo1 patients at our institution has improved in the last years. The key message of this phenomenon is that the prognosis of non-Jo1 patients is no worse than Jo1 patients at our institution and that this phenomenon may be replicated at other institutions.

Concerning the pulmonary evaluation used in this study, we decided to define treatment response as an improvement of lung function as an increase of >10% in baseline % of FVC and/or an increase of >15% of the baseline DLCO. This definition of improvement is clinically relevant and is exactly contrarious to the definition of progression in lung disease previously described in idiopathic pulmonary fibrosis [20],[21] as a surrogate marker of mortality and as evidence of disease progression. We also analyzed the frequency of patients having lung disease progression. Once again, the ASAB status was not associated neither to improvement nor progression. The factors associated with progression were older age at the baseline and being unable to perform DLCO at baseline, due to lung

disease severity. In the multivariable analysis, only older age remained associated to lung disease progression.

Our study has several limitations, first the sample size. Nevertheless, this cohort is one of the largest in a single center; the same group of clinicians evaluated all patients. Another limitation is that the patients in the cohort have been treated accordingly to physician's judgment. This fact results in very heterogeneous treatments, not allowing evaluating if one treatment is better than the other. One important fact that we observed while gathering the data for this study, is that many patients had treatment changes during follow up, secondary to no adequate response according treating physician's criteria. For us, is important to mention, that the most frequent treatment at the end of follow up, was the combination of methotrexate plus leflunomide, with or without prednisone. Finally, another limitation in our cohort is that it's restricted to the presence of interstitial lung disease. Our unit is a national referral center of country with 120,000,000 inhabitants. So, referred patients may not be representative of ASSD patients evaluated somewhere else.

In conclusion, we found that 65% of ASSD patients have a clinical significant improvement of lung function at long term follow up. No differences were found in the severity of lung disease neither at baseline or at long term follow up according the ASAB profile. Twenty-two percent of the patients died or had lung disease progression, and this outcome was not associated to the ASAB profile. Also, no differences in survival according the ASAB profile were found. The results of this study suggest that the previous reported worse prognosis associated to the ASAB profile is not deterministic or may be modified with medical treatment.

## REFERENCES

1. Patel HC, Lauder NN: **The antisynthetase syndrome.** *Am J Med* 2011, **124**(9):e3-4.
2. Witt LJ, Curran JJ, Streck ME: **The Diagnosis and Treatment of Antisynthetase Syndrome.** *Clin Pulm Med* 2016, **23**(5):218-226.
3. Hallowell RW, Ascherman DP, Danoff SK: **Pulmonary manifestations of polymyositis/dermatomyositis.** *Semin Respir Crit Care Med* 2014, **35**(2):239-248.
4. Marie I, Josse S, Hatron PY, Dominique S, Hachulla E, Janvresse A, Cherin P, Mouthon L, Vittecoq O, Menard JF *et al*: **Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome.** *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013, **65**(5):800-808.
5. Andersson H, Aalokken TM, Gunther A, Mynarek GK, Garen T, Lund MB, Molberg O: **Pulmonary Involvement in the Antisynthetase Syndrome: A Comparative Cross-sectional Study.** *J Rheumatol* 2016, **43**(6):1107-1113.
6. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Huapaya JA, Albayda J, Paik JJ, Johnson C, Silhan L, Christopher-Stine L, Mammen AL, Danoff SK: **A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies.** *Rheumatology (Oxford)* 2017, **56**(6):999-1007.
7. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C, Roblot P, Jouneau S, Hatron PY, Tiev KP *et al*: **Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome.** *Autoimmun Rev* 2012, **11**(10):739-745.
8. Bohan A, Peter JB: **Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts).** *N Engl J Med* 1975, **292**(7):344-347.
9. Bohan A, Peter JB: **Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts).** *N Engl J Med* 1975, **292**(8):403-407.
10. Mejia M, Herrera-Bringas D, Perez-Roman DI, Rivero H, Mateos-Toledo H, Castorena-Garcia P, Figueroa JE, Rojas-Serrano J: **Interstitial lung disease and myositis-specific and associated autoantibodies: Clinical manifestations, survival and the performance of the new ATS/ERS criteria for interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF).** *Respir Med* 2017, **123**:79-86.
11. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, MacIntyre NR, Thompson BR, Wanger J: **2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung.** *Eur Respir J* 2017, **49**(1).
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P *et al*: **Standardisation of spirometry.** *Eur Respir J* 2005, **26**(2):319-338.
13. Perez-Padilla R, Valdivia G, Muino A, Lopez MV, Marquez MN, Montes de Oca M, Talamo C, Lisboa C, Pertuze J, JR BJ *et al*: **[Spirometric reference values in 5 large Latin American cities for subjects aged 40 years or over].** *Arch Bronconeumol* 2006, **42**(7):317-325.

14. Sood A, Dawson BK, Henkle JQ, Hopkins-Price P, Quails C: **Effect of change of reference standard to NHANES III on interpretation of spirometric 'abnormality'**. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007, **2**(3):361-367.
15. Demedts M, Costabel U: **ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias**. *European Respiratory Journal* 2002, **19**(5):794-796.
16. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, Jamadar DA, Gross BH, Spizarny DL, Cascade PN, Whyte RI, Lynch JP, III, Toews G: **Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring**. *AJR AmJRoentgenol* 1997, **169**(4):977-983.
17. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, Corte TJ, Sander CR, Ratoff J, Devaraj A *et al*: **Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system**. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, **177**(11):1248-1254.
18. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, Koontz DC, Lucas M, Ascherman DP, Oddis CV: **Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients**. *Ann Rheum Dis* 2014, **73**(1):227-232.
19. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Mejia M, Rivero H, Mateos-Toledo H, Figueroa JE: **Prognostic factors in a cohort of antisynthetase syndrome (ASS): serologic profile is associated with mortality in patients with interstitial lung disease (ILD)**. *Clin Rheumatol* 2015, **34**(9):1563-1569.
20. Raghu G: **Idiopathic pulmonary fibrosis: guidelines for diagnosis and clinical management have advanced from consensus-based in 2000 to evidence-based in 2011**. *Eur Respir J* 2011, **37**(4):743-746.
21. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA *et al*: **An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management**. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, **183**(6):788-824.