



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**“FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE NEUMOPATÍA  
INTERSTICIAL EN MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA**

**PRESENTA**

**DRA. CARINA ESTEPHANIE ROSAS VILLEGAS**

**ASESORES DE TESIS**

**DR. MIGUEL ÁNGEL SAAVEDRA SALINAS  
DRA. CLAUDIA VERÓNICA CRUZ REYES  
DRA. DAFHNE GUADALUPE MIRANDA HERNÁNDEZ  
DR. LEOPOLDO ISAAC CRUZ GONZÁLEZ**



**CIUDAD DE MÉXICO, 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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. Miguel Ángel Saavedra Salinas  
Asesor de Tesis  
Universidad Nacional Autónoma De México

---

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas  
Jefe del Servicio de Reumatología  
Universidad Nacional Autónoma De México

---

Dra. Carina Estephanie Rosas Villegas  
Médico Residente de Reumatología

Número de registro

R-2020-3501-230

## CONTENIDO

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Antecedentes.....	6
Material y métodos .....	10
Análisis estadístico .....	10
Resultados .....	12
Discusión .....	16
Conclusiones .....	18
Bibliografía.....	19
Anexos y tablas .....	24

## Resumen

**Título:** Factores de riesgo para el desarrollo de neumopatía intersticial en miopatías inflamatorias idiopáticas.

**Introducción:** Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son enfermedades inmunomediadas que afectan al músculo esquelético. La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) representa la primera causa de morbilidad.

**Objetivo:** Identificar factores asociados al desarrollo de EPI en pacientes con MII.

**Material y métodos:** Realizamos un estudio longitudinal, retrospectivo de 129 pacientes con diagnóstico de MII. Los objetivos fueron evaluar las características de la EPI en pacientes con MII, identificar factores asociados su desarrollo y evaluar el desenlace de estos pacientes. Se realizó estadística descriptiva, prueba U de Mann Whitney y modelos de regresión univariada y bivariada. Se consideró un valor p significativo igual o menor a 0.05.

**Resultados:** 48 de 129 pacientes (37.2%) con MII desarrollaron EPI. La edad al diagnóstico fue similar en grupos. Los sujetos previamente tratados con MTX permanecieron libres de EPI durante más tiempo ( $p = <0.001$ ). La fiebre (27.1% vs 11.5%,  $p=0.026$ ), úlceras cutáneas (1.3% vs 10.4%,  $p=0.018$ ) y síntomas sicca (6.3% vs 22.9%,  $p=0.006$ ) fueron más comunes en individuos con EPI; ninguno fue estadísticamente significativo en el análisis multivariado. Anti – Jo1 se asoció con EPI (3.6% frente a 27.3%,  $p=0.042$ ). Murieron 8/80 (10%) sin EPI vs 4/48 (8.3%) con EPI ( $p= 0.833$ )

**Conclusiones:** La detección de la EPI debe ser imprescindible en todos los pacientes con MII. Nuestros hallazgos demuestran una edad de presentación más joven. No existen marcadores clínicos asociados al desarrollo de EPI.

**Palabras clave:** Miopatías inflamatorias idiopáticas; enfermedad pulmonar intersticial

## Abstract

**Title:** Risk factors for the development of interstitial lung disease in idiopathic inflammatory myopathies.

**Introduction:** Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are immune-mediated diseases that affect skeletal muscle. Interstitial lung disease (ILD) represents the leading cause of morbidity and mortality.

**Objective:** To identify factors associated with the development of ILD in patients with IIM.

**Material and methods:** We conducted a retrospective longitudinal study of 129 patients with a diagnosis of IIM. The objectives were to evaluate the characteristics of ILD in patients with IIM, identify factors associated with its development, and evaluate the outcome of these patients. Descriptive statistics, Mann Whitney U test, and univariate and bivariate regression models were performed. A significant p value equal to or less than 0.05 was considered.

**Results:** 48 of 129 patients (37.2%) with IIM developed PID. The age at diagnosis was similar in groups. MTX-treated subjects remained ILD-free for a longer time ( $p = <0.001$ ). Fever (27.1% vs 11.5%,  $p = 0.026$ ), skin ulcers (1.3% vs 10.4%,  $p = 0.018$ ) and sicca symptoms (6.3% vs 22.9%,  $p = 0.006$ ) were more common in individuals with ILD; none were statistically significant in multivariate analysis. Anti-Jo1 was associated with ILD (3.6% vs 27.3%,  $p = 0.042$ ).

8/80 (10%) died without ILD vs 4/48 (8.3%) with ILD ( $p = 0.833$ )

**Conclusions:** The detection of ILD should be essential in all patients with IIM. Our findings show a younger age at onset. There are no clinical markers associated with the development of PID.

**Keywords:** Idiopathic inflammatory myopathies; interstitial lung disease

## Antecedentes

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades sistémicas, inflamatorias e inmunomediadas que afectan al músculo esquelético (1, 2) (ANEXO 1). La incidencia se estima en 1.2 – 19 casos por cada un millón de adultos, con una prevalencia de 5 – 22 casos por cada 100,000 personas y un ratio hombre/ mujer de 1: 2 – 3.

El pulmón es el órgano interno más afectado en estos trastornos (2, 3). La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) se reporta en 21 – 78% de los casos (2, 4, 6), constituye un predictor independiente de mortalidad (5) y representa la primera causa de muerte relacionada con MII (6). Los anticuerpos anti-Jo1 son el predictor más fuerte para EPI (O.R. 7.89) (4, 8), no obstante, se han descrito otros importantes factores como la edad > 45 años al inicio de la enfermedad (O.R. 3.28) y la presencia de compromiso articular (O.R. 3.17) (2, 4, 6, 36).

Los síntomas respiratorios anteceden a la miositis sólo en el 13 – 37.5% de los casos (2, 5, 10 -12); consisten en tos seca y disnea de esfuerzo. Sin embargo, hasta 1/3 de los pacientes permanecen asintomáticos (8, 10). Los signos clínicos sugestivos de EPI son los crepitantes subescapulares, hipoxemia e hipocratismo digital (15), aunque las formas graves progresan aceleradamente a insuficiencia respiratoria (2).

La hiperferritinemia se asocia con actividad de la enfermedad y con EPI rápidamente progresiva, con una disminución de la tasa de supervivencia cuando las concentraciones exceden >1500 ng/ml. El aumento de la PCR (O.R. 3.50) (36), CXCL9 y CXCL10 se han asociado con compromiso intersticial y positividad de anti-Jo1 (16,17); a concentraciones muy elevadas son fuertemente indicativas de daño alveolar difuso (DAD), incluso homologando la biopsia pulmonar (18). Los niveles séricos de KL-6 se correlacionan con la etapa y gravedad de la afección pulmonar, y con descenso del FEV1, CV, CPT y DLCO (19, 20).

Los anticuerpos específicos de miositis (AEM) están presentes en el 60 a 80% de todas las MII (1) (ANEXO 2). Los AEM con mayor riesgo de EPI son los anticuerpos antisintetasa, de los cuales anti-Jo1 es el más común (20 – 30%) (1,2), con una prevalencia de EPI del 70- 90% (8). En segundo lugar, anti-PL7 y anti-PL12 (5% SAA) (21). Los anti-ARS se relacionan con neumonía intersticial usual (NIU) y DAD (2, 18). AntiCADM-140/ anti-MDA5 se caracteriza por un fenotipo de EPI rápidamente progresivo (13), acompañado por dermatomiositis amioipática, úlceras cutáneas (2) e incremento de la mortalidad (14).

Los AEM con bajo riesgo de EPI son anti-TIF1, anti-SRP, anti-Mi2 (2).

Los anticuerpos asociados a miositis (AAM) se reportan en el 40 – 50% (1,2,8). Anti-Ro/SSA se relaciona con EPI más grave y progresiva (O.R. 4.7) (37) (ANEXO 3).

La tomografía de tórax de alta resolución (TCAR) permite clasificar a la EPI en siete subgrupos (12) (ANEXO 4). Posee una especificidad >90% para el diagnóstico de fibrosis pulmonar, reemplazando la necesidad de biopsia (15). Los infiltrados intersticiales en vidrio deslustrado o condensación son hallazgos indicativos de inflamación activa que implican una condición potencialmente tratable, mientras que las opacidades reticulares con áreas de panalización reflejan una situación irreversible con pobre respuesta a la terapia inmunosupresora (2). Las lesiones intersticiales que se reportan con mayor frecuencia son vidrio deslustrado 92%, opacidades lineales 92%, consolidación 52% y panalización 16% (22). La extensión del daño parenquimatoso se correlaciona con la severidad de los síntomas respiratorios, hipoxemia y función pulmonar (10). Los patrones NIU y DAD se asocian con anti-Jo1 positivos (21). La fase acelerada de la EPI, caracterizada por insuficiencia respiratoria aguda o subaguda, tiene mayor asociación con DAD y NIU o NINE. El DAD es más frecuente en la DM que en PM.

En estadios iniciales los volúmenes de las pruebas de función pulmonar (PFP) permanecen normales, *a posteriori* disminuyen la capacidad vital forzada, capacidad pulmonar total y la capacidad de difusión pulmonar (patrón restrictivo). Se prefiere la realización de PFP dinámicas para identificar alteraciones leves en la saturación de O<sub>2</sub> y DLCO, incluso en pacientes sin alteraciones clínicas ni tomográficas (25).

Para la evaluación del daño pulmonar se han extrapolado instrumentos de estadificación desde otras conectivopatías, ya que no existen clasificaciones que evalúen específicamente la EPI en pacientes con MII. La escala modificada por Kazerooni (23) permite delimitar la extensión del daño pulmonar según el grado de ocupación intersticial y alveolar (ANEXOS 5 – 6). Algunos sistemas de estadificación combinan los hallazgos tomográficos y las PFP. El sistema de Goh clasifica la EPI en limitada o extensa en función de si los hallazgos en la TCAR superan el 20% de superficie o no, y emplea la CVF en aquellos casos con extensión dudosa por TCAR (extensión 10 – 30%). En la esclerodermia este sistema ha demostrado tener valor pronóstico respecto a la progresión de la EPI y su mortalidad (24).

Dada la baja prevalencia de MII, no se cuentan con ensayos clínicos aleatorizados extensos que comparen la eficacia de las distintas estrategias de inmunosupresión; *ergo* la decisión terapéutica se basa en reportes de series de casos (1). Para la enfermedad moderada a grave, se emplean glucocorticoides a altas dosis (1mg/kg/día) y en caso de EPI rápidamente progresiva, se utilizan pulsos de metilprednisolona (1,2). Tazeelar y cols (26) demostraron que la respuesta a esteroides depende de cada subtipo histopatológico, siendo favorable para la NO, variable para la NINE y refractaria para el DAD.

La ciclofosfamida IV, micofenolato de mofetilo y azatioprina combinados con GC mejoran la CVF y la extensión tomográfica del daño pulmonar, y permiten el retiro de GC y oxígeno suplementario (27 – 30). Tacrolimus mejora la sobrevida en

pacientes con enfermedad severa o refractaria (33). Existe controversia sobre el uso de ciclosporina A (CsA) (31, 32). No se cuenta con suficiente evidencia que respalde el uso de leflunomida (35). Rituximab estabiliza y mejora la EPI en el 63% de los SAA refractarios desde los primeros 6 meses del tratamiento (34). La IGIV puede ser una medida de rescate efectiva en ciertos casos (36).

La EPI contribuye negativamente a la calidad de vida y la supervivencia, y se considera un factor de riesgo independiente de muerte prematura (8). El 8% de los casos desarrollará insuficiencia respiratoria y requerirá oxigenoterapia. En el SAA hasta 33% de los pacientes perderán la función pulmonar a pesar del tratamiento.

Los factores asociados a mal pronóstico incluyen edad avanzada al inicio (> 55 años), EPI aguda/sintomática, valores iniciales de CV y DLCO bajos, NIU y refractariedad a esteroides (2, 6). La tasa de supervivencia con tratamiento se estima en 85%, 75% y 60% a 1, 3 y 5 años, respectivamente (6).

## **Material y métodos**

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo de una cohorte de pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática evaluados en los servicios de consulta externa y hospitalización del departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza” entre enero 2010 y marzo 2020. Se obtuvieron las variables de estudio de los expedientes clínicos incluidos edad, género, comorbilidades (hipotiroidismo, hipertiroidismo, dislipidemia, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, obesidad), neumopatía intersticial, variables clínicas como compromiso articular y esofágico, variables bioquímicas (PCR, anti – Ro, anti – Jo1), características tomográficas, tratamiento para EPI, respuesta a 12 meses y mortalidad a un año.

Las variables tomográficas fueron evaluadas por un especialista en Imagenología, diagnóstica y terapéutica con experiencia en neumopatías intersticiales (Dr. Cruz González) cegado a los datos clínicos. El experto clasificó las TACAR según su componente inflamatorio, determinado por el aumento en la atenuación con patrón en vidrio deslustrado y su componente fibrótico, definido por el aumento de la atenuación con patrón reticular, de acuerdo con la puntuación de Kazerooni (22).

## **Análisis estadístico**

Se realizó estadística descriptiva expresada en medias, medianas, porcentajes y frecuencias para definir las características de la población de estudio. Se aplicó la prueba U de Mann Whitney para las variables categóricas. Los factores asociados al desarrollo de neumopatía intersticial se evaluaron usando modelos de regresión univariada y bivariada. Los resultados se expresaron como razón de momios y valor p, considerando un valor de p significativo igual o menor a 0.05. Se realizaron curvas de Kaplan – Meier para valorar a los pacientes con MII libres de EPI según el tratamiento (con y sin MTX) y la sobrevida en pacientes con y sin

EPI. Se utilizaron el paquete estadístico Excel versión 16.44 y el programa *Statistical Product for the Social Science* versión 24.0 (SPSS).

## Resultados

### Características de los pacientes con MII

Entre enero de 2010 y marzo de 2020 se analizaron un total de 129 pacientes con diagnóstico de MII de acuerdo con los criterios de Bohan y Peter, que correspondían a 92 mujeres (71.3%) y 37 hombres (28.6%) con una mediana de edad de 40 (5 – 83) años al diagnóstico de la enfermedad (Tabla 1). El tipo de miopatía más frecuente fue DM 59.6% (n=77), seguida por PM 17.8% (n=23), DMJ 6.9% (n=9), SAA 4.6% (n=6), miositis asociada a cáncer 4.6% (n=6), DA 4.6% (n=6) y PMJ 1.55% (n=2). La mediana desde el inicio de síntomas musculares/cutáneos al diagnóstico de MII fue 4.5 meses.

Las comorbilidades expuestas al momento del diagnóstico fueron hipotiroidismo (3.8% vs 18.4%,  $p= 0.006$ ), hipertiroidismo (1.3 vs 2.0%,  $p= 0.731$ ), diabetes tipo 2 (8.9% vs 20.4%,  $p= 0.071$ ), hipertensión arterial sistémica (22.8% vs 24.5%,  $p= 0.825$ ). Los factores de exposición al entorno observados fueron tabaquismo (31.6 vs 45.8%,  $p= 0.109$ ), medioambientales (6.4% vs 4.1%,  $p= 0.576$ ) y laborales (10.2% vs 5.1%,  $p= 0.269$ ).

### Características de la enfermedad pulmonar intersticial

Se desarrolló EPI en 48 pacientes (37.2%) con una proporción similar entre todos los subtipos de MII, a excepción del SAA (Tabla 2). La edad promedio al diagnóstico de EPI fue  $43.1 \pm 12.29$  años. El 75.5% correspondió al género femenino (n=37) y 24.5% al género masculino (n=12), sin diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.410$ ).

El tiempo entre el inicio de los síntomas musculares/cutáneos y síntomas respiratorios fue 5.0 meses (0 – 167); el intervalo entre el inicio de síntomas respiratorios y el diagnóstico de EPI fue 4.0 meses (0 – 61) y el tiempo entre el diagnóstico de MII y EPI fue 4.0 meses (0 – 177).

El diagnóstico de EPI precedió a la miopatía en 2 casos (media 69 meses), ocurrieron simultáneos en 17 pacientes y se desarrolló posterior al diagnóstico de MII en 29 pacientes (media 35.8 meses).

Los datos clínicos más frecuentes de compromiso respiratorio fueron disnea 77.1% (n=37), tos seca 55.3% (n=26), baja saturación de oxígeno 35.4% (n=17) y crepitantes 52.1% (n=25) (Fig. 1). No se reportaron síntomas respiratorios en el 17.8% (n=8) de los casos.

Concomitante al diagnóstico de EPI se presentó actividad cutánea en 57.4% pacientes (n=27), muscular en 51.1% (n=24), elevación enzimática 40.4% (n=19), digestiva 29.5% (n=13) y articular 17.0 % (n=8). Se observó mayor incidencia de fiebre (11.5% vs 27.1%,  $p= 0.026$ ), úlceras cutáneas (1.3% vs 10.4%,  $p= 0.018$ ) y síntomas sicca (6.3% vs 22.9%,  $p= 0.006$ ) entre los pacientes con afección intersticial (Tabla 3). Sólo los anticuerpos anti – Jo 1 demostraron diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con EPI (3.6% vs 27.3%,  $p= 0.042$ ); el resto de las características serológicas se resumen en la Tabla 4.

Los pacientes que desarrollaron EPI durante el seguimiento previamente habían recibido tratamiento con metotrexato (82.3% vs 53.1%,  $p= 0.000$ ), azatioprina (65.8% vs 36.7%,  $p=0.001$ ), cloroquina (36.7% vs 18.4%,  $p= 0.027$ ), ciclosporina (25.3% vs 16.3%,  $p= 0.232$ ), rituximab (22.8% vs 12.2%,  $p= 0.138$ ), micofenolato de mofetilo (8.9% vs 6.1%,  $p= 0.575$ ), leflunomida (1.3% vs 0%,  $p= 0.731$ ), ciclofosfamida (3.8% vs 2.0%,  $p= 0.579$ ) e inmunoglobulina intravenosa (16.5% vs 2.0%,  $p= 0.011$ ).

Al comparar los tratamientos, los pacientes con MII recibieron más frecuentemente MTX por lo que se dividieron en dos grupos (aquellos con MTX vs otros inmunosupresores) para comparar la probabilidad de permanecer libre de EPI según el tratamiento. Se realizó una curva de Kaplan – Meier observando que

quienes recibieron metotrexato como FARME en pacientes con MII permanecieron libres de EPI durante más tiempo ( $p < 0.001$ ) (Figura 2).

### **Características tomográficas de la EPI asociada a MII**

Se identificó compromiso alveolar grado 1 en 31.4% (n=11), grado 2 en 22.8% (n=8), grado 3 en 14.2% (n=5) y grado 4 en el 2.8% (n=1) de los pacientes; no se reportó involucro alveolar grado 5 en ningún paciente. Se reportó compromiso intersticial grado 1 en 77.7% (n=28) y grado 2 en 22.2% (n=8), no se identificó afección intersticial grados 0, 3, 4 ni 5 en ningún paciente (Fig. 3).

### **Respuesta al tratamiento**

El tratamiento de inducción a la remisión de la EPI fue con CFA (25%, n=12) y con otros inmunosupresores (75.0%, n=36). El género femenino representó el 83.3% de los pacientes que recibieron CFA (n=10) y el 72.2 % de quienes recibieron otros inmunosupresores (n= 26). Menos de la mitad de los pacientes contaron con TCAR de control y menos de un tercio contaban con PFR, por lo que no fue posible comparar la respuesta al tratamiento con ciclofosfamida vs otros inmunosupresores.

### **Análisis univariado de la EPI asociada a MII**

Se observó una mayor prevalencia de hipotiroidismo (18.4% vs 3.8%,  $p= 0.006$ ) y sobrepeso/obesidad ( $p= 0.044$ ) en pacientes con miositis asociada a EPI. La presencia de fiebre fue más común en los pacientes con EPI que en los pacientes sin EPI (27.1% vs 11.5%,  $p= 0.026$ ). Se observó también una mayor frecuencia de úlceras cutáneas (1.3% vs 10.4%,  $p= 0.018$ ) y síntomas sicca (6.3% vs 22.9%,  $p= 0.006$ ) en los pacientes con compromiso intersticial. La presencia de anticuerpos anti – Jo1 se asoció con EPI (3.6% frente a 27.3%,  $p= 0.042$ ).

Los pacientes con MII asociada y no asociada a EPI no difirieron significativamente en género, edad de inicio, eritema facial, signo de heliotropo, signo de Gottron, signo V del tórax, signo del shawl, mialgias, compromiso de

flexores cervicales, disfagia, disfonía o pérdida ponderal. Las comparaciones de CPK, aldolasa, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, deshidrogenasa láctica, albúmina, VSG, C3, C4, anticuerpos antinucleares, títulos de anticuerpo anti – Ro y PCR tampoco revelaron diferencias significativas.

### **Análisis multivariado**

Se seleccionaron algunos factores significativos para el análisis de regresión logística para identificar predictores independientes de EPI en pacientes con MII (tabla 5). Estos factores incluyeron género, comorbilidades, síntomas articulares, úlceras cutáneas, fiebre, síntomas sicca, anti - Ro y anti-Jo-1. En primer lugar, se excluyó antiJo-1 del análisis multivariado ya que solo 50 pacientes se habían sometido a la prueba. Los resultados del análisis multivariado mostraron que ninguno de los anteriores fue un factor de riesgo independiente para EPI.

### **Mortalidad**

En total se registraron doce defunciones. Murieron 8 de 80 (10%) pacientes sin compromiso intersticial en comparación con 4 de 48 (8.3%) pacientes con EPI ( $p=0.833$ ) (Fig. 4). Cuatro de 49 pacientes murieron entre las 3 semanas y 90 meses después de la detección de la EPI.

Las causas de defunción fueron neumonía ( $n = 6$ ), metástasis ( $n = 3$ ), perforación ventricular ( $n= 1$ ), SARS-COV2 ( $n= 1$ ) y meningitis tuberculosa ( $n= 1$ ). La supervivencia no fue significativamente menor en pacientes con EPI.

## Discusión

El pulmón es el órgano interno más afectado en las miopatías inmunomediadas, con una prevalencia de EPI que varía entre el 21 al 78% (3). En este estudio encontramos que la frecuencia de EPI en pacientes con MII fue del 37.9% (49/129), lo cual concuerda con informes anteriores (2, 4, 6). Las limitantes de este estudio radican en su diseño retrospectivo en donde a los pacientes con MII no se les realizaron sistemáticamente TCAR y PFR basales y de seguimiento, por lo que la prevalencia de EPI puede encontrarse subestimada. Dado que la EPI representa un factor independiente de mortalidad, el reconocimiento de predictores de EPI es crucial para el tratamiento oportuno de estos pacientes. Algunos marcadores serológicos (ferritina, CXCL9, CXCL10, KL – 6) permiten evaluar paralelamente la actividad de la enfermedad y el riesgo de EPI, pero su utilidad en la práctica clínica diaria es limitada al no disponerse de ellos en la mayoría de las unidades hospitalarias. El objetivo de este estudio fue identificar factores de riesgo de EPI en pacientes con MII evaluando las características clínicas y bioquímicas en pacientes con MII con y sin EPI.

Chen *et al* (4) reportaron como predictores de compromiso intersticial la edad > 45 años al momento del diagnóstico (O.R. 3.28), la presencia artralgiar/artritis (O.R. 3.17) y anticuerpos anti – Jo1 (O.R. 7.89). Zhang *et al* (36) reportaron asociación entre la elevación de la PCR y EPI (O.R. 3.50). Cruellas *et al* (37) encontraron asociación de anti – Ro52 con involucro pulmonar en DM (O.R. 3.17).

Nuestros resultados mostraron que el género, la edad de inicio, el compromiso articular, los niveles de PCR y anticuerpos anti – Ro no fueron factores de riesgo para el desarrollo de EPI. Corroboramos que anti – Jo1 fue un factor predictivo importante de EPI en MII. También identificamos que la fiebre y las úlceras cutáneas se asociaron con EPI.

Los anticuerpos anti – Jo1 se han reportado en el 20 – 30% de los pacientes con MII y han demostrado una prevalencia de EPI del 70 – 90%. En nuestra cohorte, la

prevalencia de anticuerpos anti – Jo 1 fue del 14% y su asociación con EPI fue del 27.7%, contraria a investigaciones anteriores, aunque no descartamos que esta baja frecuencia esté relacionada con su infrautilización, ya que sólo el 38.7% (n=50) de los pacientes contaban con este marcador. Interesantemente, encontramos que los sujetos con diagnóstico de MII que fueron manejados con MTX desarrollaron EPI en una menor proporción en comparación con otros inmunosupresores (82.3% vs 53.1%,  $p= 0.000$ ), lo que puede reflejar un factor protector.

Desafortunadamente, sólo se realizó tamizaje pulmonar al momento del diagnóstico de la MII en el 37.9% (n=49) de los pacientes, del cual 71.4% (n=35) correspondieron a tomografías de tórax de alta resolución y 28.5% (n=14) a radiografías de tórax, a pesar de que es conocida la baja sensibilidad que posee esta última para identificar el compromiso intersticial en etapas tempranas; de hecho, alrededor del 10% de las radiografías de tórax interpretadas como normales son patológicas en la TCAR. En nuestro estudio, la totalidad de los pacientes con EPI presentaban un grado variable de fibrosis, lo que traduce retraso en el diagnóstico y tratamiento.

Se encontró que el 36.7% de los pacientes (n= 18) con compromiso pulmonar fueron sometidos a pruebas de función pulmonar; sin embargo, fue evidente la omisión por parte del médico en el registro correcto de los volúmenes respiratorios, muchas veces documentando en el expediente parámetros incompletos, porcentajes o la conclusión del estudio, lo que puede traducir la falta de capacitación del personal médico para interpretar dichas pruebas y que dificulta, al mismo tiempo, el monitoreo de la enfermedad.

Contrariamente a lo reportado en otras series, la mortalidad en los sujetos con MII asociadas a EPI fue menor, aunque sin una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.833$ )

## **Conclusiones**

La detección temprana de la EPI debe ser imprescindible en todo paciente con diagnóstico de MII al momento del diagnóstico y durante el seguimiento de la enfermedad. Nuestros hallazgos demuestran la elevada frecuencia de EPI en los pacientes con MII y su presentación en personas más jóvenes a diferencia de lo reportado en otras investigaciones. En nuestro estudio, no encontramos marcadores clínicos ni serológicos que se asocien con el desarrollo de EPI. El anticuerpo anti – Ro fue prevalente, pero no fue un factor predictor independiente de EPI.

## Bibliografía

1. Miller SA, Glassberg MK, Ascherman DP. Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2019 Nov;45(4):569-81. DOI: 10.1016/j.rdc.2019.07.006
2. Hallowell R, Ascherman D, Danoff S. Pulmonary manifestations of polymyositis/dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014 Apr;35(2):239-48. DOI: 10.1055/s-0034-1371528
3. Mimori T, Nakashima R, Hosono Y. Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 Jun;14(3):264-74. DOI: 10.1007/s11926-012-0246-6
4. Chen IJ, Jan Wu YJ, Lin CW, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2009 Jun;28(6):639-46. DOI: 10.1007/s10067-009-1110-6.
5. Marie I, Hatron PY, Dominique S, et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum.* 2011 Nov;63(11):3439-47. DOI: 10.1002/art.30513
6. Huber AM. Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Aug;65(4):739-56. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.04.006.
7. Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011 May;37(2):143-58, v. DOI: 10.1016/j.rdc.2011.01.001.
8. Shah M, Mamyrova G, Targoff IN, et al; Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore).* 2013 Jan;92(1):25-41. DOI: 10.1097/MD.0b013e31827f264d.
9. Won Huh J, Soon Kim D, Keun Lee C, et al. Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. *Respir Med.* 2007 Aug;101(8):1761-9. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.02.017.
10. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA

- synthetase autoantibodies. Intern Med. 2010;49(5):361-9. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2889
11. Marie I, Josse S, Hatron PY, et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 May;65 (5) :800-8. DOI: 10.1002/acr.21895.
  12. Cao H, Pan M, Kang Y, et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Oct;64(10):1602-10. DOI: 10.1002/acr.21728
  13. Koga T, Fujikawa K, Horai Y, et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. Rheumatology (Oxford). 2012 Jul;51(7):1278-84. DOI: 10.1093/rheumatology/ker518
  14. Mejía M. Primer consenso mexicano sobre fibrosis pulmonar idiopática. Neumol Cir Torax; 2016 Ene – Mar; 75(1):32-51
  15. Kawasumi H, Gono T, Kawaguchi Y, et al. IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with hyperferritinemia in rapidly progressive interstitial lung disease with polymyositis/dermatomyositis. Biomed Res Int. 2014; 1-6. DOI: 10.1155/2014/815245
  16. Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, et al. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2010 Jul;49(7):1354-60. DOI: 10.1093/rheumatology/keq073
  17. Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K, et al. Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease. Arthritis Rheum. 2009 Jul;60(7):2183-92. DOI: 10.1002/art.24631
  18. Kubo M, Ihn H, Yamane K, et al. Serum KL-6 in adult patients with polymyositis and dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2000 Jun;39(6):632-6. DOI: 10.1093/rheumatology/39.6.632

19. Fathi M, Barbasso Helmers S, Lundberg IE. KL-6: a serological biomarker for interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Intern Med*. 2012 Jun;271(6):589-97. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02459.x
20. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2009 Nov;103(11):1719-24. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.05.001
21. Ikezoe J, Johkoh T, Kohno N, et al. High-resolution CT findings of lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Thorac Imaging*. 1996;11(4):250-9. DOI: 10.1097/00005382-199623000-00002
22. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Oct;169(4):977-83. DOI: 10.2214/ajr.169.4.9308447.
23. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1;177(11):1248-54. DOI: 10.1164/rccm.200706-877OC.
24. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax*. 2008 Jan;63(1):53-9. DOI: 10.1136/thx.2006.069237
25. Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Mar;141(3):727-33. DOI: 10.1164/ajrccm/141.3.727
26. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. Jan;46(1):124-30. DOI: 10.1093/rheumatology/kel112
27. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest*. 2006 Jul;130(1):30-6. DOI: 10.1378/chest.130.1.30

28. Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Oct;62(10):1496-501. DOI: 10.1002/acr.20212.
29. Huapaya JA, Silhan L, Pinal-Fernandez I, et al. Long-Term Treatment With Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2019 Nov;156(5):896-906. DOI: 10.1016/j.chest.2019.05.023
30. Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2005 Sep;32(9):1719-26.
31. Kotani T, Takeuchi T, Makino S et al. Combination with corticosteroids and cyclosporin-A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clin Rheumatol*. 2011 Aug;30(8):1021-8. DOI: 10.1007/s10067-011-1713-6
32. Kurita T, Yasuda S, Oba K, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):39-44. DOI: 10.1093/rheumatology/keu166.
33. Sem M, Molberg O, Lund MB, et al. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Aug; 48(8):968-71. DOI: 10.1093/rheumatology/kep157.
34. Lange U, Piegsa M, Müller-Ladner U, et al. Anti-Jo-1 antibody positive polymyositis--successful therapy with leflunomide. *Autoimmunity*. 2006 May;39(3):261-4. DOI: 10.1080/08916930600623874
35. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung*. May-Jun 2009; 187(3):201-6. DOI: 10.1007/s00408-009-9146-6
36. Zhang L, Wu G, Gao D, et al. Factors Associated with Interstitial Lung Disease in Patients with Polymyositis and Dermatomyositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. May 2016; 12;11(5):e0155381. DOI: 10.1371/journal.pone.0155381

37. Cruellas M, Viana VS, Levy-Neto M, et al. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics*. Jul 2013;68(7):909-14. DOI: 10.6061/clinics/2013(07)04

## Anexos y tablas

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS	
1. Dermatomiositis (DM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. DM amiopática</li> <li>b. DM <i>sine</i> miositis</li> </ul>
2. Polimiositis (PM)	
3. Miositis de inicio juvenil	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Dermatomiositis juvenil (DMJ)</li> <li>b. Polimiositis juvenil (PMJ)</li> </ul>
4. Síndrome antisintetasa (SAS)	
5. Miositis necrotizante inmunomediada	
6. Miositis por cuerpos de inclusión (MCI)	
7. Miositis asociada a cáncer	
8. Miositis asociada a enfermedades del tejido conectivo	
*Algunos sistemas de clasificación también incluyen: Miositis eosinofílica, miositis focal o nodular, miositis granulomatosa y miositis ocular u orbital	

ANEXO 2. ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE MIOSITIS			
Anticuerpo	Mecanismo	Prevalencia en MII	Características
Anti – ARS	Dirigidos contra la proteína aminoacil sintetasa del		
Anti- Jo1	RNAat:	20 – 30 %	SAA
Anti – EJ	Anti-RNAat Histidil	< 5%	SAA
Anti – PL7	transferasa	< 5%	SAA
Anti – OJ	Anti-RNAat Glicil sintetasa	< 5%	SAA

Anti – PL12*	Anti-RNA <sub>t</sub> Treonil sintetasa	< 5%	SAA, o sólo EPI
Anti – KS *	Anti-RNA <sub>t</sub> Isoleucil sintetasa	< 5%	SAA, o sólo EPI,
Anti – Zo	Anti-RNA <sub>t</sub> Alanil sintetasa	< 1%	artritis
Anti – Ha	Anti-RNA <sub>t</sub> Asparaginil sintetasa	>1%	SAA
	Anti-RNA <sub>t</sub> Fenilalanil sintetasa		SAA
	Anti-RNA <sub>t</sub> Tirosil sintetasa		
Anti – Mi2	El AC se dirige a la proteína de unión al ADN de helicasa cromodominio, que es parte del complejo deacetilasa remode-lador del nucleosoma (NuRD) que participa en la remodelación de la cromatina mediante desacetilación de histonas	5 – 10%	10 – 15% DM. Se relaciona con actividad cutánea Sin asociación con malignidad Sin asociación con EPI Buena respuesta a corticoides >90%
AntiCADM140/ Anti – MDA5*	Se dirige contra la proteína del gen 5 asociada a la diferenciación del melanoma (MDA5), una RNA helicasa importante en la respuesta innata en infecciones por virus RNA.	19% DM	Se asocia con DA. Asociación con úlceras ungueales, orales, pá-pulas palmares, artritis. Asociación con EPI rápidamente progresiva (50%) Pronóstico malo
Anti-p155/140	Dirigido contra la familia del factor transcripcional interme-diario-1 (TIF-1), especialmente TIF-1γ, las cuales suelen responder al	10 – 20% DM  40 – 75% DM de	Alta asociación a cáncer (Sensibilidad 78%, especificidad 89%. OR 27. VPP 58%.

	interferón y tienen funciones positivas – negativas en la carcinogénesis, que incluye la regulación de p53.	inicio tardío (+60 años)	VPN 95%) Afección muscular leve Afección cutánea grave
Anti – NXP2/ MJ/ p140	El AC se dirige contra la proteína de matriz nuclear 2 (p140/NXP2)	23% DMJ 11% DM	Enfermedad muscular leve DM clásica, úlceras digitales y calcificaciones subcutáneas. Se asocia con neoplasia
Anti – SAE	AC contra la enzima pequeña activadora del modificador similar a la ubiquitina.	8% DM	<8% DM. Se asocia con DA. Los pacientes asiáticos pueden tener disfagia y EPI No se asocia a cáncer

\* Asociación con EPI

**ANEXO 3.**  
**ANTICUERPOS ASOCIADOS A MIOSITIS**

	Frecuencia	Asociaciones clínicas
Anti – PM – Scl	15 – 30 %	PM, DM, SSc
Anti – RNP U1	10%	EMTC
Anti – Ku	< 20%	Sobreposición SSc
Anti – Ro (52, 60)	10 – 40%	Segundo anticuerpo más común en MII. Predice enfermedad más severa
Anti – cN – 1A	1 – 10 %	MCI, SSp, LES

**ANEXO 4.**  
**PATRONES TOMOGRÁFICOS DE EPI**

TIPO	CARACTERÍSTICAS	FRECUENCIA	PRONOSTICO
Neumonía intersticial usual (NIU)	Opacidades reticulares bilaterales con predominio basal y subpleural, asociadas con áreas de panalización con o sin bronquiectasias por tracción y ausencia de lesiones no compatibles (lesiones de predominio en lóbulos medios o superiores, lesiones peribroncovasculares, vidrio deslustrado, micronódulos profusos, quistes pulmonares, atrapamiento aéreo difuso y consolidación lobar o	55%*	Sobrevida 50% a cinco años.

	segmentaria)		
Neumonía intersticial no específica (NINE)	Opacidades bilaterales en vidrio deslustrado, localización periférica, con predominio en lóbulos medios y basales. Puede asociarse con áreas de fibrosis, sin evidencia de panalización o consolidación.	25%*  60%	
Neumonía intersticial aguda (NIA)	Áreas multifocales de consolidación, con tendencia a la coalescencia y con progresión hacia el patrón alveolar difuso	<2%*	
Neumonía organizada (NO)	Múltiples áreas de consolidación, uni o bilaterales, de localización periférica subpleural.	5*  90%	

<b>ANEXO 5.</b> <b>TCAR. ESCALA DE COMPROMISO INTERSTICIAL*</b>	
Grado 0	Ausencia de afectación intersticial
Grado 1	Engrosamiento intersticial sin presencia de patrón en panal
Grado 2	Patrón en panal con afectación de < 25% (+/- engrosamiento intersticial)
Grado 3	Patrón en panal con afectación de 25 – 50 % (+/- engrosamiento intersticial)
Grado 4	Patrón en panal con afectación de 50 – 75 % (+/- engrosamiento intersticial)
Grado 5	Patrón en panal con afectación de > 75% (+/- engrosamiento

	intersticial)
--	---------------

\*Modificado de Kazerooni *et al*

<b>SANEXO 6. TCAR. ESCALA DE COMPROMISO ALVEOLAR*</b>	
Grado 0	Ausencia de afectación alveolar
Grado 1	Patrón en vidrio deslustrado que afecta hasta el 5% del lóbulo
Grado 2	Patrón en vidrio deslustrado que afecta hasta el 25 % del lóbulo
Grado 3	Patrón en vidrio deslustrado que afecta el 25 – 50 % del lóbulo
Grado 4	Patrón en vidrio deslustrado que afecta el 50 – 75 % del lóbulo
Grado 5	Patrón en vidrio deslustrado con afectación > del 75 % del lóbulo

\*Modificado de Kazerooni *et al*

<b>ANEXO 7. CRITERIOS DE BOHAN Y PETER</b>	
1. Debilidad muscular proximal	Debilidad muscular proximal simétrica, con o sin disfagia y debilidad de los músculos respiratorios. Se desarrolla en varias semanas e incluso meses.
2. Elevación de enzimas séricas	CK total, aldolasa, deshidrogenasa láctica, transaminasas
3. Cambios electromiográficos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amplitud pequeña, potenciales de unidades motoras polifásicas de corta duración</li> <li>• Fibrilaciones, ondas agudas positivas, incremento de la irritabilidad de</li> </ul>

	<p>inserción</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descargas espontáneas, con frecuencias bizarras (repetitivas complejas)</li> </ul>
4. Biopsia muscular anormal	Degeneración musculoesquelética, regeneración, necrosis y fagocitosis con infiltrado celular mononuclear intersticial
5. Exantema típico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema heliotrópico</li> <li>• Pápulas o signo de Gottron</li> <li>• Exantema eritematoso y/o poiquilodermatoso</li> </ul>

PM definitivo: Todos los criterios 1 - 4      DM definitivo: Criterio 5 más 3 de los criterios 1-4

PM probable: 3 de los criterios 1 - 4      DM probable: Criterio 5 más 2 de los criterios 1- 4

PM posible: 2 de los criterios de 1 - 4      DM posible: Criterio 5 más 1 de los criterios 1- 4

## Tablas y figuras

TABLA 1.

DATOS DEMOGRÁFICOS	MII SIN EPI (n= 80)	MII ASOCIADA A EPI (n= 49)	<i>p</i>
Género			
Femenino	55 (68.8%)	37 (75.5%)	0.410
Masculino	25 (31.3%)	12 (24.5%)	
Edad al diagnóstico de MII (años)	40 (5 – 83)	40.12 ± 13.75	0.572
Inicio síntomas musculares/ cutáneos - Dx MII (meses)	4.5 (1 – 58)	4.0 (0 – 57)	0.213
Estación del año al inicio de síntomas musculares			0.254
Primavera	15 (22.1%)	7 (16.3%)	
Verano	16 (23.5%)	9 (20.9%)	
Otoño	15 (22.1%)	17 (39.5%)	
Invierno	22 (32.4%)	10 (23.3%)	
Estación de año al diagnóstico de MII			0.793
Primavera	17 (25.0%)	10 (21.7%)	
Verano	19 (27.9%)	10 (21.7%)	
Otoño	14 (20.6%)	11 (23.9%)	
Invierno	18 (26.5%)	15 (32.6%)	
Comorbilidades			
Hipotiroidismo	3 (3.8%)	9 (18.4%)	0.006
Hipertiroidismo	1 (1.3%)	1 (2.0%)	0.731
Diabetes tipo 2	7 (8.9%)	10 (20.4%)	0.071
Hipertensión arterial sistémica	18 (22.8%)	12 (24.5%)	0.825

IMC		25.35 (16.7 – 39.45)	26.77 ± 5.01	0.458
	Normal	36 (48.6%)	18 (39.1%)	0.044
	Sobrepeso	23 (31.1%)	13 (28.3%)	
	Obesidad grado 1	7 (9.5%)	13 (28.3%)	
	Obesidad grado 2	8 (10.8%)	2 (4.3%)	
Factores ambientales				
	Tabaquismo	24 (31.6%)	22 (45.8%)	0.109
	Exfumador	13 (17.1%)	11 (24.4%)	
	Fumador activo	8 (10.5%)	5 (11.1%)	
	Fumador pasivo	1 (1.3%)	3 (6.7%)	
	Exposición ambiental	5 (6.4%)	2 (4.1%)	0.576
	Exposición laboral	4 (5.1%)	5 (10.2%)	0.269

TABLA 2.

CARACTERISTICAS DE LA EPI	MII SIN EPI (n= 80)	MII ASOCIADA A EPI (n= 49)	p
Edad al diagnóstico de EPI (años)	–	43.1 ± 12.29	
Inicio síntomas musculares/ cutáneos - síntomas respiratorios (meses)	–	5.0 (0 – 167)	
Inicio síntomas respiratorios - Dx EPI (meses)	–	4.0 (0 – 61)	
Tiempo Dx MII - Dx EPI (meses)	–	4.0 (0 – 177)	
Presentación de la EPI	–		
Manifestación inicial		19 (39.6%)	
Durante seguimiento		29 (60.4%)	
Estación del año síntomas respiratorios	–		
Primavera		4 (8.9%)	
Verano		10 (22.2%)	
Otoño		16 (35.6%)	
Invierno		7 (15.6%)	
Subtipo de miopatía			
Dermatomiositis	46 (57.5%)	31 (63.3%)	0.018
Dermatomiositis juvenil	6 (7.5%)	3 (6.1%)	
Polimiositis	17 (21.3%)	6 (12.2%)	
Polimiositis juvenil	1 (1.3%)	1 (2.0%)	
Síndrome antisintetasa	0	6 (12.2%)	
Dermatomiosisi amiopática	4 (5.0%)	2 (4.1%)	
Miositis asociada a cáncer	6 (7.5%)	0	
Tratamientos previos			
Cloroquina	29 (36.7%)	9 (18.4%)	0.027

Metotrexato	65 (82.3%)	26 (53.1%)	0.000
Leflunomida	1 (1.3%)	1 (2.0%)	0.731
Azatioprina	52 (65.8%)	18 (36.7%)	0.001
Ciclosporina	20 (25.3%)	8 (16.3%)	0.232
Tacrolimus	1 (1.3%)	0	0.429
Micofenolato de mofetilo	7 (8.9%)	3 (6.1%)	0.575
Ciclofosfamida	3 (3.8%)	1 (2.0%)	0.579
Rituximab	18 (22.8%)	6 (12.2%)	0.138
Inmunoglobulina intravenosa	13 (16.5%)	1 (2.0%)	0.011

TABLA 3.

MANIFESTACIONES CLINICAS	MII SIN EPI (n= 80)	MII ASOCIADA A EPI (n= 49)	p
Eritema facial	52 (66.7%)	30 (61.2%)	0.533
Heliotropo	42 (53.2%)	23 (46.9%)	0.493
Pápulas de Gottron	40 (51.3%)	22 (44.9%)	0.484
Signo de Gottron	48 (61.5%)	32 (65.3%)	0.669
Signo V tórax	42 (53.2%)	30 (61.2%)	0.372
Signo del shawl	31 (39.2%)	16 (33.3%)	0.504
Eritema en brazos	34 (43.6%)	17 (37.0%)	0.468
Signo de Holster	20 (25.3%)	16 (34.8%)	0.260
Efluvio telógeno	13 (16.7%)	13 (27.7%)	0.142
Alopecia	6 (7.7%)	8 (17.0%)	0.109
Manos de mecánico	3 (3.9%)	5 (10.6%)	0.138
Cambios periungueales	13 (34.2%)	8 (32.0%)	0.856
Mialgias	49 (63.6%)	26 (56.5%)	0.504
Debilidad proximal	69 (86.3%)	43 (89.6%)	0.555
Flexores cervicales	22 (27.5%)	14 (29.2%)	0.839
Calcinosis	7 (8.9%)	3 (6.1%)	0.575
Disfonía	4 (5.0%)	0	0.119

Disfagia	43 (53.8%)	22 (44.9%)	0.329
Artralgias	25 (31.3%)	21 (43.8%)	0.154
Artritis	11 (13.8%)	10 (20.8%)	0.295
Prurito	30 (37.5%)	16 (33.3%)	0.634
Fiebre	9 (11.5%)	13 (27.1%)	0.026
Pérdida ponderal	33 (42.3%)	20 (41.7%)	0.944
Fenómeno de Raynaud	7 (8.9%)	6 (12.5%)	0.512
Vasculitis cutánea	7 (8.8%)	3 (6.3%)	0.610
Úlceras cutáneas	1 (1.3%)	5 (10.4%)	0.018
Síntomas sicca	5 (6.3%)	11 (22.9%)	0.006
Afección cardiovascular	2 (2.5%)	1 (2.0%)	0.867
Hipertensión pulmonar	1 (1.3%)	2 (4.1%)	0.306

TABLA 4.

LABORATORIO	MII SIN EPI (n= 80)	MII ASOCIADA A EPI (n= 49)	<i>p</i>
Creatinina	2515.5 (29 – 30162)	1668 (7 – 24653)	0.214
Aldolasa	44.4 (21 – 124)	45.3 (4.13 – 47)	1.000
AST	130 (12 – 1617)	80 (14 – 1675)	0.195
ALT	105 (14 – 1550)	100 (12 – 705)	0.311
DHL	881 (204 – 6180)	711.5 (43 – 3689)	0.181
Albúmina	3.43 ± 0.75	3.75 (1.7 – 59)	0.052
VSG	29.65 ± 11.5	33.5 (5 – 86)	0.387
C3	105 (50 – 164)	101 (70 – 172)	0.458
C4	21.19 ± 7.58	17.45 (6 – 38)	0.190
PCR	5.55 (0.5 – 175)	9 (0.5 – 153)	0.393
Anti – Ro	12 (24.5%)	10 (25.0%)	0.956
Anti – Ro títulos	4.6 (0 – 145.8)	4.52 (0 – 149)	0.757
Anti – La	1 (2.0%)	2 (4.9%)	0.455
Anti – Sm	1 (2.2%)	0	0.362
Anti – DNA	1 (2.7%)	0	0.437

Anti – RNP	1 (2.4%)	1 (2.8%)	0.912
Anti – SCL70	1 (2.4%)	1 (3.0%)	0.876
Anti – JO1	1 (3.6%)	6 (27.3%)	0.042
Anti – MI2	0	1 (100%)	
Anti – TIF	0	0	
Anti – PRS	0	0	

TABLA 5.

ANÁLISIS MULTIVARIADO	O. R.	IC 95%	<i>p</i>
Género femenino	1.402	0.627 – 3.134	0.196
Hipotiroidismo	5.625	0.099 – 21.956	0.953
DT2	2.639	0.931 – 7.473	0.200
Dislipidemia	3.077	1.040 – 9.102	0.224
Artralgias	1.711	0.816 – 3.589	0.259
Artritis	1.651	0.643 – 4.240	0.296
Úlceras cutáneas	9.186	1.040 – 81.175	0.308
Síntomas sicca	4.459	13.778	0.999
Fiebre	2.848	1.110 – 7.306	0.150
Anti – Ro (+)	1.028	0.391 – 2.705	0.349

FIGURA 1.

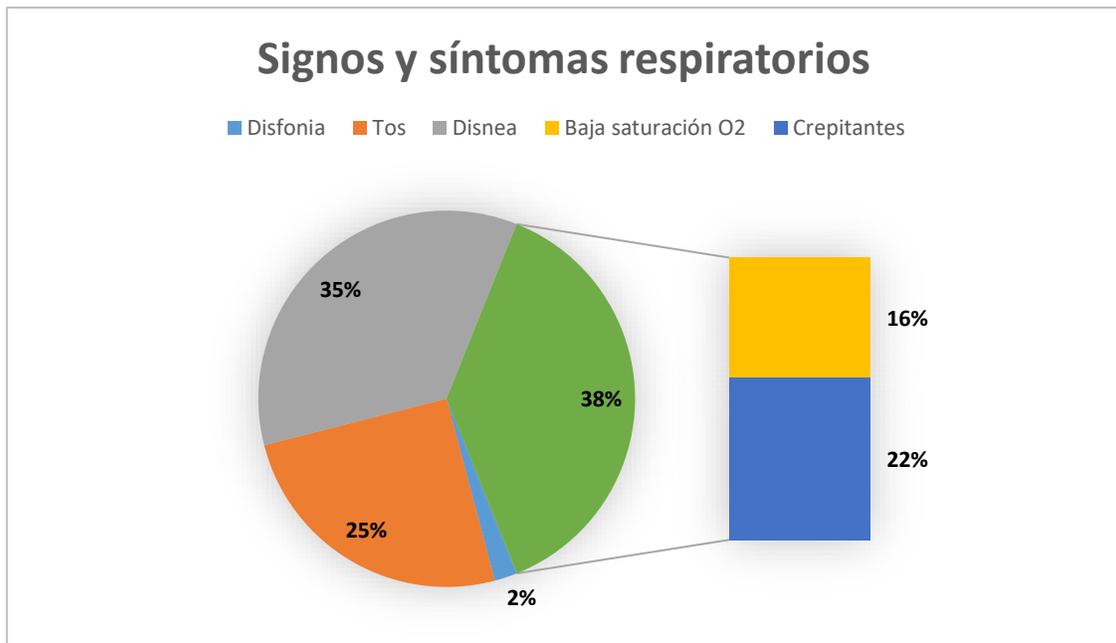
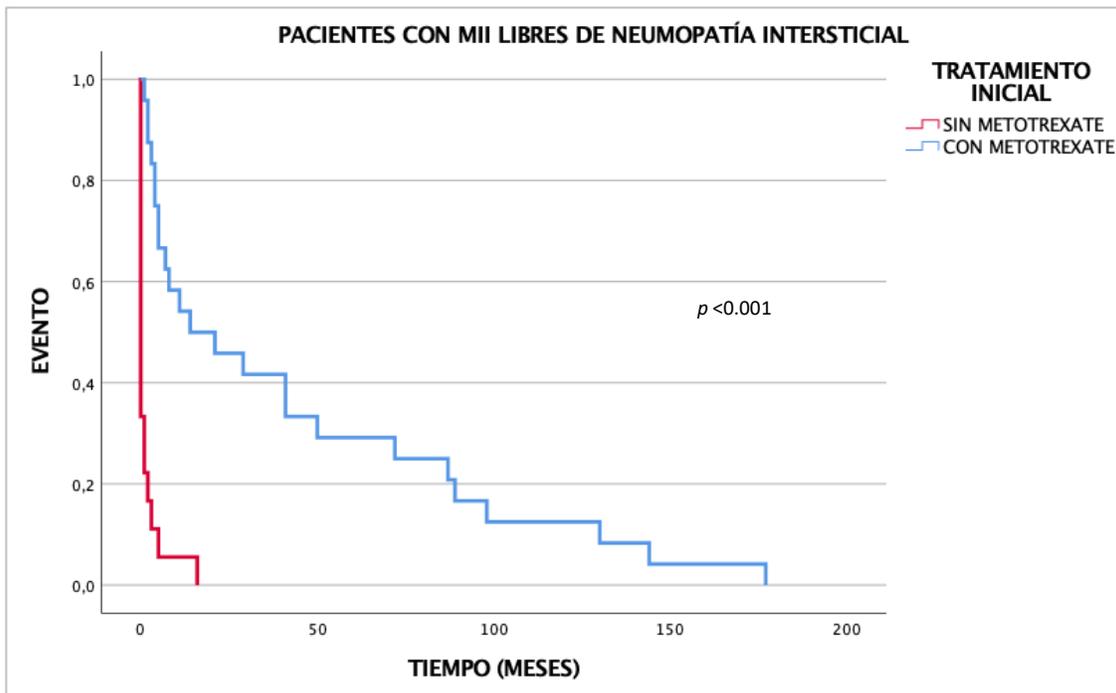
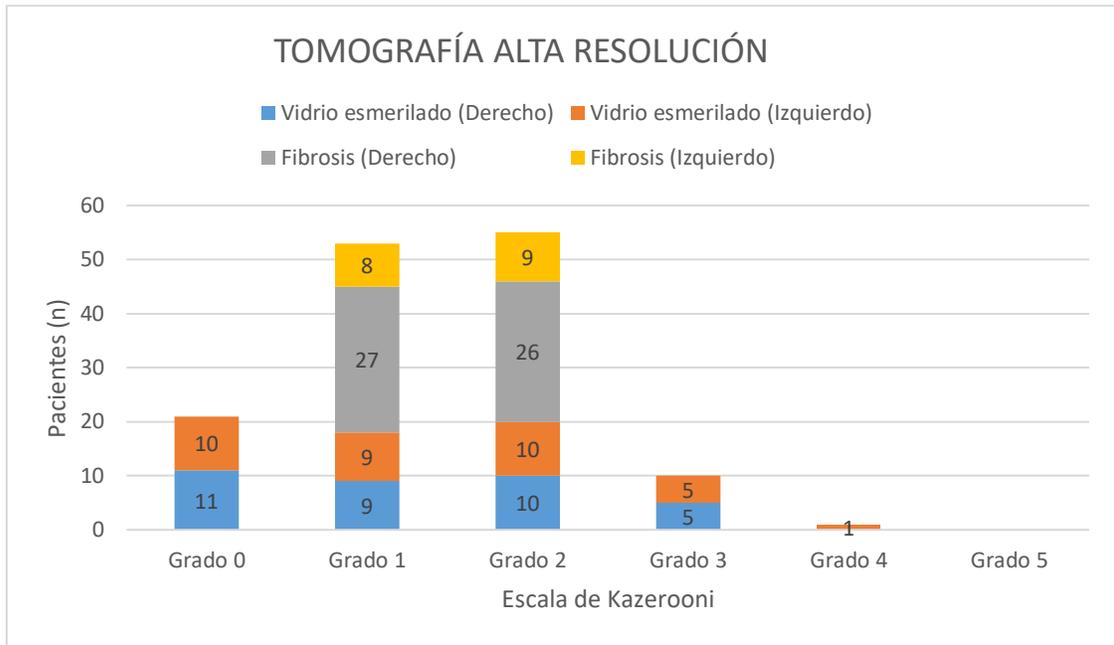


FIGURA 2.



**FIGURA 3.**



**FIGURA 4.**

